

VIRUSES AND HUMAN CANCER
FROM BASIC SCIENCE TO CLINICAL PREVENTION

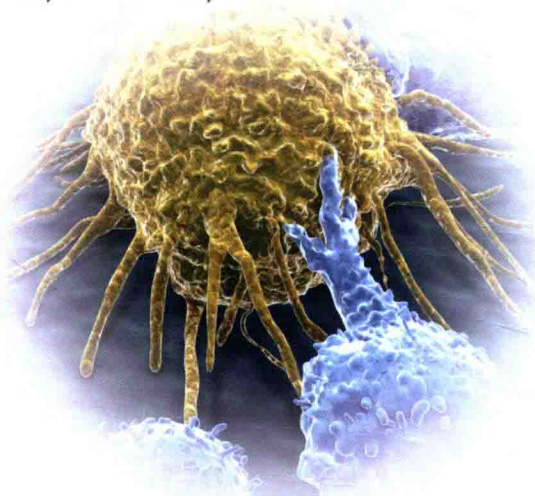
病毒感染与人类肿瘤

——从基础科学到临床预防

Mei Hwei Chang 编著
〔美〕 Kuan-Teh Jeang

卢建红 等 编译

ONCOGENIC



科学出版社

病毒感染与人类肿瘤

从基础科学到临床预防

Viruses and Human Cancer
From Basic Science to Clinical Prevention

Mei Hwei Chang 编著
〔美〕 Kuan-Teh Jeang

卢建红 等 编译



本书受以下基金项目资助：

国家自然科学基金（81372139，81171931，81471959，81501746，31470263）

国家重点基础研究发展计划（973 计划，2015CB554301）

科技部科技基础性工作专项（2013FY113300）

湖南省自然科学基金（2015JJ2149）

云南省应用基础研究计划（2013FZ143）

中国医学科学院医学生物学研究所重点项目（2014IMB03ZD）

科学出版社

北 京

图字：01-2016-1755

内 容 简 介

本书来自 2014 年 Springer 出版的肿瘤研究最新进展 *Recent Results in Cancer Research* 丛书, 原书作者都是相关领域的专家, 对当前的研究进展内容描述比较详尽, 体现了最新进展。本书阐述了已发现的几种常见肿瘤病毒感染的致瘤机制及其预防, 领域涉及病毒学和肿瘤学研究, 内容涉及外泌体、非编码 RNA、炎症与肿瘤、肿瘤微环境等当前在肿瘤研究领域的热点概念。

本书适合于从事肿瘤相关基础研究与临床预防的科研人员和临床医生, 也适合于从事肿瘤病毒或病毒学相关学习和研究的本科生及硕士、博士研究生参考。

Translation from English language edition:

Viruses and Human Cancer

From Basic Science to Clinical Prevention

edited by Mei Hwei Chang and Kuan-Teh Jeang

Copyright©Springer Berlin Heidelberg 2014

Springer Berlin Heidelberg is a part of Springer Science+Business Media

All Rights Reserved

图书在版编目(CIP)数据

病毒感染与人类肿瘤：从基础科学到临床预防/张美惠等编著；卢建红等编译。—北京：科学出版社，2016.3

书名原文：Viruses and Human Cancer: From Basic Science to Clinical Prevention

ISBN 978-7-03-047942-6

I. ①病… II. ①张… ②卢… III. ①致肿瘤病毒—研究 IV. ①R730.231

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 060284 号

责任编辑：罗 静 刘 晶/责任校对：郑金红

责任印制：徐晓晨/封面设计：刘新新

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码：100717

<http://www.sciencep.com>

北京教图印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2016 年 3 月第 一 版 开本：720×1000 B5

2016 年 3 月第一次印刷 印张：21

字数：406 000

定价：120.00 元

(如有印装质量问题，我社负责调换)

《病毒感染与人类肿瘤：从基础科学到临床预防》

编译人员名单

主 编 译 卢建红（中南大学基础医学院肿瘤研究所）

李义平（中山大学中山医学院、人类病毒学研究所）

瞿小旺（南华大学转化医学研究所）

副主编译 刘红旗（中国医学科学院医学生物学研究所）

其他参加人员（按姓名拼音排序）

刘灵芝 刘文培 刘玉良 邵卫星

陶玉芬 徐占雪 杨 静 尹 典

郑福祥 周 詮 周中林 左埈莲

Wu Hongzhuan

编译者序

目前已知大约有 12% 的人类肿瘤与病毒有关，病毒是治疗和预防相关性肿瘤的重要切入点。与一般的病毒性疾病一样，对于病毒相关性肿瘤，人类需要了解病毒的致病机制、获取流行病学数据；目标是开发有效的疫苗和治疗手段，最终控制或消灭致病性病毒。肿瘤病毒研究的发展在肿瘤研究中具有不可磨灭的历史，从 20 世纪初第一个肿瘤病毒即鸡 Rous 肉瘤病毒的发现到第一个原癌基因 *src* 的发现、著名的抑癌基因 *p53* 的发现，以及从 1964 年第一个人类肿瘤病毒即 EB 病毒到当前多种人类肿瘤病毒的发现，无不体现了这点。到目前为止，至少有 5 个诺贝尔生理学或医学奖与肿瘤病毒的研究或发现有关。需要指出的是，上述的有些发现来自于动物肿瘤病毒，不包含在本书中。

无疑，病毒学与肿瘤学已相互交叉，互为渗透。虽然目前获取信息的途径很多，对于从事肿瘤病毒学的研究人员和临床医生来说，有几本好的工具书仍然是必要的。编译这本书，源自偶然。2014 年我留学回国时获得刚出版的原版书，发现书的内容新颖，编写详细，内容涉及基础科学与临床预防，便萌发了翻译出版的想法。由于有一系列从事病毒学和肿瘤学科研工作的专业人员及资深翻译人员的尽心参与，这本编译版的书终于得以面世。本书的主要内容忠实于原著，只对部分章节进行了编辑。关于 EB 病毒的致癌作用和预防（原书第 10 章），原作者在移植后淋巴细胞增生性疾病描述较多，我们结合自己和当前的研究进展进行了编译，补充了 EB 病毒通过编码和诱导 microRNA 发挥作用等内容（编译版第 5 章和第 6 章）；第 4 章也是增加的内容。

在本书出版之际，特别感谢付出辛勤劳动的所有参编参译人员和科学出版社。

科学技术和研究的发展日新月异，相信还会有更多的病毒被发现与肿瘤发生相关或者更多的肿瘤与病毒感染有关。尽管我们很努力，书中错误也在所难免，而且书籍逐渐会有些赶不上时代的步伐。我们一方面希望读者对书中错误不吝指正，另一方面相信很多内容会是经典。如果这本书能给读者带来较大的收获，即是达成了我们的心愿。

卢建红

2016 年 3 月于长沙

目 录

编译者序

第 1 章 概论：病毒感染与人类肿瘤	1
1 引起人类肿瘤的病毒	3
2 致癌机制	4
2.1 病毒感染与肿瘤的因果联系	5
2.2 确认一种病毒的病因学的基础和临床意义	5
2.3 发现新的致癌病毒	7
参考文献	7
第 2 章 病毒感染与人类肿瘤的流行病学	11
1 引言	12
2 全球范围内致癌病毒感染率	13
3 全球范围内的一些病毒引起的癌症发病率	18
4 肿瘤病毒的致癌机制	20
5 一些病毒引起的癌症的终生累积发病率	21
6 一些病毒引起的癌症的共同作用因子	21
7 HBV 引起的肝细胞癌的风险计算	23
8 通过疫苗和抗病毒治疗减少癌症发生率	25
9 未来展望	26
参考文献	26
第 3 章 病毒感染、炎症与肿瘤的预防	32
1 引起肿瘤的慢性病毒感染	33
2 炎症与肿瘤	34
2.1 炎症与肿瘤生长的内在联系	34
2.2 肿瘤相关性炎症过程中细胞因子信号机制和分子途径	35
2.3 炎症过程中的肿瘤微环境	36
2.4 肿瘤生长过程中的炎症、缺氧和血管生成	37
2.5 慢性病毒感染和恶性肿瘤中的 T 细胞耗竭	38
3 炎症与转移	39
4 炎症相关性肿瘤的预防	40
4.1 抗病毒疫苗和治疗	41

4.2 抗纤维化治疗·····	42
4.3 抗炎治疗·····	44
5 展望：肿瘤免疫治疗的前景·····	46
参考文献·····	47
第4章 病毒感染与肿瘤微环境 ·····	59
1 引言·····	59
2 病毒感染与肿瘤微环境的形成及其相互影响·····	59
2.1 炎症、癌变与肿瘤微环境·····	60
2.2 免疫细胞与肿瘤微环境·····	61
2.3 microRNA 与肿瘤微环境·····	62
2.4 肿瘤细胞代谢与肿瘤微环境·····	62
3 几种病毒的感染与肿瘤微环境·····	63
3.1 EBV 与肿瘤微环境·····	63
3.2 HBV 与肿瘤微环境·····	64
3.3 HCV 与肿瘤微环境·····	65
3.4 HPV 与肿瘤微环境·····	66
3.5 HIV 与肿瘤微环境·····	66
4 针对肿瘤微环境的靶向治疗及展望·····	67
参考文献·····	68
第5章 EB 病毒的致癌作用 ·····	73
1 引言·····	73
2 EB 病毒的感染与复制·····	74
2.1 EB 病毒的感染与进入细胞·····	74
2.2 EB 病毒的主要编码产物·····	77
2.3 EB 病毒的复制·····	79
3 EBV 相关性肿瘤和疾病·····	80
3.1 EBV 与上皮性肿瘤·····	80
3.2 EBV 与淋巴瘤·····	82
3.3 EBV 与移植后淋巴组织增生性疾病·····	84
4 EBV 通过 microRNA 发挥致癌作用·····	84
4.1 EBV 编码的 miRNA·····	85
4.2 EBV 诱导宿主 miRNA 的异常表达·····	87
4.3 EBV 相关的 miRNA 调控共同的靶基因·····	88
4.4 EBV 相关的 miRNA 与免疫逃逸·····	89
4.5 EBV 相关的 miRNA 与炎症和肿瘤微环境·····	90

4.6 EBV 相关的 miRNA 与临床应用	91
5 小结	91
参考文献	91
第 6 章 EB 病毒感染及相关性疾病的预防	102
1 引言	102
2 EBV 感染的血清学检测	102
3 EBV 疫苗	103
4 PTLN 的治疗	104
5 小结	106
参考文献	107
第 7 章 乙型肝炎病毒的致癌作用	110
1 引言	110
2 HBV 基因组及复制	111
3 HBx——一个具有复杂结构和功能的反式激活因子	113
4 HBx 与 E3 泛素连接酶：不仅仅是蛋白稳定性的一种联系？	114
5 HBx 与肝细胞恶性转化	117
6 HCC 中 HBV DNA 整合及突变的 X 基因	118
7 结论与展望	118
参考文献	120
第 8 章 乙型肝炎病毒感染与肝癌的预防	126
1 引言	126
2 HCC 造成的疾病负担	127
3 HBV 感染的传播途径	127
4 慢性 HBV 感染与 HCC	128
4.1 发生 HCC 的病毒 (HBV) 风险因素	129
4.2 HCC 宿主因素	130
4.3 母体影响	131
4.4 环境或生活方式因素	131
5 HCC 预防	131
5.1 一级预防：通过免疫接种预防 HBV 感染	133
5.2 接种 HBV 疫苗有效地减少 HBV 感染及相关并发症	133
6 通过免疫接种阻止 HBV 感染和预防 HCC 的效果	134
7 肝癌预防中亟待解决的问题	136
7.1 覆盖率低	136
7.2 疫苗接种后的突破性感染 (免疫失败)	137

8 有效控制 HBV 相关性 HCC 的策略	138
8.1 预防 HBV 突破性感染	138
8.2 高危人群筛查和 HBV 相关 HCC 的二级预防	139
9 其他癌症预防的未来前景和意义	140
参考文献	140
第 9 章 丙型肝炎病毒的致癌作用	146
1 引言	146
2 HCV 和病毒蛋白	147
3 HCV 在肝癌发生中的可能作用	148
4 HCV 在小鼠体内表现致癌作用	148
5 HCV 增强产生氧化应激作用和调节胞内信号	150
6 HCV 感染中的 ROS 来自线粒体	151
7 HCV 在诱导 ROS 的同时减弱某种抗氧化系统	152
8 HCV 感染的代谢改变：肝病发展的共同因素	153
9 小结	154
参考文献	155
第 10 章 HCV 感染与肝癌的预防	161
1 引言	161
2 HCV 感染	162
3 丙型肝炎和发生 HCC 的风险因子	163
4 预防丙肝导致的肝硬化患者发生 HCC	164
5 预防慢性丙肝患者发生肝硬化和 HCC	165
6 丙型肝炎的抗病毒治疗	166
6.1 标准治疗方法	166
6.2 聚乙二醇化 IFN/利巴韦林抗病毒应答的预测因子	167
6.3 直接作用抗病毒药物	167
6.4 靶向宿主的药物	171
6.5 治疗性疫苗	171
7 HCV 高发人群的预防	172
7.1 预防性疫苗	172
7.2 公共卫生措施	172
8 小结	173
参考文献	173
第 11 章 人类乳头状瘤病毒在肿瘤发生中的作用	182
1 引言	182

1.1 HPV 的生命周期	184
1.2 HPV 基因组	185
1.3 癌蛋白: E5、E6 和 E7	186
2 小结	190
参考文献	190
第 12 章 通过疫苗接种控制 HPV 感染及其相关性肿瘤	196
1 引言	197
2 目前市售的预防性疫苗	198
3 第二代预防性疫苗的开发	201
4 治疗性疫苗的临床开发策略	203
4.1 治疗性疫苗的概念和目标	203
4.2 基于活载体的治疗性 HPV 疫苗	204
4.3 基于多肽的治疗性 HPV 疫苗	205
4.4 基于蛋白质的疫苗	206
4.5 基于树突状细胞的疫苗	207
4.6 基于 DNA 的疫苗	208
4.7 联合策略	209
5 小结	210
参考文献	210
第 13 章 HTLV-1 与白血病: 成人 T 细胞白血病发生中的病毒-细胞相互作用	219
1 引言	219
2 HTLV-1 的感染	220
2.1 流行病学	220
2.2 嗜性和受体	220
2.3 病毒增殖	221
2.4 病毒的基因表达	223
3 Tax 的表达决定 HTLV-1 感染细胞的命运	224
3.1 Tax 促进 HTLV-1 感染细胞的存活和增殖	224
3.2 Tax 表达细胞中 DNA 损伤的累积	227
4 ATL	228
4.1 Tax 表达的缺失与对宿主免疫监测的逃避	228
4.2 HBZ 的表达	229
5 小结	230
参考文献	230

第 14 章 人类嗜 T 淋巴细胞病毒 1 型感染与成人 T 细胞白血病/淋巴瘤的预防	241
1 引言	242
2 HTLV-1 感染的流行病学	242
2.1 全球概况	242
2.2 日本	242
3 传播模式和临床转归	242
4 成人 T 细胞白血病/淋巴瘤的流行病学	243
5 HTLV-1 的传播机制	243
6 HTLV-1 传播的预防	244
6.1 垂直传播的预防	244
6.2 水平传播的预防	244
6.3 输血和性传播的预防	245
7 成人 T 细胞白血病/淋巴瘤的病程	245
7.1 成人 T 细胞白血病/淋巴瘤的致病性	245
7.2 从无症状带毒发展到 ATLL 的决定因素	246
8 成人 T 细胞白血病/淋巴瘤患者的预后	246
8.1 急性和淋巴瘤亚型	246
8.2 慢性和郁积亚型	247
9 当前的治疗措施	247
9.1 传统化疗方法	247
9.2 异体造血干细胞移植	247
9.3 α 干扰素 (IFN- α) 和叠氮脱氧胸苷	248
9.4 ATLL 的预防	248
9.5 ATLL 预防的未来展望	248
10 小结	249
参考文献	250
第 15 章 人疱疹病毒 8 型分子生物学：病毒致病性和复制相关的新功能及病毒-宿主相互作用	255
1 引言	256
2 HHV-8 潜伏期产物与自分泌调节紊乱	257
2.1 潜伏相关核抗原 (LANA)	257
2.2 病毒 FLICE 抑制蛋白 (vFLIP)	259
2.3 kaposins	260
2.4 PEL 中的病毒白细胞介素-6 (vIL-6)	261

2.5	PEL 中病毒干扰素调节因子 3 (vIRF-3)	264
2.6	MicroRNA (miRNA)	264
3	通过裂解活性的新型病毒-宿主相互作用	268
3.1	病毒白细胞介素-6 (vIL-6)	268
3.2	病毒 CC 趋化因子配体 (vCCL)	268
3.3	病毒 G 蛋白偶联受体 (vGPCR)	269
3.4	病毒干扰素调节因子 (vIRF)	270
3.5	K7 编码的病毒凋亡抑制蛋白 (vIAP)	272
4	末端膜蛋白	273
4.1	K1/可变包含 ITAM 的蛋白 (VIP)	273
4.2	K15 编码的膜蛋白	274
5	小结	276
	参考文献	279
第 16 章	抗病毒治疗与癌症控制	300
1	引言	300
2	乙肝病毒 (HBV) 和丙肝病毒 (HCV)	301
2.1	抗乙肝病毒治疗	302
2.2	抗 HCV 治疗	305
3	HBV-HCV 共感染	305
4	HBV-HIV 共感染和 HCV-HIV 共感染	306
5	卡波西肉瘤相关疱疹病毒	307
6	人类嗜 T 淋巴细胞病毒 1 型 (HTLV-1)	308
7	EB 病毒 (EBV)	309
8	人乳头瘤病毒 (HPV)	310
9	梅克尔细胞多瘤病毒	311
10	结论与展望	311
	参考文献	312

第 1 章 概论：病毒感染与人类肿瘤

John T.Schiller 和 Douglas R. Lowy

摘 要 据估计，目前全世界大约 10%的癌症由病毒感染引起，其中绝大部分(>85%)出现在发展中国家。致癌病毒包括很多种类的 DNA 和 RNA 病毒，诱发癌症的机制也多种多样。总体上，肿瘤发生在少数被感染的个体，并且要经过多年的慢性感染。与癌症病例相关最多的病毒有人乳头状瘤病毒(HPV)，以及肝炎病毒 HBV 和 HCV。HPV 会引起宫颈癌及其他几种上皮恶性肿瘤，而大多数的肝细胞肝癌由后两者引起。其他致癌病毒包括 Epstein-Barr 病毒(EBV)、卡波西肉瘤相关疱疹病毒(KSHV)、人类 T 淋巴细胞白血病病毒(HTLV-I)，以及梅克尔细胞多瘤病毒(MCPyV)。对感染病原的鉴定使人类找到了一些可以降低肿瘤发生风险的干预手段，这些手段包括：HBV 和 HPV 疫苗、基于 HPV 检测的宫颈癌筛查、针对慢性 HBV 和 HCV 感染的抗病毒治疗，以及筛查血液制品中可能存在的 HBV 和 HCV 病毒。更多致癌病毒的成功鉴定，将加深对病因和发病机制的认识，同时也可提供新的治疗和预防手段。

特定的某些人类病毒的感染，是相当一部分人类恶性肿瘤的主因，这种认识的确立是癌症病因学最显著的成就之一。根据最近的估计，全球每年 1300 万的人类肿瘤病例中，有超过 10%是由以下人类病毒引起的：人乳头状瘤病毒(HPV)、乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、EB 病毒(EBV)、卡波西肉瘤相关性疱疹病毒(KSHV)（又称人类疱疹病毒 8 型）、人类 T 淋巴细胞白血病病毒(HTLV-I)，以及梅克尔细胞多瘤病毒(MCPyV)(de Martel et al. 2012)。此外，全球范围内还有 5%的癌症（主要是胃癌）是由幽门螺杆菌引起的。这个结论是基于过去 50 年间大量的实验室结果及流行病学研究得出的。在第 2 章我们会更加详细地讨论，不同病毒引发的新发病例数相差甚远，从 HPV 导致的 60

J. T. Schiller (✉) _ D. R. Lowy

Laboratory of Cellular Oncology, Center for Cancer Research, National Cancer Institute,
Bethesda, MD, USA

e-mail: schillej@mail.nih.gov

D. R. Lowy

e-mail: dl60z@nih.gov

万人，到 HTLV 导致的 2100 人（表 1-1）。超过 85%的由病毒引发的癌症患者来自发展中国家，这就意味着，病毒引发的癌症问题可以解读为公共卫生预防问题。

表 1-1 不同发展状况地区中由特定病毒感染新引发的癌症病例数量（de Martel et al. 2012）

病毒	全球	发展中国家	发达国家
HPV	600 000	520 000	80 000
HBV	380 000	330 000	44 000
HCV	220 000	190 000	37 000
EBV	110 000	96 000	16 000
KSHV	43 000	39 000	4 000
HTLV	2 100	660	1 500

由不同病毒引起的癌症类型及比例都大不相同，这是因为病毒感染情况差异很大（de Martel et al. 2012）（表 1-2）。此外，肿瘤病例间的病毒流行情况也因地理位置不同而有差别。HPV 通常感染复层鳞状上皮，与一些生殖器癌症相关。宫颈癌几乎 100%与之相关，外阴癌则不足 50%。最近，HPV 病毒也更多地与口咽部癌联系在一起，不同地区间的感染率估值也大不相同（Gillison 2008）。HPV 相关的口咽部癌比例似乎大大增加，目前，美国及其他几个（Arora et al. 2012）工业化国家（Chaturvedi et al. 2011; Chaturvedi et al. 2012）的感染率达 50%。HBV 和 HCV 对肝细胞有严格的嗜性，它们是肝癌的主要病因（El-Serag 2012）。EBV 通常感染上皮细胞和淋巴细胞，特别是 B 细胞，它是绝大多数霍奇金淋巴瘤及伯基特淋巴瘤的病因（Saha and Robertson 2011），同时也是上皮来源的肿瘤如大多数鼻咽癌的致病因子（Kutok and Wang 2006）。几乎所有的卡波西肉瘤中都可以检测到 KSHV，它同时也与两种比较稀少的 B 细胞淋巴瘤（多中心性巨大淋巴结增生症和原发性渗出性淋巴瘤）的形成密切关联。HTLV-1 也以淋巴细胞作为靶细胞，它是成人 T 细胞白血病和淋巴瘤的主因（Gallo 2011）。MCPyV 似乎是皮肤正常菌群的一部分，也因此与接近 3/4 的梅克尔细胞癌（一种少见的皮肤癌）相关（Aror et al. 2012）。

表 1-2 病毒相关癌症中的病毒感染率（de Martel et al. 2012）

病毒	癌症	地理区域	病例中感染率/%
HPV	宫颈	全球	100
HPV	阴茎	全球	50

续表

病毒	癌症	地理区域	病例中感染率/%
HPV	肛门	全球	88
HPV	外阴	全球	43
HPV	阴道	全球	70
HPV	口咽部	北美	56
HPV	口咽部	南欧	17
HPV	口咽部	日本	52
HBV	肝	发展中国家	59
HBV	肝	发达国家	23
HCV	肝	发展中国家	33
HCV	肝	发达国家	20
EBV	霍奇金淋巴瘤	发展中国家-儿童	90
EBV	霍奇金淋巴瘤	发展中国家-成人	60
EBV	霍奇金淋巴瘤	发达国家	40
EBV	伯基特淋巴瘤	撒哈拉以南非洲	100
EBV	伯基特淋巴瘤	其他地区	20~30
EBV	鼻咽癌	高发地区	100
EBV	鼻咽癌	低发地区	80
KSHV	卡波西肉瘤	全球	100
HTLV-1	成人 T 细胞白血病	全球	100
MCPyV	梅克尔细胞癌	全球	74

1 引起人类肿瘤的病毒

人类肿瘤病毒包含几种显著不同的病毒组，包括小基因组（HPV、HBV 和 MCPyV）、大基因组（EBV 和 KSHV）、正链 RNA 基因组（HCV）和逆转录病毒组（HTLV-1）（表 1-3）（Butel and Fan 2012），它们各自的致癌机制也大不一样。但是，人类肿瘤病毒的一个共同特征是，肿瘤的形成是病毒生命周期的一种失常，也是感染的一种异常形式。对于有的病毒，如 HPV 和 MCPyV，癌细胞内的病毒基因组发生了突变，并且/或者整合至宿主 DNA，因而它们不再产生传染性病毒子（Vinokurova et al. 2008；Arora et al. 2012）。通常在很多年后，病毒相关的癌症几乎都会由慢性感染升级为单克隆增殖过程，这说明感染只是致癌过程中众多步骤的一部分。一个明显的例外是 KSHV 引起的卡波西肉瘤，它在感染

的几个月内就可以在免疫抑制的个体中升级为多克隆肿瘤（Mesri et al. 2010）（也可见第 15 章）。

表 1-3 人类致癌病毒的基本特征

病毒	基因组	病毒粒子结构	正常嗜性	分离年份（参考文献）
HPV16	7.9kb 双链环状 DNA	55nm，裸露二十面体	复层鳞状上皮	1983（Dürst et al.1983）
HBV	3.2kb 部分双链环状 DNA	42nm，有包膜	肝细胞	1970（Dane et al. 1970）
HCV	9.6k nt 线性正链 RNA	有包膜	肝细胞	1989（Choo et al. 1989）
EBV	172kb 线性双链 DNA	有包膜	上皮细胞和 B 细胞	1964（Epstein et al. 1964）
KSHV	165kb 线性双链 DNA	有包膜	口咽部上皮细胞	1994（Chang et al. 1994）
HTLV-1	9.0k nt 线性正链 RNA	有包膜	T 细胞和 B 细胞	1980（Poiesz et al. 1980）
MCPyV	5.4kb 双链环状 DNA	40nm，裸露二十面体	皮肤	2008（Feng et al. 2008）

2 致瘤机制

在下文中将会谈到，大部分肿瘤病毒的致癌机制包括特定病毒基因（致癌基因）产物的持续表达，这些基因产物通过与细胞基因产物的相互作用来控制增殖或抗凋亡。癌基因蛋白的例子包括 HPV 的 E6 和 E7、EBV 的 LMP1，还有 HTLV-1 的 Tax（分别见第 5、6、11 和第 13 章）。病毒（如 EBV）编码微小 RNA（miRNA），会通过抑制细胞生长负调控因子的表达，产生致瘤作用（Raab-Traub 2012）。KSHV 则主要通过改变复杂的细胞因子/趋化因子网络起作用（Mesri et al. 2010）（见第 15 章）。相反地，一些肿瘤，如 HCV 和 HBV，可能会通过持续损害组织及其再生，以及宿主对持续感染的慢性炎症反应，以这种更加间接的方式诱发癌症（Alsion et al. 2011）（见第 3、8 和第 9 章）。

一些病毒，特别是逆转录病毒，可以在动物模型中以插入突变的方式诱发癌症（Fan and Johnson 2011）。但是，这种机制并没有在人类有令人信服的记录，只有一些患者在实验性的基因导入试验中的记录，这些实验都涉及使用高剂量的重组逆转录病毒载体（Romano et al. 2009）。HIV 也可被认为是一种肿瘤病毒，因为 HIV 感染是几种癌症的极高风险因素，不过，这些癌症绝大部分还与其他病毒相关（Parkin 2006）。HIV 感染对肿瘤形成的影响被认为是间接的，它抑制正常的人类免疫功能，使其不能控制或者清除致瘤病毒感染，并且/或者不能对初期肿瘤进行免疫监视（Clifford and Franceschi 2009）。与这个推测一致的是，在其他形式的免疫抑制患者中，这些癌症的比率也会提高。

2.1 病毒感染与肿瘤的因果联系

以上7种病毒及特定癌症间的因果联系的确立是较完善的，即使不完全，也大体上符合 A. Bradford Hill 爵士在20世纪70年代初期提出的因果关系标准(Hill 1971)。感染与癌症关联的强烈性和一致性是高度建立在不同背景下的多种流行病学研究基础上的。例如，对于 HPV 和 KSHV 感染分别对宫颈癌和卡波西肉瘤发生的相对风险，有超过100个研究。在一些情况下，鉴定特定致瘤型对其强相关性分析尤为重要，需要鉴定特定的肿瘤亚型，如黏膜高危型 HPV 中的 HPV16 型和18型、头颈之间的口咽部癌。感染可以发展成癌症，并且通常是经过很多年，这满足了时间性标准。某些病例中，确认了在癌症前期病变中可以持续检测到病毒，HPV 及其他高级别宫颈上皮内瘤变就是如此（见第11章）。大部分情况下，病毒感染率高的人群，相关肿瘤的比率也更高，如 HBV 与肝癌，这满足了剂量-反应关系 (El-Serag 2012)（见第8章）。但是，当普通人群也有致癌病毒高感染率，以及其他风险因素引起感染率变化时，这些相关性有时候会混淆。典型的例子是普通人群中 EBV 的高感染率，以及在 EBV 阳性伯基特淋巴瘤的诱发中与疟疾感染密切相关的共同作用因子 (Magrath 2012)（见第5和第6章）。在无数实验室研究中，确认了携有增殖、凋亡关键调控因子的病毒蛋白之间的相互作用，它们在体外永生化的转化作用，以及它们在动物模型中的致瘤作用，满足了致瘤因子的生物学合理性标准（见第5、6、7、9、11、13和第15章）。这些研究也支持了一个标准：相关性须与目前对发病机制的理解一致。在这个病例中，该理解是指肿瘤发生的过程。最后一个标准——减少暴露于病原可以预防疾病，这是最有说服力的标准，它已被 HBV 证实，在下文以及第8章中将会谈到。

2.2 确认一种病毒的病因学的基础和临床意义

确认一种病毒是某种特定癌症的主要原因，这可能是一项重要发现，原因如下。

第一，它可以加深对致癌过程的基础认识，因此可以为干预治疗确认潜在的靶细胞，这些干预通常对病毒性肿瘤和非病毒性肿瘤都有意义。例如，抑癌基因 p53 和 pRb 最先在实验系统中都被认为是小 DNA 肿瘤病毒的结合伴侣，后来都被证明其实是人类致癌病毒的标靶。它们在非病毒肿瘤中也是最活跃的突变基因 (Howley and Livingston 2009)（见第11章）。

第二，病毒的存在可以用于癌症的诊断或风险评估。HPV DNA 用于宫颈癌筛查已经很好地说明了这一点 (Schiffman et al. 2011)。HPV DNA 测试对于高级别癌前病变和宫颈癌来说，要比标准巴氏试验更灵敏，所以宫颈检测中，HPV DNA 为阴性的妇女，两次检测的间隔时间可以更长 (Saslow et al. 2012)。另外一个例子是给肝硬化和肝癌的高风险个体做 HCV 筛查确认。美国最近推荐 1945~1965