

病毒感染与肺癌

王 谦¹ 综述 战忠利¹, 李君文² 审校

(1 天津医科大学附属肿瘤医院病理科, 天津 300060; 2 军事医学科学院 卫生学环境医学研究所, 天津 300050)

[摘要] 肺癌是目前严重危害人类健康的常见恶性肿瘤之一,但其发病机制仍不清楚。而病毒与肿瘤之间的关系越来越多的得到证实。近年来研究发现,有些 DNA 和 RNA 病毒可导致肺癌的发生,如 EB 病毒、HPV 等。这些病毒可通过基因整合到人基因组中或引起基因突变等方式导致肺癌的发生。

[关键词] 肺癌; 病毒; 病因

[中图分类号] R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-2588(2006)06-0475-04

Viruses infection and lung cancer

WANG Qian¹, ZHAN Zhong-li¹, LI Jun-wen²

(1 Department of Pathology, Tianjin Medical University Tumour Hospital, Tianjin 300060

2 Military Medical Environment Research Institute, Tianjin 300050, China)

[Abstract] Lung cancer is one of the common malignant tumors which threaten human life. And the pathogenesis of lung cancer is still unclear. But the relationship between viruses and lung cancer are validated. It was described that lung cancer can be caused by some DNA or RNA viruses in many ways such as Epstein-Barr virus, human papillomavirus. These viruses can integrate into human's genome causing human-genome's mutation.

[Key words] lung cancer, viruses, pathogenesis

[Int J Pathol Clin Med 2006, 26(6): 0475-04]

肺癌是目前严重危害人类健康的常见恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率呈不断上升趋势。世界范围内,肺癌的发病率已位居各肿瘤首位^[1]。迄今为止,肺癌的发病原因仍不清楚,肺癌的发生是多因素、多基因、多阶段协同作用的结果,其高危因素主要有吸烟、大气污染等。大量实验研究证实有些病毒可导致肺癌的发生。

1 与肺癌发生有关的病毒

1.1 DNA 病毒

1.1.1 EB 病毒 (Epstein-Barr virus EBV) EBV 是一种普遍存在的 DNA 病毒,约 172 kb。呼吸道是 EBV 的重要储存场所,EBV 首先感染人咽部组织上皮细胞,通过人类唾液传播。感染后在局部淋巴细胞增殖后进入血流并在全身淋巴细胞中增殖。

已证实 EBV 的感染与很多上皮性肿瘤如鼻咽癌、胃癌、肺癌的发生关系密切^[2-3]。Niedobitek 等^[2]

检测新鲜冰冻肺癌组织标本,显示肺癌组织中 EBV 感染率为 43.3%,EBV 感染率与肺癌的病理类型和进展期无明显相关性,而肺癌患者血清中 IgG 抗体和癌组织中 EBV 增高呈正相关。

1.1.2 人类乳头瘤病毒 (human papillomavirus HPV) HPV 是一组 DNA 病毒,共有 8 个开放阅读框架 (E1, E2, E4, E5, E6, E7, L1 和 L2),目前发现至少有 8 种血清型。根据其与人肿瘤的关系,HPV 可分为高危型 (HPV_{16, 18, 31, 33, 35}) 和低危型 (HPV_{6, 11})。

目前已发现 HPV 尤其是 HPV_{16, 18} 型感染与部分人的恶性肿瘤发生相关。国内外有关 HPV₁₆ 型感染与肺癌的关系已有一些报道^[4-7],有人认为肺癌组织中 HPV 的感染率可能与地理位置有关,如日本、中

①收稿日期: 2006-07-12 修回日期: 2006-09-08

作者简介: 王谦 (1981-), 女, 天津人, 硕士研究生, 主要从事肺癌方面的研究。

国、希腊、芬兰可能为高发区^[4]。Zafer等^[5]用 PCR 方法检测 40 名非小细胞肺癌患者肺组织的 HPV, 发现 HPV 可看作肿瘤的发展过程中的一个环境因素, HPV 与一些非小细胞肺癌的发生有关, 尤其是在吸烟人群中。Cibiti等^[6]分析 38 名非小细胞肺癌患者癌组织 HPV 感染和非小细胞肺癌间的关系, 提出 HPV 感染引起支气管肺癌的假设。

通常认为, HPV 诱导的病变多位于鳞柱状上皮结合部位 (如子宫颈的鳞状上皮和柱状上皮移行区、喉的鳞状上皮和气管上皮结合部位)。同样, 在吸烟患者的呼吸道上皮有广泛的鳞状上皮化生, 而大部分的肺鳞癌起源于化生的鳞状支气管上皮^[5]。HPV 感染在肺癌发生中可能的作用模式: 吸烟等致癌因素使正常的支气管柱状上皮发生鳞状上皮化生后, HPV 进入鳞状上皮和柱状上皮的交界处 (相当于子宫颈鳞状上皮和柱状上皮的移行区), 经其他致癌因素激活后, 促使化生的鳞状上皮恶变^[6]。

另外, 传统认为细胞核内出现“挖空样”征, 是诊断 HPV 感染的“金标准”。然而该标准有一定的主观性, 因多次研究观察中均在缺乏“挖空样”征的标本中检测出 HPV^[7]。

1.1.3 疱疹病毒 (human herpes virus, HHV)

1.1.3.1 巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV)

CMV 是疱疹病毒科最大的成员, 它的感染常见于婴儿、肿瘤、艾滋病患者。最易受累的器官为肺、胃肠道、肝脏和肾脏, 健康人有潜伏感染。有学者先后分别应用 PCR 方法检测肺癌患者外周血单核细胞和支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中的 CMV-DNA 序列, 以及血清中的 CMV 的特异性 IgA 和 IgG 抗体, 结果显示 CMV 感染与肺癌有关^[8]。

1.1.3.2 人类疱疹病毒 7 型 (human herpes virus-7, HHV-7) HHV-7 是一种在健康人群中广泛传播的 DNA 病毒, 主要靶细胞是 CD4⁺ 细胞。该病毒感染后, 可在机体的部分组织中持续潜伏, 而且肺、皮肤、肾、扁桃体等组织细胞表达 HHV-7 的结构抗原。但有实验报道肺癌患者 HHV-7 的感染并不高 (1%)^[9]。

1.2 RNA 病毒

1.2.1 呼吸道合胞病毒 (respiratory syncytial virus, RSV)

RSV 是有包膜的单股负链 RNA 病毒, 副黏病毒科, 肺炎病毒属。此类病毒急性感染的病理损害以支气管上皮脱落的卡它支气管炎为特征。在疾病恢复期支气管上皮修复性增生, 伴随明显的鳞

状上皮化生和支气管、肺泡腺瘤样病灶发生。RSV 不仅感染小儿, 而且引起成年人的许多严重感染, 成人感染 7~10 d 后出现血清 sIgM 升高, 持续 3~6 个月。用 PCR 方法分析肺癌手术标本中的 RSV, 显示扩增出 RSV 基因片断的肺癌标本细胞浆呈弥漫性阳性反应, 提示 RSV 基因确实存在于肺癌细胞, 其表达产物主要定位于胞浆。经 2 次 PCR 能扩增出同一特异性 cDNA 片段, 如不经过反转录直接作 PCR 则不能获得扩增产物, 表明检出的是 RSV 的 RNA^[10]。

1.2.2 人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) HIV 为逆转录病毒, 基因组为单链 RNA。HIV 感染除引起艾滋病外, 同时可并发恶性肿瘤, 尤其是肺癌。有研究者认为 HIV 感染阳性患者原发性肺癌的发病率较高, 且发病年龄早, 生存期短^[11]。HIV 感染的患者肺癌诊断的平均年龄为 45 岁, 且 75%~90% 为 III~IV 级, 主要分型为肺腺癌^[12]。

2 病毒在肺癌发生中的可能机制

2.1 病毒基因整合到宿主细胞

2.1.1 HPV₁₆ HPV₁₆ 整合位点位于抑癌基因 FH II 基因外显子 3 和 5 之间。脆弱三联组氨酸 (fragile histidine triad, FH II) 基因位于染色体 3p14.2 区域, 覆盖染色体 3p 上的脆弱位点 FRA3B, t(3 8) 断裂点及 HPV₁₆ 整合点。HPV₁₆ 在整合过程中能诱导外显子缺失而使 FH II 基因失活。在恶性转化过程中, HPV₁₆ 只有 E₆ 和 E₇ 病毒基因可整合入细胞基因组 DNA 中, 并且在癌组织中持续表达, 在诱导细胞恶性转化及维持恶性表型方面起关键作用: E₆ 蛋白可结合并降解 p53 而 E₇ 蛋白可与 RB1 结合调控细胞周期, 使细胞永生。而且这两个癌基因只在 HPV₁₆ 转化的恶性细胞中表达, 在正常组织不表达, 因此被认为是肿瘤特异性抗原, 是进行肿瘤免疫治疗的理想靶抗原^[13]。

2.1.2 EBV 目前认为 EBV 进入细胞的途径有以下几种^[15]: (1) 细胞间融合学说: 通过与感染 EBV 的 B 淋巴细胞的融合进入细胞; (2) 病毒粒子细胞膜融合学说: 游离的病毒粒子黏附于细胞膜上并与之融合进入细胞内; (3) 受体学说: 经过受体 CR₂ 或 pIgR 介导进入细胞。CD21 分子也称 CR₂ 是 EBV 在上皮细胞和 B 淋巴细胞上的受体, EBV 通过 CD21 介导进入可感染上皮细胞和静止 B 淋巴细胞; (4) 细胞间接触学说: 紧密接触瞬时产生一个 EBV

相互传递的桥梁, 病毒颗粒与细胞表面直接接触融合进入上皮细胞, 细胞间接触使病毒同靶细胞的一个新的未知低亲和受体结合引起感染。

EBV 感染与肿瘤的发生是多方面因素协同作用的结果^[16]。主要包括: (1) EBV 基因表达的抗原作用于宿主细胞, 诱发细胞恶性转化; (2) EBV 基因组整合入宿主细胞基因组引起肿瘤发生; (3) EBV 抗原作用于信号转导系统干扰宿主细胞的正常信号转导; (4) EBV 某些抗原成分具有癌基因活性或具有拮抗抑癌基因的作用。EBV 抗原中的潜伏感染膜蛋白-1 (latent membrane protein LMP-1) 能影响 GTP 联结蛋白的活性, 继而对 GTP 酶的激活产生 ras 癌基因样效应, 使信号转导发生障碍从而引起肿瘤发生^[17]。LMP-1 与人类蛋白质 LMP 相关蛋白-1 (latent membrane protein associated protein-1, LAP1) 结合可能对正常的 LAP-1 与肿瘤坏死因子的结合有竞争作用, 阻碍通过该受体介导的细胞死亡。Liu 等^[18]认为 LMP-1 造成 DNA 修复失败, 不能修复的 DNA 积累以及基因不稳定, 这些都将导致人类上皮细胞 LMP-1 的成瘤作用。

2.2 病毒感染与基因的改变

2.2.1 FH II 基因 FH II 基因不同表达程度与肺癌的异质性有关: 即肺癌病灶由不同的细胞克隆构成, 而某些细胞克隆未发生 FH II 基因缺失, 不同的癌细胞克隆中 FH II 基因缺失部位不同; 或者是肿瘤细胞在体外过程中由于外界环境的作用而产生 FRA3B 的断裂所致。提示细胞癌变过程中, 在不同阶段可能存在着不同的基因突变, 即细胞癌变是一个多基因参与、多阶段进展的过程。研究表明, FH II 基因的改变与 HPV 感染有关^[19]。

2.2.2 PTTG 和 c-myc PTTG 是一个强有力的细胞转化基因, 在无其他辅助癌基因的参与下即可引起细胞转化^[20]。肿瘤细胞基因调控区的突变引起 PTTG 调控失常, 从而导致 PTTG 高表达, 介导肿瘤细胞转化。PTTG 也可通过反式激活作用激活原癌基因, 生长因子等间接致癌^[21-22]。另外, PTTG 既能导致细胞凋亡, 又能引起细胞非整倍体形成的双重作用, 是其诱导肿瘤形成的一种可能机制。c-myc 是一种原癌基因, 在调节 DNA 合成、细胞凋亡、分化及细胞周期的进行中起重要作用。从结构上看, c-myc 属于反式作用因子或称转录因子。c-myc 癌基因的异常表达是癌变过程中较早出现的分子改变, 与肿瘤的启动及癌性增生密切相关。c-myc 蛋白的

羧基端富含谷氨酰氨和脯氨酸, 为肿瘤转化所必需。PTTG 编译一种与细胞转化和转录调节有关的蛋白, c-myc 作为 PTTG mRNA 下游的目的基因, PTTG 通过激活 c-myc 导致细胞的扩增。PTTG 表达蛋白在转录起始位点附近与 c-myc 蛋白结合, 从而激活 c-myc 转录, c-myc 蛋白过度表达可促进细胞转化及各种肿瘤发生^[23]。正常外周血 B 细胞在无生长因子存在时, c-myc 表达明显降低, 细胞停滞在 G₀/G₁ 期。EBV 永生化的 B 细胞使 PTTG 高表达, 继续表达 c-myc 并且能使细胞进入分裂周期^[22]。

2.2.3 ras 癌基因样效应 ras 基因是人类肿瘤中存在最广泛的突变癌基因, 尤其是 K-ras 基因突变是肺癌发生的早期事件, 突变主要发生在 K-ras 基因第 12 密码子处。RSV 可使 K-ras 基因突变^[44]。

2.2.4 多基因改变 HPV₁₆ 型 E6 可以通过降解 p53 抑制一些促进凋亡的蛋白 Bak (Bcl-2 家族的一员), Bax 或 c-myc 的表达, 激活 NF- κ B 或 MAPK 信号系统或激活端粒酶等多种途径抑制凋亡^[15]。高危病毒致瘤亚型 HPV₁₆ 型的 E7 蛋白可使抗癌蛋白 RB 失活, 同时还可与 p130, cyclinA 和 cdk2 等细胞增殖周期相关因子结合, 致使细胞在有丝分裂过程中中心体合成出现异常和细胞分裂周期紊乱, 最终导致细胞癌变^[23-24]。

最近研究表明^[18], HPV_{16/18} 的感染可促进 p16 NK4a 高甲基化, 导致 p16 失活有关, 但仅存在于女性。HPV 感染的非吸烟女性肺肿瘤患者的某些基因可能被甲基化修饰。

参 考 文 献

- [1] Koizumi K. Current surgical strategies for lung cancer with a focus on open thoracotomy and video-assisted thoracic surgery [J]. *Nippon Med Sch* 2006, 73(3): 116-121
- [2] Nixböck G, Men N, Delecluse H J. Epstein-Barr virus infection and human malignancies [J]. *Int J Exp Pathol* 2001, 82(3): 149-170.
- [3] 冯欣妹, 敖亚洲. 肺癌患者咽部、血液、癌组织 EBV 感染及其关系初探 [J]. *中国肿瘤临床*, 2005 32(5): 43-46
- [4] Clavel C E, Navrocks B, Bosseaux B, et al. Detection of human papillomavirus DNA in bronchopulmonary carcinomas by hybrid capture: a study of 185 tumors [J]. *Cancer* 2000, 88(6): 1347-1352
- [5] Zafer E, Ergun M A, Aker G, et al. Detection and typing of human papillomavirus in non-small cell lung cancer [J]. *Respiration* 2004, 71(1): 88-90
- [6] Cioti M, Giuliani L, Ambrogi V, et al. Detection and expression of human papillomavirus oncogenes in non-small cell lung cancer [J]. *Oncol Rep* 2006, 16(1): 183-189

- [7] 许春雷, 赵光明. 人乳头瘤病毒 16 型 E6 和 E7 癌蛋白在肺癌中的表达检测 [J]. 中国肺癌杂志, 2004, 7(4): 364-366
- [8] Karakelides H, Aubry M C, Ryu JH. Cytomegalovirus pneumonia in killing lung cancer in an immunocompetent host [J]. Mayo Clin Proc 2003; 78(4): 488-490.
- [9] 吴一龙, 李扬秋. 非小细胞肺癌组织中的人类疱疹病毒 7 型 DNA [J]. 肿瘤, 2000, 11: 401-403.
- [10] Montagen J. RSV pneumonia a community-acquired infection adults [J]. Lancet 1997; 349(9046): 149-150.
- [11] Engels EA, Brock M V, Chen J, et al. Elevated incidence of lung cancer among HIV-infected individuals [J]. Clin Oncol 2006; 20(24): 1383-1388.
- [12] Lavole A, Witek M, Antoinette M, et al. Lung cancer: a new challenge in the HIV-infected population [J]. Lung Cancer 2006; 51(1): 1-11.
- [13] Cheng Y W, Chiu H L, Sheu G T, et al. The association of human papillomavirus 16/18 infection with lung cancer among non-smoking Taiwanese women [J]. Cancer Res 2001; 61(7): 2799-2803.
- [14] 陈杭薇. 肺癌 K-ras 基因突变与呼吸道合胞病毒感染关系的研究 [J]. 第三军医大学学报, 2001, 23(7): 23-24.
- [15] Inai S, Nishikawa J, Kuroda M, et al. Epstein-Barr virus infection of human epithelial cells [J]. Curr Top Microbiol Immunol 2001; 258(1): 161-184.
- [16] Speck P, Haan K M, Longnecker R, et al. Epstein-Barr virus entry into cells [J]. Virology 2000; 277(1): 1-5.
- [17] Underwood M R, Shewchuk L M, Hassell A M, et al. Searching for antiviral drugs for human papillomaviruses [J]. Antivir Ther 2000; 5(4): 242-299.
- [18] Lin M T, Chen Y R, Chen S C. Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 induces micronucleus formation, represses DNA repair and enhances sensitivity to DNA-damaging agents in human epithelial cells [J]. Oncogene, 2004, 1, 23(14): 2531-2539.
- [19] 葛云洁, 刘学东. FHIT 基因在肺癌中的缺失与 HPV 感染相关性的研究 [J]. 临床肺科杂志, 2002, 7(4): 3-5.
- [20] Mintani S, Kanata H, Fujiwara M, et al. Analysis of c-myc DNA amplification in non-small cell carcinoma in comparison with small cell lung carcinoma using polymerase chain reaction [J]. Clin Exp Med 2001; 1(2): 105-111.
- [21] Heaney A P, Singson R, McCabe C J, et al. Expression of pituitary tumor-transforming gene in colorectal tumors [J]. Lancet 2000; 355(9205): 716-719.
- [22] Yu R, Ren S G, Mehmed S, et al. Pituitary tumor-transforming gene (PTTG) regulates parental JEG-3 cell division and survival: evidence from live cell imaging [J]. Mol Endocrinol 2000; 14(8): 1137-1146.
- [23] Duensing S, Duensing A, Cium C P, et al. Human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein-induced abnormal centrosome synthesis is an early event in the evolving malignant phenotype [J]. Cancer Res 2001; 61(6): 2356-2360.
- [24] Camarasi L, Martinelli R, Vannoni A, et al. Establishment and characterization of murine small cell lung carcinoma cell lines derived from HPV-16 E6/E7 transgenic mice [J]. Cancer Lett 2006; 23(191): 65-73.

《国际病理科学与临床杂志》

征 稿 启 事

《国际病理科学与临床杂志》是由教育部、中南大学主办的国家级医学学术期刊。原刊名《国外医学·生理、病理科学与临床分册》更名后,本刊在保持特色,致力于介绍国外医学研究领域的最新动态、新技术、新经验的基础上,加强了对国内研究成果和现状的报道。主要栏目有:研究论著、专家论坛、综述、重点实验室、成果报道等。本刊为“中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)”,并被美国《化学文摘》(CA)等国内外多家重要数据库和检索系统收录。欢迎投稿,特别欢迎并优先刊发高水平的研究论著。

本刊具有学术水平高、指导性强、信息时效快等特点。本刊已实现“投稿-审稿-编辑”全程网上处理,敬请登陆本刊网站投稿。

网址: <http://www.gjbl.net> <http://gjbl.csu.edu.cn>

来稿请寄:湖南省长沙市湘雅路 110 号湘雅医学院 50 号信箱《国际病理科学与临床杂志》编辑部收

邮政编码: 410078 编辑部电话: 0731-4805495, 4805496 传真: 0731-4804351

E-mail: gwxyxy@126.com; gwxyx@xysn.net