

DOI: 10.16505/j.2095-0136.2019.0047

• 综述 •

人巨细胞病毒感染和细胞自噬

钱春艳^{1,2,3}, 龚芳⁴

1. 杭州市余杭区第一人民医院, 浙江 杭州 311100; 2. 浙江大学医学院附属第二医院余杭分院, 浙江 杭州 311100;
3. 复旦大学生命科学学院, 上海 200433; 4. 江南大学附属医院, 江苏 无锡 214041

摘要: 人巨细胞病毒 (human cytomegalovirus, HCMV) 为疱疹病毒 β 亚科双链线性 DNA 病毒, 具有“潜伏一再激活”感染的生物学特性。我国成人普遍感染。HCMV 初次感染健康个体后无临床症状或者临床症状不明显, 随后转为潜伏感染状态。由于疾病或其他原因导致机体免疫功能低下时, 潜伏的 HCMV 活化可造成严重后果。HCMV 感染的发病机制尚不十分清楚, 可能与病毒毒力、组织嗜性以及宿主免疫功能状态等众多因素相关。本文从 HCMV 感染 (包括激活感染和潜伏感染) 的临床表现、感染的细胞及器官、与细胞自噬等多个方面, 分别进行介绍。

关键词: 人巨细胞病毒; 激活感染; 潜伏感染; 细胞自噬; 机制

中图分类号: R373.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 2095-0136 (2019) 04-0311-04

Human cytomegalovirus and autophagy: recent research progress

QIAN Chun-yan, GONG Fang

* Yuhang District First People's Hospital, Hangzhou, Zhejiang 311100, China; The Second Affiliated Hospital of School of Medicine of Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang 311100, China;

School of Life Sciences, Fudan University, Shanghai, 200433, China

Corresponding author: GONG Fang, E-mail: 31918026@qq.com

Abstract: Human cytomegalovirus (HCMV), a member of the Betaherpesvirinae subfamily, is a double-stranded linear DNA virus, which characteristically establishes a latent infection that may be reactivated later. HCMV infection in adults is common in China. For the primary infection, HCMV causes no clinical symptoms or no obvious clinical symptoms in healthy individuals, and then a latent infection occurs. The latent HCMV can be reactivated in immunocompromised hosts due to diseases or other reasons, resulting in serious consequences. The pathogenesis of HCMV infection remains unclear. It is proposed that it may be related to virulence, tissue tropism and host immune competence. In this review, we summarize several aspects of HCMV infection including activated and latent infections, clinical manifestations, infected cells and organs, and its interactions with cell autophagy.

Key words: Human cytomegalovirus; Active infection; Latent infection; Autophagy; Mechanism

人巨细胞病毒 (human cytomegalovirus, HCMV) 为疱疹病毒 β 亚科双链线性 DNA 病毒, 巨细胞病毒属成员。HCMV 具有严格的种属特异

性, 人是唯一宿主, 具有“潜伏一再激活”感染的生物学特性^[1]。在我国成人 HCMV 的感染率超过 90%^[2]。机体一旦感染 HCMV, 将长期或终身携带病毒, 而病毒“潜伏一再激活”感染状态的转换取决于病毒与宿主双方力量的对比^[3-5]。HCMV 感染的发病机制尚不十分清楚, 可能与病毒毒力、组织嗜性以及宿主免疫功能状态等众多因素相关^[6]。

自噬 (autophagy) 是一种细胞依赖的主要由溶酶体介导的降解自身受损细胞器及大分子物质的过程, 进化上高度保守。在感染、氧化应激等因素刺激下, 细胞启动自噬机制清除受损细胞器, 通过回收细胞质、细胞器的蛋白质以维持细胞内稳态,

基金项目: 国家自然科学基金 (81601831); 江苏省第十四批“六大人才高峰”资助项目 (2017-WSN-186); 江苏省“科教强卫”青年医学人才项目 (QNRC2016203); 杭州市科技发展计划项目 (20150633B66); 杭州市余杭区医疗卫生科研重点学科建设项目 (2015008)

作者简介: 钱春艳, 硕士, 副主任技师, 主要从事 HCMV 的免疫诊断和发病机制研究工作

通讯作者: 龚芳, E-mail: 31918026@qq.com

同时也可获得生存所必需的能量和物质, 提高生存能力^[7]。越来越多的实验证据表明, 细胞自噬在病毒感染过程中发挥重要作用。

现就 HCMV 感染 (包括激活感染和潜伏感染) 与细胞自噬的相关研究进行介绍。

1 HCMV 感染时的临床表现

HCMV 初次感染免疫机能健全个体后, 多表现为亚临床感染或自限性单核细胞增多样综合征, 随后转为潜伏感染状态, 无明显临床感染状况, 这也是人群最普遍的感染形式。当宿主免疫力低下或者免疫功能降低时, 可出现 HCMV 感染相关的热、肺部感染 (包括间质性肺炎)、肝功能异常、胃肠炎、移植物失功、造血系统损伤等全身多器官、多系统临床感染症状, 以及包括胎儿流产、早产、死胎或先天畸形、婴幼儿迟发性中枢神经系统损伤等临床症状^[1,8]。

2 HCMV 感染的细胞及器官

2.1 HCMV 激活感染 HCMV 激活感染时, 可在肝脏、肺、胆囊、骨髓等器官内进行活动性复制, 包括肝细胞, 血管内皮细胞、上皮细胞、干细胞等多种人体细胞, 引发相应的肺炎、肝炎等临床感染症状。

2.2 HCMV 潜伏感染 HCMV 潜伏感染时, 可在多种宿主细胞内检测到病毒核酸。包括: ①造血干细胞: Maciejewski 等^[9]的研究显示, 对 HCMV 感染者分离的骨髓造血干细胞只能检测到低拷贝数的 HCMV DNA 和极少量的 HCMV RNA 转录蛋白, 将这些干细胞体外培养刺激其分化为巨噬细胞时, 可从中检测到完整的病毒颗粒。Goodrum 等^[10]研究认为 HCMV 主要潜伏在某些特定的 CD34⁺ 造血干细胞亚群 (CD34⁺ CD38⁻) 以及其发育分化的髓系细胞中, 外周血 T 和 B 淋巴细胞内也可能含有潜伏的病毒基因组^[11]。②外周血单个核细胞: Gandhi 等^[12]发现 HCMV 潜伏感染者外周血中性粒细胞中几乎检测不到 HCMV DNA, 而在单核细胞及淋巴细胞中可测到微量的 DNA, 提示单核和淋巴细胞更适合作为 HCMV 潜伏场所。Hargett 等^[13]通过研究进一步明确 HCMV 主要潜伏在特定的 CD14⁺ 单核细胞中。Michelson 等^[14]从病理生理学的角度证实了 HCMV 潜伏感染的外周血单核细胞不仅未表现出细胞病变效应, 还可以继续分化为巨噬细胞。③其他: Yi 等^[15]证实, 动脉粥样硬化的免疫健全个体,

常常在其动脉壁 (动脉血管内皮细胞) 中检出较高的 HCMV DNA 负荷, 这也可能是 HCMV 的潜伏场所。HCMV 还可潜伏在肾脏、唾液腺、乳腺以及其他腺体等, 追踪这些器官组织, 发现其可长期或间歇性地排毒。此外, 有报道认为 HCMV 还可潜伏在骨髓的基质细胞、神经元等, 这些仍有待更多实验发现。

3 HCMV 感染与细胞自噬

在漫长的进化过程中, 病毒与宿主相互妥协共生。HCMV 可以通过调节多种特异性的自噬蛋白的表达以逃避自噬的抗病毒作用。同时, 宿主也可以通过作用于自噬相关蛋白来干扰病毒的复制, 进而建立潜伏感染, 使病毒与宿主之间达到某种平衡而和谐共生。病毒宿主之间对自噬的调控是一个复杂的过程, 可能涉及多种途径, 并具有时间依赖性。

目前 HCMV 感染与自噬的关系研究主要集中在 HCMV 激活感染细胞模型上, 而 HCMV 潜伏感染与自噬的研究报道还比较少。推测在 HCMV 初次感染早期, 促进宿主细胞自噬, 感染后期病毒逐渐进入潜伏感染状态, 抑制宿主细胞自噬^[16]。

3.1 激活感染

(1) 病毒进化出与自噬相关免疫逃逸机制: ① HCMV 通过抑制自噬上游的激活信号通路来抑制自噬。HCMV 编码的末端重复短蛋白 1 (terminal repeat short protein 1, TRS1) 和内部重复短蛋白 2 (internal repeat short protein 2, IRS2) 可通过抑制蛋白激酶 R/真核起始因子 2 α (protein kinase R/eukaryotic initiation factor 2 alpha, PKR/eIF2 α) 信号通路来间接抑制自噬^[17]。② HCMV 通过影响自噬相关蛋白的功能抑制自噬。HCMV 的 TRS1 蛋白与病毒编码的神经毒性因子 ICP34.5 蛋白具有功能同源性。Chaumorcel 等^[18]和 Mouna 等^[19]分别通过体外实验发现, TRS1 的氨基端可以通过其 BECN1 结合结构域 (BECN1 binding domain, BBD) 同自噬相关蛋白 Beclin1 结合, 导致自噬体的积累和成熟障碍, 致使自噬体虽然增多, 却没有降解活性, 而抑制自噬。③ HCMV 通过干扰自噬的主要调节蛋白 (mTOR 复合物) 的功能影响自噬水平。Moorman 等^[20]的研究表明, HCMV 的早期基因 UL38 的产物 pUL38 可以结合 TSC2 (mTOR 的上游调节物), 从而拮抗 TSC1/TSC2 复合体对 mTORC1 复合体的下调作用, 抑制自噬。④ HCMV 感染的细胞可以抵抗氯化锂

(不依赖于雷帕霉素的自噬诱导剂), 诱导自噬, 提示 HCMV 可能还存在其他的自噬调节途径^[21]。

(2) 自噬相关宿主抗病毒免疫防御机制: ① Wang 等^[22]研究证实, HCMV 编码的巨细胞病毒白介素 10 (cytomegalovirus interleukin-10, cmvIL-10) 能够通过活化自噬上游磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositide 3-kinases/protein kinase B, PI3K/Akt) 信号途径抑制病毒感染诱导的细胞自噬进而阻碍 HCMV 复制。② 地高辛能够通过抑制 Na⁺, K⁺/ATPase α 1 亚单位依赖的 AMP 激活蛋白酶活性抑制 HCMV 复制^[7]。可通过二种诱导自噬的海藻糖和 SMER28 来抑制早期病毒基因复制^[23]。

3.2 潜伏感染 HCMV 可以在某些细胞系中建立潜伏感染。最近有研究利用 HCMV 感染人急性单核白血病细胞 (human acute monocytic leukemia cell line, THP-1) 建立潜伏感染, 通过监测自噬相关蛋白发现, Beclin1、自噬相关基因 5 (autophagy related gene 5, ATG5) 和微管相关蛋白轻链 3II (microtubule-associated protein light chain 3II, LC3II) mRNAs 的表达水平在 HCMV 增殖感染早期逐渐增加。感染 5 天后, HCMV 建立潜伏感染后各表达逐渐下降, 提示 HCMV 感染早期可促进自噬, 建立潜伏感染后, 自噬水平下降^[24]。在 HCMV 潜伏感染细胞模型中, 自噬的诱导相对于增殖感染的细胞, 感染早期自噬诱导持续的时间明显延长, 提示 HCMV 诱导的自噬可能有利于 HCMV 建立潜伏感染, 但 HCMV 潜伏感染与自噬之间的关系还需要进一步的研究, 以明确自噬在 HCMV 潜伏感染时的作用。

4 展望

病毒干扰宿主细胞的各种防御机制, 目的就是为了使自身能长期存在于感染宿主细胞内, 从而形成持续性感染, 并在一切可能的情况下进行活动性复制。HCMV 通过建立潜伏感染在机体中持续存在, 目前尚无药物能彻底清除潜伏的 HCMV, 即无法预防和控制处于潜伏期的人巨细胞病毒可能对感染者造成的危害。HCMV 作为疱疹病毒家族成员, 其“潜伏-激活”感染的研究意义深远, 尤其是 HCMV 的潜伏机制迄今仍未阐明。自噬是本世纪初兴起的研究热点。随着自噬研究的不断深入, 越来越多的研究结果阐述了疱疹病毒, 包括人巨细胞病毒与自噬间相互作用的可能机制。鉴于自噬的抗病毒活性, 深入探讨自噬在人巨细胞病毒潜伏中

的作用, 有助于阐明该病毒潜伏的机制, 同时为人巨细胞病毒防治和疫苗的研发提供新的研究方向。

参考文献

- [1] Ni YX, Shang H. Clinical microbiology and testing [M]. 4th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2007: 458-469. (in Chinese)
- [2] Fang FQ, Fan QS, Yang ZJ, *et al.* Incidence of cytomegalovirus infection in Shanghai, China [J]. Clin Vaccine Immunol, 2009, 16 (11): 1700-1703.
- [3] Parry HM, Zuo J, Frumento G, *et al.* Cytomegalovirus viral load within blood increases markedly in healthy people over the age of 70 years [J]. Immun Ageing, 2016, 13: 1.
- [4] Goodrum F, Caviness K, Zagallo P. Human cytomegalovirus persistence [J]. Cell Microbiol, 2012, 14 (5): 644-655.
- [5] Poole E, Sinclari J. Sleepless latency of human cytomegalovirus [J]. Med Microbiol Immunol, 2015, 204 (3): 421-429.
- [6] Wills MR, Poole E, Lau B, *et al.* The immunology of human cytomegalovirus latency: could latent infection be cleared by novel immunotherapeutic strategies [J]. Cell Mol Immunol, 2015, 12 (2): 128-138.
- [7] Mukhopadhyay R, Venkatadri R, Katsnelson J, *et al.* Digoxin suppresses human cytomegalovirus replication via Na⁺, K⁺/ATPase α 1 subunit-dependent AMP-activated protein kinase and autophagy activation [J]. J Virol, 2018, 92 (6): e01861-17.
- [8] Stern L, Withers B, Avdic S, *et al.* Human cytomegalovirus latency and reactivation in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients [J]. Front Microbiol, 2019, 10: 1186.
- [9] Maciejewski JP, St Jeor SC. Human cytomegalovirus infection of human hematopoietic progenitor cells [J]. Leuk Lymphoma, 1999, 33 (1/2): 1-13.
- [10] Goodrum F, Jordan CT, Terhune SS, *et al.* Differential outcomes of human cytomegalovirus infection in primitive hematopoietic cell subpopulations [J]. Blood, 2004, 104 (3): 687-695.
- [11] Cheung AK, Gottlieb DJ, Plachter B, *et al.* The role of the human cytomegalovirus UL111A gene in down-regulating CD4⁺ T-cell recognition of latently infected cells: implications for virus elimination during latency [J]. Blood, 2009, 114 (19): 4128-4137.
- [12] Gandhi MK, Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments [J]. Lancet Infect Dis, 2004, 4 (12): 725-738.
- [13] Hargett D, Shenk TE. Experimental human cytomegalovirus latency in CD14⁺ monocytes [J]. Proc Natl Acad Sci, 2010, 107 (46): 20039-20044.
- [14] Michelson S. Interaction of human cytomegalovirus with monocytes/macrophages: a love-hate relationship [J]. Pathol Biol

- (Paris), 1997, 45 (2): 146-158.
- [15] Yi L, Lin JY, Gao Y, *et al.* Detection of human cytomegalovirus in the atherosclerotic cerebral arteries in Han population in China [J]. *Acta Virol*, 2008, 52 (2): 99-106.
- [16] Zhao J, Li Z, Wang M, *et al.* Manipulation of autophagy by HCMV infection is involved in mTOR and influences the replication of virus [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2013, 45 (11): 979-981.
- [17] Hakki M, Marshall EE, De Niro KL, *et al.* Binding and nuclear relocalization of protein kinase R by human cytomegalovirus TRS1 [J]. *J Virol*, 2006, 80 (23): 11817-11826.
- [18] Chaumorcel M, Lussignol M, Mouna L, *et al.* The human cytomegalovirus protein TRS1 inhibits autophagy *via* its interaction with Beclin 1 [J]. *J Virol*, 2012, 86 (5): 2571-2584.
- [19] Mouna L, Hernandez E, Bonte D, *et al.* Analysis of the role of autophagy inhibition by two complementary human cytomegalovirus BECN1/Beclin 1-binding proteins [J]. *Autophagy*, 2016, 12 (2): 327-342.
- [20] Moorman NJ, Cristea IM, Terhune SS, *et al.* Human cytomegalovirus protein UL38 inhibits host cell stress responses by antagonizing the tuberous sclerosis protein complex [J]. *Cell Host Microbe*, 2008, 3 (4): 253-262.
- [21] Chaumorcel M, Souquere S, Pierron G, *et al.* Human cytomegalovirus controls a new autophagy-dependent cellular antiviral defense mechanism [J]. *Autophagy*, 2008, 4 (1): 46-53.
- [22] Wang L, Zhang H, Qian J, *et al.* Interleukin-10 blocks *in vitro* replication of human cytomegalovirus by inhibiting the virus-induced autophagy in MRC5 cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 448 (4): 448-453.
- [23] Clark AE, Sabalza M, Gordts PLSM, *et al.* Human cytomegalovirus replication is inhibited by the autophagy-inducing compounds trehalose and SMER28 through distinctively different mechanisms [J]. *J Virol*, 2018, 92 (6): e02015-17.
- [24] Liu Y, Pan J, Liu L, *et al.* The influence of HCMV infection on autophagy in THP-1 cells [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96 (44): e8298.
- 收稿日期:2019-02-25 修回日期:2019-06-13 责任编辑:刘磊

欢迎登陆《中国病毒病杂志》网站
<http://zgbdb.paperopen.com>