

·综述·

艾滋病相关非霍奇金淋巴瘤的发病机制

王礼奉¹ 付海艳² 李红娟² 何维曜臻³¹大理大学公共卫生学院,大理 671013;²昆明市第三人民医院肿瘤关怀科,昆明 650200;³昆明市第三人民医院超声科,昆明 650200

通信作者:付海艳,Email: fuhaiyan0622@163.com

【摘要】 高效抗逆转录病毒疗法出现后艾滋病患者的生存时间明显延长,大大增加了恶性肿瘤的发病风险。其中,非霍奇金淋巴瘤的发病率明显高于普通人群。对艾滋病患者来说,HIV 感染导致的免疫缺陷和病毒感染等多种因素均可在一定程度上促进非霍奇金淋巴瘤的发生与发展。本文简要综述了 HIV 感染相关因素参与艾滋病相关非霍奇金淋巴瘤的发病机制,旨在为艾滋病相关非霍奇金淋巴瘤患者的防治提供新的方向和策略。

【关键词】 艾滋病;非霍奇金淋巴瘤;发病机制

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20250110-00005

Pathogenesis of AIDS-related non-Hodgkin lymphoma

Wang Lifeng¹, Fu Haiyan², Li Hongjuan², He Weiyaozhen³¹School of Public Health, Dali University, Dali 671013, China; ²Department of Cancer Hospice Care, the Third People's Hospital of Kunming, Kunming 650200, China; ³Department of Ultrasound, the Third People's Hospital of Kunming, Kunming 650200, China

Corresponding author: Fu Haiyan, Email: fuhaiyan0622@163.com

【Abstract】 With the advent of highly active antiretroviral therapy (HAART), the life expectancy of individuals with HIV/AIDS has significantly increased, concomitantly elevating the risk of developing malignancies. Among these, the incidence of non-Hodgkin lymphoma (NHL) is notably higher than that in the general population. For HIV/AIDS patients, the immunodeficiency caused by HIV infection, along with other viral infections, can contribute to the occurrence and progression of NHL to varying degrees. This review briefly outlines the mechanisms by which factors related to HIV infection are implicated in the development of AIDS-related NHL, aiming to provide novel directions and strategies for the prevention and treatment of patients with AIDS-related NHL.

【Key words】 Acquired immunodeficiency syndrome; Non-Hodgkin lymphoma; Pathogenesis

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20250110-00005

在全世界范围内,HIV 感染依然是一个重大的公共卫生问题。据统计,截至 2023 年底,全球共有 3 990 万人感染 HIV,在 2020 年、2022 年和 2023 年分别有 150 万、140 万和 130 万例新发感染 HIV,同时分别有 73 万人、67 万人和 63 万人死于 HIV 相关疾病^[1]。在 HAART 时代,随着 HIV 感染者预期寿命的提高,恶性肿瘤已经成为患者发病和死亡的主要原因^[2]。HIV 感染大大增加罹患恶性肿瘤的风险,其中 28% 的 HIV 相关死亡归因于恶性肿瘤,超过 40% 的 HIV 感染者最终被诊断患有 AIDS 相关淋巴瘤 (AIDS-related lymphoma, ARL)。ARL 是一种快速生长的侵袭性恶性肿瘤,早期通常症状不明显,难以发现,如治疗不及时,可能在诊断后数周或

数月内导致死亡^[3]。其中非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL) 是晚期 HIV 感染患者中最常见的肿瘤类型之一,也是在发达国家的 HIV 感染者中最常见的癌症类型^[4],占有艾滋病相关死亡的 23%~30%^[5]。AIDS 相关 NHL 常见的类型包括弥漫大细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)、伯基特淋巴瘤 (Burkitt lymphoma, BL)、浆母细胞淋巴瘤 (plasmablastic lymphoma, PBL)、原发中枢神经系统淋巴瘤 (primary central nervous system lymphoma, PCNSL) 和原发渗出性淋巴瘤 (primary exudative lymphoma, PEL)^[6]。AIDS 相关 NHL 的发病率明显高于普通人群,可能与 HIV 感染后机体一系列变化导致免疫失衡和易感病毒感染有关。了解

AIDS 相关 NHL 的发病机制,对于 HIV/AIDS 人群防治 NHL 至关重要。本文简要综述 HIV 感染后相关蛋白改变、病毒易感性和 B 细胞变化参与 NHL 发生的机制。

一、HIV 编码蛋白的表现遗传调控与基因组不稳定性

HIV 感染后,相关蛋白和调控因子发生变化,参与 NHL 的发生。HIV-1 基质蛋白 p17 是由 HIV-1 *gag* 基因编码的多功能蛋白,p17 从 HIV-1 感染的细胞中持续释放到细胞外空间且可以在 HIV 感染者血浆和组织样本中检测到,有研究证实 HIV-1 基质蛋白 p17 在 AIDS 患者的淋巴瘤组织和淋巴结组织中普遍表达,p17 表达与较高的肿瘤组织微血管密度(microvessel density, MVD)之间的关联表明,p17 在淋巴结组织中积累和持续存在有可能在淋巴瘤的发展中发挥作用^[7]。Caccuri 等^[8]的研究也发现 p17 通过与淋巴源性淋巴管内皮细胞上表达的趋化因子(C-X-C 基序)受体-1 和趋化因子(C-X-C 基序)受体-2 结合,并激活 Akt/细胞外信号调节激酶信号通路来促进淋巴管生成,表明 p17 可能会产生一个促进淋巴管生成的微环境,并在淋巴瘤生长和转移方面发挥作用。

HIV-1 能产生一种调节病毒转录小核转录激活蛋白,被称为转录反式激活因子(Tat),它能调节病毒转录^[9]。一项体外细胞培养实验发现在表达 Tat 的细胞中,染色体畸变率增加,因此 Tat 可以改变培养的 B 细胞中的基因表达,导致细胞生长和染色体不稳定,随着时间推移促进淋巴肿大,并且可能导致 B 细胞淋巴瘤^[10]。pRb2/p130 癌抑制蛋白是 HIV 基因产物 Tat 与宿主蛋白相互作用的靶点之一,pRb2/p130 作为 HIV-NHL 中 Tat 蛋白的靶点,它的异常表达可能促进了肿瘤的增殖,两者的相互作用可能是 AIDS 相关 NHL 发病的关键机制之一^[11]。HIV-1 Tat 与 pRb2/p130 相互作用的研究,揭示了 Tat 可能通过上调 pRb2/p130 mRNA 表达而不影响其磷酸化状态,进而干扰其对细胞周期的正常调控,从而在一定程度上解释了 Tat 参与艾滋病相关恶性肿瘤发生的可能机制^[12]。除此之外,HIV-1 Tat 蛋白还可以直接与 p53 相互作用,抑制其转录活性,从而削弱 p53 的抑癌功能,促进淋巴瘤的发生^[13]。

二、致癌病毒协同作用

正常人感染 EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)、卡波西肉瘤相关疱疹病毒(Kaposi's sarcoma-associated herpesviruses, KSHV)等病毒通常不会发生淋巴瘤,但是在 HIV 感染者中这些病毒易感,并且容易发生 NHL。

1. EBV

EBV 在 1964 年从 1 例 BL 患者身上首次发现并分离出来^[14]。在体内,EBV 首先感染扁桃体的初始 B 细胞,然后进行裂解性病毒复制再传播到扁桃体上皮细胞^[15],它对淋巴细胞具有很高的生长转化能力,并与各种淋巴增生性疾病和恶性

淋巴瘤有关^[16]。对于免疫系统正常的个体,EBV 很少引起严重疾病,但是 HIV 可以严重破坏人体免疫系统,并且减弱 EBV 引起的感染细胞异常的免疫抑制^[17]。免疫监视不足将导致细胞异常生长和肿瘤发生。经常发现 EBV 和 HIV 合并感染存在于 AIDS 患者相关的恶性肿瘤中^[18]。在受感染的细胞中分为 4 种潜伏期,分别是潜伏 0 期、I 期、II 期和 III 期^[19]。在潜伏 III 期中,EBV 表达 6 种核抗原 [(Epstein-Barr virus nuclear antigen, EBNA)EBNA1、EBNA2、EBNA3A、EBNA3B、EBNA3C 和 EBNA-LP]、3 种潜伏膜蛋白 [(latent membrane protein, LMP)LMP1、LMP2A 和 LMP2B]、2 种病毒 RNA (EBV-encoded small RNAs, EBERs) 和 BamA 右向转录物 (EBV BamHI-A rightward transcripts, BARTs); 潜伏期 II 表达 EBNA1、LMP1、LMP2、EBER 和 BARTs; 在潜伏 I 期中只表达 EBNA1、EBER 和 BARTs; 潜伏 0 期中 EBV 蛋白表达完全关闭,仅表达 EBER 和 BART RNAs^[20]。有大量研究表明,在 EBV 感染的各个潜伏期表达的核抗原和膜蛋白如 EBNA2、EBNA3A、LMP1 和 LMP2A 等可以通过使受感染细胞逃避免疫监视、MYC 易位、p53 异常表达和导致 B 细胞增殖增强等途径促进 BL 和 DLBCL 等 NHL 的发生^[21-23]。已有研究表明,免疫缺陷和 EBV 被认为是导致 PEL 的共同因素^[18],但 EBV 在 PEL 发病中的具体机制暂未见报道。

EBV 通过调节细胞周期、凋亡、增殖、染色质和免疫应答抑制等多种途径将 B 细胞转化为淋巴母细胞样细胞系(lymphoblastoid cell lines, LCL)^[24]。在 AIDS 患者中,30%~40%的 BL 为 EBV 阳性^[25]。EBNA1 在 BL 中表达,将病毒基因组与宿主染色体结合,并有助于 BL 发展过程中的遗传调控^[26]。DLBCL 是 HIV 感染者最常见的淋巴瘤类型^[27]。LMP1 可以下调 DLBCL 中抗凋亡 B 细胞淋巴瘤 6 蛋白(B cell lymphoma 6 protein, BCL-6)并促进细胞存活^[28]。在 EBV 感染的情况下,LMP1 可以诱导抗凋亡蛋白 A20 的表达,A20 的上调能够防止细胞凋亡从而促进肿瘤的发生^[29]。此外,LMP1 和 LMP2 表现为激活 BCL-2,增加参与 B 细胞活化和增殖的 CD23 和 CD40 的表达^[27]。在正常人群中 PCNSL 的比例约为 1%,但在 HIV 感染者中约占淋巴瘤总数的 20%^[30]。HIV 相关 PCNSL 几乎都与 EBV 有关^[31],并且所有的 EBV 潜伏蛋白都在 PCNSL 中表达^[32]。

2. KSHV

KSHV 是在 1994 年发现的一种人类致癌性 γ 疱疹病毒^[33],能够表达人类调节蛋白的病毒同源物如细胞周期蛋白 D(cyclin D)、IL-6 和 BCL-2 等^[34]。PEL 是一种罕见的 NHL,通常发生在 HIV 阳性人群中。它的发病几乎都与 KSHV 相关转化蛋白有关;病毒潜伏期相关核抗原(latently associated nuclear

antigen, LANA) 1 和 2、cyclin D 的病毒同源基因(v-Cyclin)、vFLIP 和 vIL-6,它们能够提供增殖和抗凋亡的信号促进细胞转化^[18]。LANA 的 C 末端可以与肿瘤蛋白(tumor protein 53, TP53)结合从而抑制 TP53 依赖的细胞凋亡,也能够与视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, Rb)结合并通过 Rb-E2F 途径诱导细胞增殖^[35]。

3. 肝炎病毒

HCV 是黄病毒科的一种嗜肝 RNA 病毒^[36]。HCV 感染与表面 B 细胞受体结合后可导致 B 淋巴细胞永久性损伤^[37]。大量国内外流行病学研究都表明 HCV 感染能够显著增加患 NHL 的风险^[38-39],HCV 与多种 NHL 亚型的风向有正相关,包括 DLBCL、BL、PBL 和非霍奇金 T 细胞淋巴瘤^[40]。此外,还有研究证明在接受联合抗逆转录病毒治疗(combined antiretroviral therapy, cART)的 HIV 感染者中,HBV 的慢性抗原刺激可能有助于 HIV 感染者 NHL 的发生^[41-42],其中可能是因为 HBV 直接感染淋巴细胞,刺激淋巴细胞异常分化导致 NHL 发生。HCV 感染期间的持续抗原刺激可能导致 B 细胞的扩增,进而导致 B 细胞增殖、免疫功能障碍,最终发生 B 细胞 NHL^[43]。

4. HIV 介导的免疫抑制与表观遗传调控

HIV 本身通过多种机制直接参与淋巴瘤的发生,涉及对抑癌基因的抑制及遗传学改变的诱导。AIDS 相关 NHL 的发展类似于长期使用免疫抑制剂的实体器官移植患者,这与 cART 问世前 AIDS 相关 NHL 发病率增加密切相关^[44]。在长期移植受体中,即使是适度的免疫抑制,如果存在足够长时间,也可能增加罹患癌症的风险。HIV 通过多种机制激活磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路,促进 B 细胞异常增殖并抑制凋亡,PI3K 的持续激活可能通过抑制抑癌基因 PTEN 的活性,干扰 DNA 损伤应答机制,导致细胞周期调控紊乱^[45-46]。HIV 的基因组随机整合进一步加剧了宿主细胞的遗传不稳定性。研究发现,HIV 在宿主基因组中的随机整合导致脆性位点相关基因[如脆性组氨酸三联体(fragile histidine triad, FHIT)和 WW 结构域氧化还原酶(WW domain-containing oxidoreductase, WWOX)]失活,并且 FHIT 在 HIV-DLBCL 患者中显著增高,FHIT 和 WWOX 都是肿瘤抑制基因,在各种人类各种恶性肿瘤中经常失活^[47]。一项体外实验表明 HIV 表面 CD40L 与 B 细胞 CD40 结合,诱导 PD-L1 表达显著上调,并伴随 IL-10 分泌,从而抑制 T 细胞功能,可能促进 AIDS 相关 NHL(尤其是 DLBCL)的发生^[48]。

三、B 细胞激活与免疫微环境调控

HIV 感染后病毒直接刺激 B 细胞导致慢性免疫激活^[49],

HIV 介导的免疫功能衰竭促进慢性 B 细胞激活,导致高丙种球蛋白血症、体液免疫受损和生发中心(germinal center, GC)过度增生,都与淋巴瘤的形成有关^[50]。有研究发现在 AIDS 相关 NHL 诊断前,B 细胞刺激性细胞因子[IL-6、IL-10、可溶性 CD23(sCD23)]和与免疫激活相关的分子(sCD27、sCD30)的血清水平均显著升高^[51]。HIV 感染引起的慢性炎症微环境和细胞因子(如 IL-6 和 IL-10)的异常分泌,进一步增强了 B 细胞的增殖和免疫逃逸^[47]。以上机制的共同作用导致 HIV 感染者中 B 细胞淋巴瘤的高发。在先前的研究^[51-52]中都发现在 AIDS 相关 NHL 诊断前,观察到异常激活 GC 样 B 细胞(CD19⁺、CD10⁺、CD71⁺、CD86⁺)的频率显著升高,Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)中的 TLR2 激活 B 细胞表达了 CD10、CD71 和 CD86,这些结果表明 TLR2 介导的激活可能在 HIV 感染相关的 B 细胞激活中发挥一定的作用,从而有助于 AIDS 相关 NHL 的发生。慢性 B 细胞刺激可以导致激活诱导的胞苷脱氨酶(activation-induced cytidine deaminase, AID)的持续表达^[51]。最近的一项研究发现 HIV 阳性相关的 DLBCL 比非 HIV 相关的 DLBCL 更频繁地表达 AID,该结果支持 AID 在 HIV 相关淋巴瘤的发病机制中的潜在作用^[53]。一系列研究都表明了慢性 B 细胞激活可以通过不同途径直接或间接导致 AIDS 相关 NHL 的发生。

四、肠道微生物通过免疫代谢轴参与 AIDS 相关 NHL

肠道微生物易位导致 AIDS 相关 NHL 的本质是 HIV 感染后,细菌成分及其产物从肠腔渗漏到外周循环,使外周循环中脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)水平升高,导致慢性免疫激活和炎症,进而间接诱发 AIDS 相关 NHL 的发生。肠道是人体内 CD4⁺T 细胞最大的储存库^[54]。在 HIV 感染初期,肠道内的 CD4⁺T 细胞会被大量破坏并优先耗尽肠道相关淋巴组织(gut associated lymphoid tissue, GALT)处的 Th17 亚群,导致黏膜完整性丧失和细胞通透性增加^[55]。这一过程有利于微生物在肠腔和循环系统中的易位从而导致持续的免疫激活。此外,还有研究发现在 AIDS 相关 NHL 之前细菌易位和肠道通透性的生物标志物(脂多糖结合蛋白(lipopolysaccharide-binding protein, LBP)、脂肪酸结合蛋白 2(fatty acid-binding protein2, FABP2)和 sCD14 都显著增加^[56]。调节性 B 细胞(Bregs)是 B 细胞的一个亚群,通过释放 IL-10 调节免疫应答,并且能够表达程序性细胞死亡-1 配体(program cell death-1 ligand, PD-L1)^[57],而 PD-L1⁺B 细胞被发现在 AIDS 相关 NHL 诊断前显著升高^[48]。Lopez-Abente 等^[58]发现 LPS 与 HIV 结合时,不仅能诱导 Bregs 表型,还可以诱导 B 细胞表达 PD-L1。在 HIV 感染中由微生物易位引发的 B 细胞上 PD-L1 的诱导也可能是 NHL 发生的原因之一。

五、HIV 通过肿瘤微环境介导免疫抑制

肿瘤微环境由 T 细胞、肿瘤相关巨噬细胞、树突细胞、中性粒细胞和 NK 细胞以及基质细胞组成,在肿瘤的免疫逃逸中起着重要作用。肿瘤发生过程中体细胞突变的积累可导致肿瘤细胞表面出现新抗原,从而引发具有抗肿瘤潜力的肿瘤特异性 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞,而在 HIV 感染的个体中由于 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞的计数很难维持在正常水平,导致抗肿瘤能力下降,更容易罹患肿瘤^[9]。肿瘤逃逸有部分是由抑制肿瘤 T 细胞反应介导,主要通过免疫检查点分子的上调实现。活化的肿瘤浸润 T 细胞表达的程序性死亡受体 1 (programmed cell death-1,PD-1) 与周围肿瘤和 TME 细胞表达的配体[(programmed cell death-ligand,PD-L)PD-L1 和 PD-L2] 之间的相互作用通常会导致特异性 T 细胞反应的下调。HIV 感染时,CD8⁺T 细胞表面的 PD-1 表达增加,暴露于 HIV 环境中的 PD-L1 和微环境中的 PD-1 与 PD-L1 表达均增加,PD-1 与配体 PD-L1 结合后抑制 T 淋巴细胞活化,促进肿瘤进展。PD-1 表达增加还可干扰 HIV 特异性 CD8⁺T 细胞代谢,导致 CD8⁺T 细胞耗竭,从而使 HIV 感染者出现高病毒载量、CD4⁺T 细胞持续低水平,影响 ART 后的免疫重建,促进 HIV 感染者发生肿瘤^[9]。

六、结论与展望

AIDS 相关 NHL 的发病机制涉及多因素协同作用,包括 HIV 编码蛋白介导的遗传不稳定、致癌病毒协同感染和慢性 B 细胞激活等等。HIV 感染引发的慢性 B 细胞激活是 NHL 发生的关键驱动因素。通过靶向 B 细胞刺激因子(如 IL-6、IL-10)或阻断 TLR2 信号通路,可能减少异常 B 细胞增殖。HIV 感染导致肠道 CD4⁺T 细胞耗竭及微生物易位,引发系统性炎症。通过补充益生菌、修复肠道黏膜屏障或使用抗生素减少致病菌易位,可降低 LPS 水平,缓解慢性免疫激活。同时,监测 LBP、FABP2 等生物标志物有助于早期识别高风险患者并干预。早期启动 HAART 是恢复免疫功能的核心,能减少 HIV 病毒载量及致癌蛋白(p17、Tat)的表达。此外,开发 Tat 抑制剂或阻断其与宿主蛋白的相互作用可抑制肿瘤的进展。对于 HIV 感染者定期筛查 EBV、KSHV、HCV 和 HBV 等病毒并采用抗病毒药物可减少病毒驱动的致癌效应。未来研究需要整合多学科手段,通过早期干预、治疗及免疫微环境重塑,从而降低 AIDS 相关 NHL 发病率并改善患者预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet[EB/OL]. [2024-12-30]. <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>.

- [2] 常静, 孟令佳, 刘晖, 等. HIV 感染合并霍奇金淋巴瘤临床病理分析[J]. 北京医学, 2021, 43(9): 880-884. DOI:10.15932/j.0253-9713.2021.09.011.
- [3] Wu D, Chen C, Zhang M, et al. The clinical features and prognosis of 100 AIDS-related lymphoma cases [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 5381. DOI: 10.1038/s41598-019-41869-9.
- [4] Miranda-Filho A, Piñeros M, Znaor A, et al. Global patterns and trends in the incidence of non-Hodgkin lymphoma [J]. Cancer Causes Control, 2019, 30(5): 489-499. DOI: 10.1007/s10552-019-01155-5.
- [5] Berhan A, Bayleyegn B, Getaneh Z. HIV/AIDS Associated lymphoma: Review[J]. Blood Lymphat Cancer, 2022, 12: 31-45. DOI: 10.2147/BLCTT.S361320.
- [6] Gessese T, Asrie F, Mulatie Z. Human immunodeficiency virus related non-hodgkin's lymphoma[J]. Blood Lymphat Cancer, 2023, 13:13-24. DOI: 10.2147/BLCTT.S407086.
- [7] Feng Y, Wang Z, Zeng D, et al. High expression of HIV-1 matrix protein p17 in both lymphoma and lymph node tissues of AIDS patients[J]. Pathol Res Pract, 2022, 237:154061. DOI: 10.1016/j.prp.2022.154061.
- [8] Caccuri F, Rueckert C, Giagulli C, et al. HIV-1 matrix protein p17 promotes lymphangiogenesis and activates the endothelin-1/endothelin B receptor axis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(4): 846-856. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.302478.
- [9] Ali A, Mishra R, Kaur H, et al. HIV-1 Tat: An update on transcriptional and non-transcriptional functions[J]. Biochimie, 2021, 190: 24-35. DOI: 10.1016/j.biochi.2021.07.001.
- [10] Valyaeva AA, Tikhomirova MA, Potashnikova DM, et al. Ectopic expression of HIV-1 Tat modifies gene expression in cultured B cells: Implications for the development of B-cell lymphomas in HIV-1-infected patients[J]. PeerJ, 2022, 10:e13986. DOI: 10.7717/peerj.13986.
- [11] Masciullo V, Valdivieso P, Amadio G, et al. Role of retinoblastoma protein family (Rb/p105 and Rb2/p130) expression in the histopathological classification of borderline ovarian tumors [J]. Front Med (Lausanne), 2020, 7: 596226. DOI: 10.3389/fmed.2020.596226.
- [12] De Falco G, Bellan C, Lazzi S, et al. Interaction between HIV-1 Tat and pRb2/p130: A possible mechanism in the pathogenesis of AIDS-related neoplasms[J]. Oncogene, 2003, 22(40): 6214-6219. DOI: 10.1038/sj.onc.1206637.
- [13] Omar A, Marques N, Crawford N. Cancer and HIV: The molecular mechanisms of the deadly duo[J]. Cancers (Basel), 2024, 16(3): 546. DOI: 10.3390/cancers16030546.
- [14] López C, Burkhardt B, Chan JKC, et al. Burkitt lymphoma[J]. Nature Reviews. Disease Primers, 2022, 8 (1): 78. DOI: 10.1038/s41572-022-00404-3.
- [15] Münz C. Latency and lytic replication in Epstein-Barr virus-associated oncogenesis[J]. Nat Rev Microbiol, 2019, 17(11): 691-700. DOI: 10.1038/s41579-019-0249-7.
- [16] Lv K, Yin T, Yu M, et al. Treatment advances in EBV related

- lymphoproliferative diseases[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 838817. DOI: 10.3389/fonc.2022.838817.
- [17] Zheng X, Huang Y, Li K, et al. Immunosuppressive tumor microenvironment and immunotherapy of epstein-barr virus-associated malignancies[J]. *Viruses*, 2022, 14(5):1017. DOI: 10.3390/v14051017.
- [18] Whitehurst CB, Rizk M, Teklezghi A, et al. HIV co-infection augments EBV-induced tumorigenesis *in vivo*[J]. *Front Virol*, 2022, 2:861628 [pii]. DOI: 10.3389/fviro.2022.861628.
- [19] Perri F, Sabbatino F, Ottaiano A, et al. Impact of epstein barr virus infection on treatment opportunities in patients with nasopharyngeal cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(5):1626. DOI: 10.3390/cancers15051626.
- [20] Shareena G, Kumar D. Epigenetics of epstein barr virus-A review [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2023, 1869 (8): 166838. DOI: 10.1016/j.bbadis.2023.166838.
- [21] Kong IY, Giulino-Roth L. Targeting latent viral infection in EBV-associated lymphomas[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1342455. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1342455.
- [22] Sommermann T, Yasuda T, Ronen J, et al. Functional interplay of Epstein-Barr virus oncoproteins in a mouse model of B cell lymphomagenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(25): 14421-14432. DOI: 10.1073/pnas.1921139117.
- [23] Ikeda M, Hayes CK, Schaller SJ, et al. Latent membrane proteins from EBV differentially target cellular pathways to accelerate MYC-induced lymphomagenesis[J]. *Blood Adv*, 2022, 6(14): 4283-4296. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022007695.
- [24] Sausen DG, Basith A, Muqemuddin S. EBV and Lymphomagenesis [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(7): 2133. DOI: 10.3390/cancers15072133.
- [25] Shindiapina P, Ahmed EH, Mozhenkova A, et al. Immunology of EBV-related lymphoproliferative disease in HIV-positive Individuals [J]. *Front Oncol*, 2020, 10:1723. DOI: 10.3389/fonc.2020.01723.
- [26] Han Y, Wu F, Zhang Y, et al. Structure-based design of antibodies targeting the EBNA1 DNA-binding domain to block Epstein-Barr virus latent infection and tumor growth[J]. *MedComm (2020)*, 2024, 5(10):e739. DOI: 10.1002/mco2.739.
- [27] Huguet M, Navarro JT, Moltó J, et al. Diffuse large B-cell lymphoma in the HIV setting[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(12): 3191. DOI: 10.3390/cancers15123191.
- [28] Hui KF, Yiu S, Tam KP, et al. Viral-targeted strategies against EBV-associated lymphoproliferative diseases[J]. *Front Oncol*, 2019, 9:81. DOI: 10.3389/fonc.2019.00081.
- [29] Wyżewski Z, Mielcarska MB, Gregorczyk-Zboroch KP, et al. Virus-mediated inhibition of apoptosis in the context of EBV-associated diseases: Molecular mechanisms and therapeutic perspectives [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (13):7265. DOI: 10.3390/ijms23137265.
- [30] Franca RA, Travaglini A, Varricchio S, et al. HIV prevalence in primary central nervous system lymphoma: A systematic review and meta-analysis[J]. *Pathol Res Pract*, 2020, 216(11): 153192. DOI: 10.1016/j.prp.2020.153192.
- [31] Verdu-Bou M, Tapia G, Hernandez-Rodriguez A, et al. Clinical and therapeutic implications of epstein-barr virus in HIV-related lymphomas[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(21):5534. DOI: 10.3390/cancers13215534.
- [32] Gandhi MK, Hoang T, Law SC, et al. EBV-associated primary CNS lymphoma occurring after immunosuppression is a distinct immunobiological entity[J]. *Blood*, 2021, 137(11): 1468-1477. DOI: 10.1182/blood.2020008520.
- [33] Banerjee A, Dass D, Mukherjee S, et al. The ‘Oma’s of the gammascancerogenesis by γ -herpesviruses[J]. *Viruses*, 2024, 16(12): 1928. DOI: 10.3390/v16121928.
- [34] Yu CJ, Damania B. Molecular mechanisms of kaposi sarcoma-associated herpesvirus (HHV8)-related lymphomagenesis[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(21):3693. DOI: 10.3390/cancers16213693.
- [35] Berhan A, Bayleyegn B, Getaneh Z. HIV/AIDS associated lymphoma: Review[J]. *Blood Lymphat Cancer*, 2022, 12: 31-45. DOI: 10.2147/BLCTT.S361320.
- [36] Bhattacharjee C, Singh M, Das D, et al. Current therapeutics against HCV[J]. *Virusdisease*, 2021, 32(2): 228-243. DOI: 10.1007/s13337-021-00697-0.
- [37] Chigbu DI, Loonawat R, Sehgal M, et al. Hepatitis C virus infection: Host-virus interaction and mechanisms of viral persistence[J]. *Cells*, 2019, 8(4): 376. DOI: 10.3390/cells8040376.
- [38] Kim M, Lee YK, Park B, et al. Hepatitis virus B and C infections are associated with an increased risk of non-Hodgkin lymphoma: A nested case-control study using a national sample cohort[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(8): 1214-1220. DOI: 10.1002/jmv.25653.
- [39] Besson C, Noel N, Lancar R, et al. Hepatitis C virus or hepatitis B virus coinfection and lymphoma risk in people living with HIV[J]. *AIDS*, 2020, 34(4): 599-608. DOI: 10.1097/QAD.0000000000002461.
- [40] Alkrekshi A, Kassem A, Park C, et al. Risk of non-hodgkin’s lymphoma in HCV patients in the United States between 2013 and 2020: A population-based study[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2021, 21(11): e832-e838. DOI: 10.1016/j.clml.2021.06.014.
- [41] Song M, Bassig BA, Bender N, et al. Associations of viral seroreactivity with AIDS-related non-hodgkin lymphoma[J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2020, 36 (5): 381-388. DOI: 10.1089/AID.2019.0208.
- [42] Gergely L, Udvardy M, Illes A. The possible role of pathogens and chronic immune stimulation in the development of diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(3): 648. DOI: 10.3390/biomedicines12030648.
- [43] Zhang W, Du F, Wang L, et al. Hepatitis virus-associated non-hodgkin lymphoma: Pathogenesis and treatment strategies[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2023, 11(5): 1256-1266. DOI: 10.14218/JCTH.2022.00079S.
- [44] Liang Y, Chen X, Zhang X, et al. Virus-driven dysregulation of the BCR pathway: A potential mechanism for the high prevalence of HIV related B-cell lymphoma [J]. *Ann Hematol*, 2024, 103(12): 153192.

- 4839-4849. DOI: 10.1007/s00277-024-05959-7.
- [45] Giménez N, Martínez-Trillos A, Montravel A, et al. Mutations in the RAS-BRAF-MAPK-ERK pathway define a specific subgroup of patients with adverse clinical features and provide new therapeutic options in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Haematologica*, 2019, 104(3): 576-586. DOI: 10.3324/haematol.2018.196931.
- [46] Zhang Y, Guo W, Zhan Z, et al. Carcinogenic mechanisms of virus-associated lymphoma[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1361009. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1361009.
- [47] Zhu X, Jing L, Li X. Hepatitis C virus infection is a risk factor for non-Hodgkin lymphoma: A MOOSE-compliant meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98 (11):e14755. DOI: 10.1097/MD.00000000000014755.
- [48] Epeldegui M, Conti DV, Guo Y, et al. Author correction: Elevated numbers of PD-L1 expressing B cells are associated with the development of AIDS-NHL[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):748. DOI: 10.1038/s41598-020-57442-8.
- [49] Mazzuti L, Turriziani O, Mezzaroma I. The many faces of immune activation in HIV-1 Infection: A multifactorial interconnection[J]. *Biomedicine*, 2023, 11(1):159. DOI: 10.3390/biomedicine11010159.
- [50] Bertuzzi C, Sabattini E, Bacci F, et al. Two different extranodal lymphomas in an HIV (+) patient: A case report and review of the literature[J]. *Case Rep Hematol*, 2019, 2019: 8959145. DOI: 10.1155/2019/8959145.
- [51] Epeldegui M, Magpantay L, Guo Y, et al. A prospective study of serum microbial translocation biomarkers and risk of AIDS-related non-Hodgkin lymphoma[J]. *AIDS*, 2018, 32(7): 945-954. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001771.
- [52] Martínez LE, Comin-Anduix B, Güemes-Aragon M, et al. Characterization of unique B-cell populations in the circulation of people living with HIV prior to non-Hodgkin lymphoma diagnosis [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1441994. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1441994.
- [53] Shponka V, Reveles CY, Alam S, et al. Frequent expression of activation-induced cytidine deaminase in diffuse large B-cell lymphoma tissues from persons living with HIV[J]. *AIDS*, 2020, 34 (14): 2025-2035. DOI: 10.1097/QAD.0000000000002653.
- [54] Veazey RS. Intestinal CD4 depletion in HIV / SIV infection[J]. *Curr Immunol Rev*, 2019, 15(1): 76-91. DOI: 10.2174/1573395514666180605083448.
- [55] Luján JA, Rugeles MT, Taborda NA. Contribution of the microbiota to intestinal homeostasis and its role in the pathogenesis of HIV-1 infection [J]. *Curr HIV Res*, 2019, 17 (1): 13-25. DOI: 10.2174/1570162X17666190311114808.
- [56] Mac Cann R, Newman E, Devane D, et al. HIV, the gut microbiome and clinical outcomes, a systematic review [J]. *PLoS One*, 2024, 19(12): e0308859. DOI: 10.1371/journal.pone.0308859.
- [57] Li X, Du H, Zhan S, et al. The interaction between the soluble programmed death ligand-1 (sPD-L1) and PD-1 (+) regulator B cells mediates immunosuppression in triple-negative breast cancer [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:830606. DOI: 10.3389/fimmu.2022.830606.
- [58] Lopez-Abente J, Prieto-Sanchez A, Muñoz-Fernandez Má, et al. Human immunodeficiency virus type-1 induces a regulatory B cell-like phenotype *in vitro*[J]. *Cell Mol Immunol*, 2018, 15(10): 917-933. DOI: 10.1038/cmi.2017.48.
- [59] Armengol M, Santos JC, Fernández-Serrano M, et al. Immune-checkpoint inhibitors in B-Cell lymphoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(2): 214. DOI: 10.3390/cancers13020214.
- [60] 邓长刚, 张维, 孙艳雨, 等. PD-1/PD-L1 抑制剂在 HIV/AIDS 合并癌症患者中的应用进展[J]. *肿瘤防治研究*, 2023, 50(9): 924-928. DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2023.23.0102.

(收稿日期:2025-01-10)