

# 胶质瘤发生发展及其与人巨细胞病毒感染 相关研究进展

闫可 赵海峰 吴杰 王为华 朱文昱 黄强

**【摘要】** 癌症是一种炎症,其与常见炎症的区别在于不可控制以及难以明确病原体。大多数癌症与特定病原微生物特别是病毒感染相关,其中胶质瘤与人巨细胞病毒感染的相关性已争论数十年,本文在客观阐述正反两方面观点的基础上,提出自己的观点作为诠释,并提出进一步解决争论的方案,供临床参考。

**【关键词】** 神经胶质瘤; 巨细胞病毒; 综述

## Advances in related research about the development of glioma and its relationship with human cytomegalovirus infection

YAN Ke<sup>1</sup>, ZHAO Hai-feng<sup>2</sup>, WU Jie<sup>1</sup>, WANG Wei-hua<sup>1</sup>, ZHU Wen-yu<sup>1</sup>, HUANG Qiang<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurosurgery, <sup>2</sup>Department of Pathology, Suzhou Science and Technology Town Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Suzhou 215153, Jiangsu, China

<sup>3</sup>Department of Neurosurgery, The Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004, Jiangsu, China

Corresponding author: ZHU Wen-yu (Email: zwy2000@sina.com)

**【Abstract】** Cancer is a form of inflammation, which is different from common inflammation in that it is uncontrollable and difficult to identify pathogenic microorganisms. Most tumors are related to specific pathogenic microorganisms, especially viral infections. The relationship between gliomas and human cytomegalovirus (HCMV) infection has been debated for decades. This article puts forward the author's own point of view as an interpretation on the basis of objectively expounding the positive and negative points of view, and put forward a further solution to the dispute, for clinical reference.

**【Key words】** Glioma; Cytomegalovirus; Review

This study was supported by Suzhou "Science, Education and Health" Youth Science and Technology Project (No. KJXW2020083), and Suzhou High-tech Zone Medical and Health Technology Plan Project (No. 2018Q010).

**Conflicts of interest:** none declared

研究显示,有10%~15%的癌症系病毒感染所致,其中一些病毒可影响特定癌症发生与发展,如人乳头状瘤病毒(HPV)感染可使宫颈癌风险增加1.72倍,乙型肝炎病毒(HBV)感染可增加肝细胞癌

发生率,EB病毒(EBV)感染与鼻咽癌呈正相关<sup>[1-3]</sup>。针对HBV和HPV疫苗的流行病学调查显示,除少数具有溶瘤作用的病毒外,控制病毒感染可降低特定癌症发病率<sup>[4]</sup>。关于恶性度较高的脑胶质瘤与病毒感染之间的关系,既往研究发现胶质瘤组织高表达猿猴空泡病毒40(SV40)蛋白<sup>[5]</sup>,近年陆续报道人类γ疱疹病毒相关癌症,如卡波西肉瘤相关疱疹病毒(KSHV)与卡波西肉瘤相关<sup>[6]</sup>。而人巨细胞病毒(HCMV)与癌症特别是胶质瘤相关性的争论已持续数十年,本文拟对争论中关键点进行诠释。

一、人巨细胞病毒与人体高度共存及其原因  
HCMV与人体共存的原因十分复杂<sup>[7-9]</sup>。与其

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2022.05.015

基金项目:江苏省苏州市“科教兴卫”青年科技项目(项目编号:KJXW2020083);江苏省苏州市高新区医疗卫生科技计划项目(项目编号:2018Q010)

作者单位:215153 南京医科大学附属苏州科技城医院神经外科(闫可、吴杰、王为华、朱文昱),病理科(赵海峰);215004 苏州大学附属第二医院神经外科(黄强)

通讯作者:朱文昱,Email: zwy2000@sina.com

他疱疹病毒相似, HCMV 的基因表达发生于瞬时级联, 包括即时早期、早期和晚期。HCMV 包含二十面体衣壳, 表面有包膜以及自包膜中伸出的多个刺状突的双链 DNA 糖蛋白, 在人体中分布广泛, 可进入巨噬细胞、树突状细胞(DC)和血管内皮细胞(VEC)等 10 余种细胞。HCMV 感染后不一定即刻发病, 可长期潜伏于骨髓单核细胞。血浆 HCMV 在被感染的胞核或胞质内形成由包涵体或复制的病毒颗粒和溶酶体组成的小体, 导致细胞膨胀而得名。正常人群血清 HCMV 阳性率为 56%~94%, 主要以无症状性感染方式存在于体液(如乳汁、唾液、宫颈分泌物、泪液)中数年甚至终身<sup>[10]</sup>, 因此, HCMV 与人体共存业已达成共识, 但其共存的作用机制及其致病性尚未完全阐明。

生理状态下, 人体防御 HCMV 入侵的程序主要为, 首先, 由宿主细胞模式识别受体(PRRs)识别病原相关分子模式(PAMP), 引发细胞信号级联反应, 使人体产生 I 型干扰素(IFN- I)和促炎性因子, 触发模式识别受体识别病原相关分子模式的抗病毒反应; 其次, 环鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cGAS)是一种普遍存在于细胞中的 DNA 受体蛋白, 胞质出现外源性 DNA, cGAS 即通过 GTP 和 ATP 合成细胞内第二信使环鸟苷酸-腺苷酸(cGAMP), 后者结合并激活内质网相关衔接蛋白 MITA(亦称 STING), 促使其发生二聚化, 激活的 MITA 蛋白经内质网-高尔基体转移至胞核周围形成点状聚集体或微粒体, 并在转移过程中募集 TANK 结合激酶 1(TBK1)和干扰素调节因子 3(IRF3), 随后被 TBK1 磷酸化的 IRF3 自胞质进入胞核, 诱导干扰素和细胞因子的基因表达, 形成宿主抗病毒感染的第一道防线。但 HCMV 具备破坏第一道防线的能力, 可逃避人体免疫监视, 实现与人体共存。

HCMV 与人体共存的原因仍是目前研究热点。中国科学院武汉病毒研究所鉴定出 HCMV 膜蛋白 UL82 和 UL94 可以抑制 cGAS-MITA 介导的相关基因表达, 并认为该机制是 HCMV 在人体中潜伏的主要原因<sup>[11-12]</sup>, 但是否为二者共存的关键点尚待大样本的多中心研究验证。亦有研究显示, US28 蛋白在 HCMV 与人体共存中的作用可能更显著<sup>[13]</sup>。US28 蛋白是 HCMV 编码的 4 种 G 蛋白耦联受体(GPCR)之一, HCMV 编码的 G 蛋白耦联受体不仅表达于病毒裂解复制期, 还表达于病毒潜伏期。pUS28 蛋白是一种功能性 G 蛋白耦联受体, 通过抑制细胞内丝

裂原激活蛋白激酶(MAPK)和核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号转导通路以改变宿主的细胞环境, 参与 HCMV 感染的发生机制。De Groof 等<sup>[14]</sup>研发出一种病毒特异性纳米颗粒 VUN100bv, 可以杀死潜伏感染细胞, 该病毒颗粒的体外研究显示, 在不诱导病毒产生的情况下重新激活潜伏感染细胞即刻早期蛋白(IE), 使 HCMV 感染个体的自体细胞毒性 T 细胞(CTL)可以识别和杀死潜伏感染的单核细胞。上述研究证实了 UL82、UL94 和 US28 蛋白在 HCMV 与人体共存机制中的调控作用。

## 二、人巨细胞病毒是否为癌症的病原体

大多数研究尚无法完全肯定病毒感染是致癌的直接原因。以 SV40 为例, Rotondo 等<sup>[15]</sup>指出, 目前全世界已有多篇 SV40 感染致癌的报道, 且与 HCMV 相同, 在肿瘤组织标本中均检测到病毒 mRNA、DNA 和蛋白质, 但并不能认为这些是致癌的病原体, 唯有检测到病毒才是直接的证据。Farias 等<sup>[16]</sup>的 Meta 分析显示, 与 SV40 不同, HCMV 标志性蛋白即刻早期蛋白、膜磷蛋白 65(pp65)和糖蛋白 B(gB)高表达与胶质瘤的发生相关, 且约 90% 的胶质瘤可检测到 HCMV, 而肿瘤周围正常组织则无法检测到 HCMV, 故认为 HCMV 是一种致癌性病毒<sup>[17]</sup>。

然而上述理由仍无法完全解释为何 HCMV 高感染人群并未出现高癌症发病率。2021 年, Ferreira 等<sup>[18]</sup>提出“hit-and-run”理论, 认为超过 12% 包括胶质瘤在内的癌症的发生与病毒感染相关, 但仅少数病毒感染起关键作用, 故癌症发生率远低于病毒感染率, 这是由于病毒仅在感染早期对癌症起触发作用, 此后则变得可有可无, 前者具有共同特征, 即持续潜伏感染或者病毒扩增周期中裂解复制削减或抑制而成为假潜伏感染。因此, 癌症的病毒感染学说是否绝对需要病毒持续感染应重新定义。Zapatka 等<sup>[19]</sup>认为, 肿瘤通过宿主细胞基因组(如 p53 和 PIK3CA)的驱动变异而失去对病毒癌基因的依赖, 但这种转化速度可能因感染部位和整合的病毒基因的不同而各异。目前尚难以证明病毒促肿瘤进展后又重新消失的现象, 需进一步探究切入点, 有可能从重建模型开始。

Ružić 等<sup>[20]</sup>发现一种新的糖蛋白 M116.1p, 该蛋白在病毒感染性和趋向性中发挥重要作用。Krenzlin 等<sup>[21]</sup>的研究显示, HCMV 驱动肿瘤微环境中的血小板源性生长因子(PDGF)家族新成员 PDGF-D 可以导致周细胞募集, 有利于肿瘤血管生

成。Roark<sup>[22]</sup>通过动物模型制备巨细胞病毒(CMV)疫苗,但尚无用于研究CMV作为胶质瘤病原体的动物模型。

### 三、US28蛋白在人巨细胞病毒致癌中的核心作用

潜伏感染系指被感染者无临床症状,但病毒仍定居于骨髓和循环血的髓系祖细胞,机体免疫力低下即可被激活。Cobbs<sup>[23]</sup>成功制备人类和小鼠CMV感染致癌模型,发现潜伏感染CMV可以促使肿瘤细胞的上皮间质转化(EMT)和间质上皮转化(MET),促进肿瘤血管生成和肿瘤细胞增殖,使宿主丧失抗CMV免疫应答的能力。已知HCMV广泛高表达于胶质瘤、结肠癌和直肠癌、前列腺癌、乳腺癌及其转移灶、髓母细胞瘤、横纹肌肉瘤、腺泡状软组织肉瘤(ASPS)、黏液表皮样癌、卵巢癌,且某些特定HCMV病毒株还可促进癌症的发生与发展。目前,HCMV感染可促进癌症进展且G蛋白耦联受体/US28是调控核心的观点已趋于一致<sup>[24]</sup>。HCMV入侵人体后,其编码的G蛋白耦联受体与宿主基因组重组、修改并优化出高亲和力或随机结合配体,编码4种G蛋白耦联受体同源物即UL33、UL78、US27和US28,其中,US28蛋白与多种趋化因子和CX3CL1配体具有较高的亲和力,与人类CX3CR1受体存在38%的序列同源性,可容纳数千种趋化因子<sup>[25]</sup>。US28蛋白可与大量趋化因子结合也被认为是一种HCMV进化机制,由于趋化因子可以结合免疫调节细胞,US28蛋白通过快速内化和阻滞宿主DNA合成、阻断免疫细胞S期形成,以利于免疫逃逸;此外,HCMV还为其基因表达、DNA复制和感染性病毒的产生创造最佳环境。

US28蛋白可调控信号转导与转录激活因子3(STAT3)的表达,通过上调细胞周期蛋白D1(cyclin D1)的表达加速细胞增殖。动物模型显示,US28介导的G蛋白激活可使稳定转染US28的小鼠胚胎纤维母细胞NIH/3T3中细胞周期蛋白D1水平升高,人类细胞系STAT3的增殖特性与小鼠一致,有50%~90%的癌症存在STAT3表达失调<sup>[26]</sup>。此外,白细胞介素-6(IL-6)是激活STAT3的信号转导通路之一,也是癌症中呈高表达的多效细胞因子<sup>[27]</sup>;其自身亦可以转录激活STAT3,形成IL-6-STAT3信号转导通路<sup>[28]</sup>。阻断IL-6转导信号可以抑制异种移植的胶质母细胞瘤或新鲜手术标本分离的胶质瘤干细胞的存活<sup>[29]</sup>。值得注意的是,胶质瘤既表达US28,又

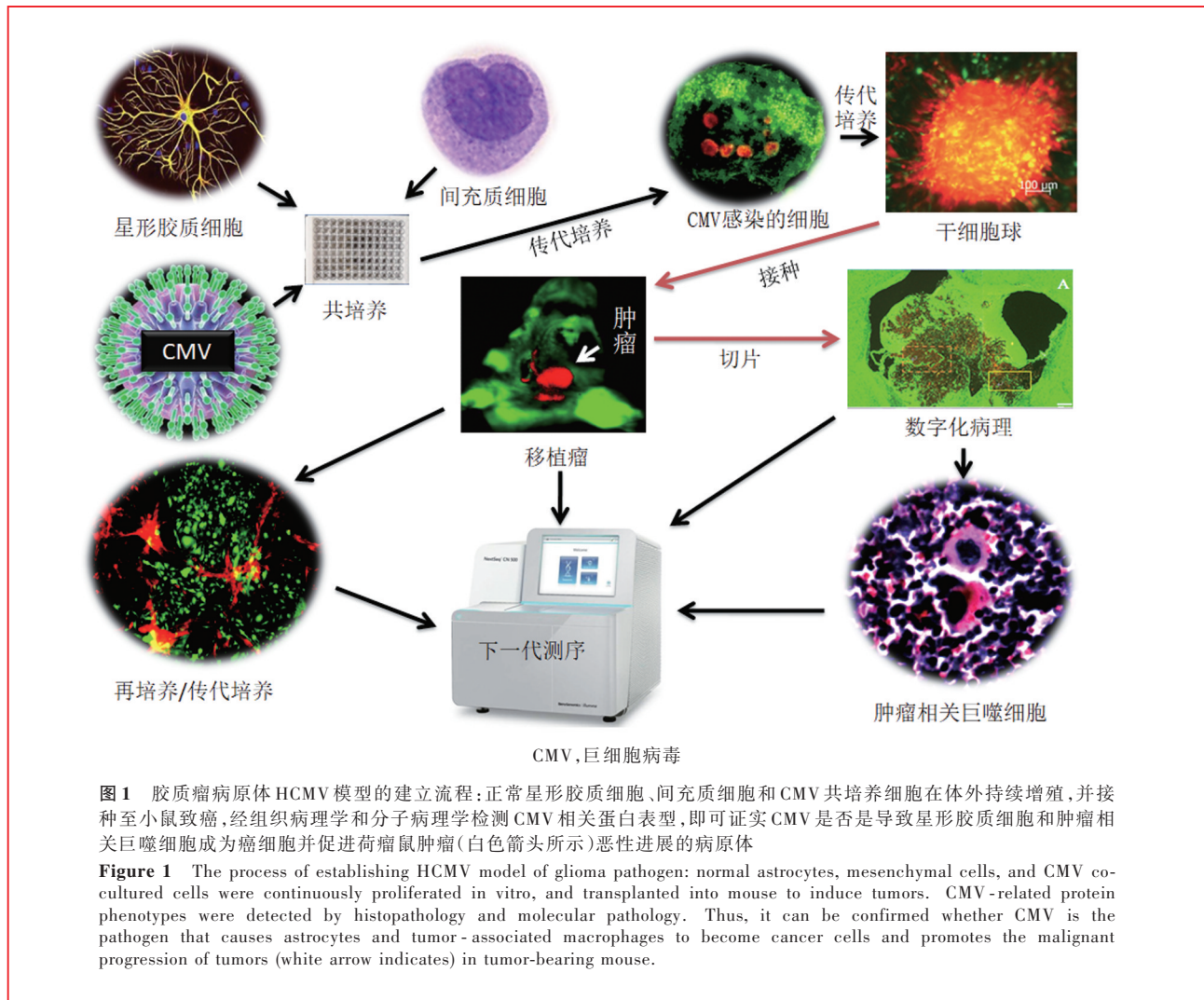
有激活STAT3的能力。动物模型显示,CMV是胶质瘤发病机制的启动子,经US28-STAT3信号转导通路促进胶质瘤进展为胶质母细胞瘤<sup>[30]</sup>。

上述研究表明,US28蛋白的强活性是复杂的HCMV信号转导通路网络的基础,通过激活4个重要功能轴(细胞增殖、血管生成、炎症反应和有氧糖酵解)促进癌症的发生与发展。此外,每个功能轴还可能通过参与多功能蛋白质的相互连接而连接各自的信号网络,从而创建网络分支。如果某种蛋白质由于特定原因丧失功能或在某一细胞环境中不存在,这些连接点可以通过保留4个功能轴的活性以促进US28的调节。HCMV的进化使得US28完全可以具备一些分子功能以修饰其宿主,支持其复制和对宿主的感染。

### 四、问题与展望

HCMV是否为胶质瘤的病原体仍是难以解决的问题,是今后一段时间内的热门课题,是遵守传统的科赫法则,还是与时俱进提出新的假设,是研究者们未来必须考虑的。1937年,Rivers<sup>[31]</sup>根据病原微生物的定义提出著名的科赫法则:(1)在所有患病的生物体中均须发现大量的病原微生物,而不应见于健康的生物体。(2)病原微生物须从患病机体中分离出来,并可在纯培养皿中生长。(3)将培养的病原微生物引入健康的生物体可致病。(4)病原微生物须从接种的、患病的实验宿主中重新分离出来,并与原来的特定病原体相同。近年来,诸多学者对此提出质疑,例如,Dey等<sup>[32]</sup>认为,科赫法则存在本末倒置;Hosainzadegan等<sup>[33]</sup>则认为这一学说落后于时代。新时期病原微生物在非传染性疾病中的作用以及二者之间的因果关系,不再仅通过从临床标本中分离或培养病原微生物确定。判断疾病病因时,除实验室病原微生物学数据外,还应考虑临床表现、细胞和组织病理学特点以及基因检测结果。2021年,Smibert等<sup>[34]</sup>报告2例CMV感染致炎性假瘤的患者,证实脱离病理学检查和基因检测是无法确诊的。

关于HCMV是否为胶质瘤的病原体,在胶质瘤干细胞绿色荧光裸小鼠移植实验中发现的胶质瘤干细胞可诱导肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)恶性变的基础上<sup>[35-36]</sup>,提出一种新的假设,即CMV侵入人体巨噬细胞,在巨噬细胞转变为肿瘤相关巨噬细胞的过程中,通过重编程将基因组蛋白修饰为有利于CMV逃避的第一道防线,并自身持续在融合期复制



出侵入星形胶质细胞的大量病毒颗粒,逐步积累,最终演变为胶质瘤。只要能够将正常星形胶质细胞、间充质细胞和CMV共培养细胞在体外持续增殖,并接种至小鼠致癌,经组织病理学和分子病理学检测到CMV相关蛋白质表型,即可确定CMV是导致星形胶质细胞和肿瘤相关巨噬细胞成为癌细胞并促进荷瘤鼠肿瘤恶性进展的病原体(图1)。

利益冲突 无

#### 参 考 文 献

- [1] Geng H, Xing Y, Zhang J, Cao K, Ye M, Wang G, Liu C. Association between viral infection other than human papillomavirus and risk of esophageal carcinoma: a comprehensive meta-analysis of epidemiological studies [J]. Arch Virol, 2022, 167:1-20.
- [2] Xu M, Yao Y, Chen H, Zhang S, Cao SM, Zhang Z, Luo B, Liu Z, Li Z, Xiang T, He G, Feng QS, Chen LZ, Guo X, Jia WH, Chen MY, Zhang X, Xie SH, Peng R, Chang ET, Pedergnana V, Feng L, Bei JX, Xu RH, Zeng MS, Ye W, Adami HO, Lin X, Zhai W, Zeng YX, Liu J. Genome sequencing analysis identifies Epstein-Barr virus subtypes associated with high risk of nasopharyngeal carcinoma [J]. Nat Genet, 2019, 51:1131-1136.
- [3] Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, Sundström K, Dillner J, Sparén P. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer [J]. N Engl J Med, 2020, 383:1340-1348.
- [4] Liu HY, Yu XG, Chen L. Oncolytic viruses for the treatment of malignant glioma [J]. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2020, 20:111-118. [刘鸿宇, 余新光, 陈凌. 恶性胶质瘤溶瘤病毒治疗进展 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2020, 20:111-118.]
- [5] Qian ZY, Wu YY, Huang Q, Zhai DZ, Zhu Q, Wang AD, Huo HM, Lan Q. Expression of SV40Tag, Rb and IRS-1 in glioma detected by tissue microarray and their relation with tumorigenesis and progression of gliomas [J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2008, 30:432-436. [钱志远, 吴艳艳, 黄强, 翟德忠, 朱卿, 王爱东, 霍红梅, 兰青. 胶质瘤组织中SV40Tag Rb和IRS-1蛋白的表达及其与胶质瘤发生发展的关系 [J]. 中华肿瘤杂志, 2008, 30:432-436.]
- [6] Wen KW, Wang L, Menke JR, Damania B. Cancers associated with human gammaherpesviruses [J]. FEBS J, 2021. [Epub ahead of print]
- [7] Wang HY, Valencia SM, Pfeifer SP, Jensen JD, Kowalik TF, Permar SR. Common polymorphisms in the glycoproteins of human cytomegalovirus and associated strain-specific immunity [J]. Viruses, 2021, 13:1106.

- [8] Fulkerson HL, Nogalski MT, Collins - McMillen D, Yurochko AD. Overview of human cytomegalovirus pathogenesis [J]. *Methods Mol Biol*, 2021, 2244:1-18.
- [9] Kennedy PGE. An overview of viral infections of the nervous system in the immunosuppressed [J]. *J Neurol*, 2021, 268:3026-3030.
- [10] Shan YL, Zhang SH, Chen WH, Jiang PX, Chen JL. Research of latent infection and active infection of human cytomegalovirus [J]. *Xian Dai Sheng Wu Yi Xue Jin Zhan*, 2011, 11:3382-3385. [单幼兰, 张笋华, 陈伟华, 江培学, 陈家梁. 关于HCMV潜伏感染与激活感染研究的新进展[J]. *现代生物医学进展*, 2011, 11:3382-3385.]
- [11] Zou HM, Huang ZF, Yang Y, Luo WW, Wang SY, Luo MH, Fu YZ, Wang YY. Human cytomegalovirus protein UL94 targets MITA to evade the antiviral immune response [J]. *J Virol*, 2020, 94:e00022-20.
- [12] Fu YZ, Su S, Gao YQ, Wang PP, Huang ZF, Hu MM, Luo WW, Li S, Luo MH, Wang YY, Shu HB. Human cytomegalovirus tegument protein UL82 inhibits STING - mediated signaling to evade antiviral immunity [J]. *Cell Host Microbe*, 2017, 21:231-243.
- [13] Krishna BA, Miller WE, O'Connor CM. US28: HCMV's Swiss Army Knife [J]. *Viruses*, 2018, 10:445.
- [14] De Groof TWM, Elder EG, Lim EY, Heukers R, Bergkamp ND, Groves IJ, Wills M, Sinclair JH, Smit MJ. Targeting the latent human cytomegalovirus reservoir for T - cell - mediated killing with virus-specific nanobodies [J]. *Nat Commun*, 2021, 12:4436.
- [15] Rotondo JC, Mazzoni E, Bononi I, Tognon M, Martini F. Association between simian virus 40 and human tumors [J]. *Front Oncol*, 2019, 9:670.
- [16] Farias KPRA, Moreli ML, Floriano VG, da Costa VG. Evidence based on a meta-analysis of human cytomegalovirus infection in glioma [J]. *Arch Virol*, 2019, 164:1249-1257.
- [17] Naucler CS, Geisler J, Vetvik K. The emerging role of human cytomegalovirus infection in human carcinogenesis: a review of current evidence and potential therapeutic implications [J]. *Oncotarget*, 2019, 10:4333-4347.
- [18] Ferreira DA, Tayyar Y, Idris A, McMillan NAJ. A "hit-and-run" affair: a possible link for cancer progression in virally driven cancers [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1875: 188476.
- [19] Zapatka M, Borozan I, Brewer DS, Iskar M, Grundhoff A, Alawi M, Desai N, Sultmann H, Moch H, Cooper CS, Eils R, Ferretti V, Lichter P; PCAWG Pathogens, PCAWG Consortium. The landscape of viral associations in human cancers [J]. *Nat Genet*, 2020, 52:320-330.
- [20] Ružić T, Juranić Lisnić V, Mahmutefendić Lučin H, Lenac Roviš T, Železnjak J, Cokarić Brdovčak M, Vrbanović A, Oreb D, Kveštak D, Gotovac Jerčić K, Borovečki F, Lučin P, Adler B, Jonjić S, Lisnić B. Characterization of M116.1p, a murine cytomegalovirus protein required for efficient infection of mononuclear phagocytes [J]. *J Virol*, 2022, 96:e0087621.
- [21] Krenzlin H, Behera P, Lorenz V, Passaro C, Zdioruk M, Nowicki MO, Grauwet K, Zhang H, Skubal M, Ito H, Zane R, Gutknecht M, Griessl MB, Ricklefs F, Ding L, Peled S, Rooj A, James CD, Cobbs CS, Cook CH, Chiocca EA, Lawler SE. Cytomegalovirus promotes murine glioblastoma growth via pericyte recruitment and angiogenesis [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129:1671-1683.
- [22] Roark HK, Jenks JA, Permar SR, Schleiss MR. Animal models of congenital cytomegalovirus transmission: implications for vaccine development [J]. *J Infect Dis*, 2020, 221(Suppl 1):S60-73.
- [23] Cobbs C. Cytomegalovirus is a tumor-associated virus: armed and dangerous [J]. *Curr Opin Virol*, 2019, 39:49-59.
- [24] Daly CA, Smit MJ, Plouffe B. The constitutive activity of the viral - encoded G protein - coupled receptor US28 supports a complex signalling network contributing to cancer development [J]. *Biochem Soc Trans*, 2020, 48:1493-1504.
- [25] Vischer HF, Siderius M, Leurs R, Smit MJ. Herpesvirus - encoded GPCRs: neglected players in inflammatory and proliferative diseases [J]? *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13:123-139.
- [26] de Wit RH, Mujčić - Delić A, van Senten JR, Fraile - Ramos A, Siderius M, Smit MJ. Human cytomegalovirus encoded chemokine receptor US28 activates the HIF - 1 $\alpha$ /PKM2 axis in glioblastoma cells [J]. *Oncotarget*, 2016, 7:67966-67985.
- [27] Wu SE, Miller WE. The HCMV US28 vGPCR induces potent  $\alpha$ q/PLC -  $\beta$  signaling in monocytes leading to increased adhesion to endothelial cells [J]. *Virology*, 2016, 497:233-243.
- [28] Crawford LB, Caposio P, Kreklywich C, Pham AH, Hancock MH, Jones TA, Smith PP, Yurochko AD, Nelson JA, Streblov DN. Human cytomegalovirus US28 ligand binding activity is required for latency in CD34<sup>+</sup> hematopoietic progenitor cells and humanized NSG mice [J]. *mBio*, 2019, 10:e01889-19.
- [29] Wightman SM, Alban TJ, Chen X, Lathia JD, Wang Y, Stark GR. Bazedoxifene inhibits sustained STAT3 activation and increases survival in GBM [J]. *Transl Oncol*, 2021, 14:101192.
- [30] Cobbs CS. Evolving evidence implicates cytomegalovirus as a promoter of malignant glioma pathogenesis [J]. *Herpesviridae*, 2011, 2:10.
- [31] Rivers TM. Viruses and Koch's postulates [J]. *J Bacteriol*, 1937, 33:1-12.
- [32] Dey M, Ahmed AU, Lesniak MS. Cytomegalovirus and glioma: putting the cart before the horse [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86:191-199.
- [33] Hosainzadegan H, Khalilov R, Gholizadeh P. The necessity to revise Koch's postulates and its application to infectious and non-infectious diseases: a mini-review [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2020, 39:215-218.
- [34] Smibert OC, Allison CC, Doerflinger M, Pellegrini M, Rischin D, Thai A, Slavin MA, Kotton CN. Pseudotumor presentation of CMV disease: diagnostic dilemma and association with immunomodulating therapy [J]. *Transpl Infect Dis*, 2021, 23: e13531.
- [35] Lan Q, Chen Y, Dai C, Li S, Fei X, Dong J, Shen Y, Dai X, Lu Z, Liu B, Wang Q, Wang H, Zhou Z, Ji X, Wang Z, Huang Q. Novel enhanced GFP - positive congenic inbred strain establishment and application of tumor - bearing nude mouse model [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111:3626-3638.
- [36] Wang A, Dai X, Cui B, Fei X, Chen Y, Zhang J, Zhang Q, Zhao Y, Wang Z, Chen H, Lan Q, Dong J, Huang Q. Experimental research of host macrophage canceration induced by glioma stem progenitor cells [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11: 2435-2442.

(收稿日期:2022-04-30)

(本文编辑:彭一帆)