DOI:10.19893/j.cnki.ydyxb.2025-0089

原发性渗出性淋巴瘤发生机制及临床治疗进展

王佳乐[1],张向前[1,2],周衍衡[1,2*]

(1. 延安大学生命科学学院,陕西 延安 716000; 2.微生物资源开发与绿色循环利用陕西省高校工程研究中心,陕西 延安 716000)

摘 要:原发性渗出性淋巴瘤(primary effusion lymphoma, PEL)是一种与卡波西肉瘤相关疱疹病毒(Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, KSHV)感染高度相关的罕见非霍奇金淋巴瘤,高发于免疫功能低下人群,临床预后极差。本文系统综述PEL的发生机制与临床治疗进展,首先明确KSHV作为PEL致病核心的生物学特征及感染后引发的关键病理生理学过程,包括病毒潜伏与裂解复制的异常切换、病毒基因产物的直接致癌作用、免疫逃逸机制及肿瘤微环境的异常调控;其次聚焦靶向治疗、抗病毒治疗及免疫治疗等关键策略的最新研究成果,分析当前治疗面临的瓶颈;最后展望未来研究方向,为PEL的精准治疗与基础研究提供参考。

关键词:原发性渗出性淋巴瘤;卡波西肉瘤相关疱疹病毒;发病机制;临床进展

中图分类号:R733.1 **文献标识码**:A **文章编号**:1672-2639(2026)01-0093-07

原发性渗出性淋巴瘤(primary effusion lymphoma, PEL)是一种罕见的非霍奇金淋巴瘤,其发病与卡波西肉瘤相关疱疹病毒(Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, KSHV)感染密切相关[1]。PEL主要高发于人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者、器官移植后长期使用免疫抑制剂等免疫功能低下人群。临床典型表现为胸膜、腹膜或心包腔累积恶性积液,常伴随发热、炎症反应等全身症状,部分患者可出现局部肿块。临床数据显示,PEL患者自然病程极短,未接受治疗者生存期仅2~3个月,即使采用传统化疗方案,中位生存期也仅延长至6个月[2],可见PEL严重威胁人类生命健康。

近年来,随着对PEL发病机制的深入探索,尤其是KSHV感染后分子调控网络的解析,靶向治疗、抗病毒治疗及免疫治疗等新型策略取得显著进展,为改善患者预后带来新的希望。本文聚焦PEL的核心发生机制,重点综述近年来关键治疗策略的最新研究成果与临床应用前景,旨在为临床治疗决策与后续研究提供参考。

1 KSHV介导PEL的发病机制

KSHV又称人类疱疹病毒8型(human herpesvirus 8, HHV-8),隶属于疱疹病毒科γ-疱疹病毒亚科,为双链DNA病毒,于1994年利用代表性差异分析技术从艾滋病患者体内的卡波西肉瘤组织中分离发现[3]。其主要感染B淋巴细胞、内皮细胞及上皮细胞,其中B淋巴细胞的持续性感染是PEL发生的直接诱因[4]。在免疫功能正常的个体中,KSHV感染通常处于潜伏状态,无明显临床症状,而在免疫缺陷条件下,病毒潜伏状态被打破,通过一系列病理生理学改变诱导细胞恶性转化,最终引发PEL[5]。

1.1 病毒潜伏与裂解复制的异常切换

KSHV的生命周期包括潜伏期和裂解复制两个关键阶段,二者的异常切换是PEL发生的核心环节[6]。在潜伏期,KSHV基因组以环状双链DNA形式存在于宿主细胞核内,多数基因沉默,仅少数潜伏基因表达,包括潜伏相关核抗原(latency associated nuclear antigen, LANA)、ORF72(vCyclin)、K13(viral FLICE-like inhibitory protein, vFLIP)、K12(kaposin A, kaposin)和12种非编码单链RNA分子(miR-

基金项目:国家自然科学基金项目(82060367);陕西省高校优秀青年人才项目(GXYQ004);延安大学研究生教育创新计划项目(YCX2024036)

作者简介:王佳乐(2001—),女,陕西蓝田人,在读硕士研究生。研究方向:天然化合物抗肿瘤活性。

* **通信作者**:周衍衡(1986—),女,陕西安康人,副教授,博士。研究方向:病原生物学相关研究。E-mail:zhouyanheng88@sina.com。

NAs)等[6]。其中,LANA可招募宿主DNA甲基转移酶3A[7]和转录抑制因子Krüppel相关盒结构域关联蛋白1[8],抑制病毒复制转录激活因子(replication and transcription activator, RTA)的转录,建立并维持潜伏感染,此时病毒复制依赖于宿主的DNA聚合酶和辅助因子,与宿主基因同步复制[9]。当受到缺氧、HIV感染、炎症细胞因子或化学诱导剂(如丁酸钠、佛波酯)等刺激时,KSHV可从潜伏期进入裂解复制期[10],RTA作为关键开关分子,通过结合病毒启动子以及裂解复制起点(OriLyt-L和OriLyt-R),激活早期病毒基因(如ORF57)表达,促进病毒DNA复制,进而诱导晚期基因(如ORF 25、26、64、67)表达,完成病毒衣壳组装与释放[11]。研究[12]证实,潜伏基因与裂解基因的异常表达均参与PEL细胞的恶性增殖,二者的失衡是推动疾病进展的重要驱动力。

1.2　病毒基因产物的直接致癌作用

KSHV感染后表达的多种基因产物可通过干扰宿主细胞的正常信号通路、调控细胞周期以及抑制细胞凋亡等方式,直接诱导细胞恶性转化。在潜伏期,LANA可与肿瘤抑制蛋白p53和pRb结合,解除其对细胞周期的调控作用,同时激活Notch信号通路,促进细胞增殖与病理性血管生成[13]。vCyclin可与细胞周期抑制蛋白$p27^{KIP1}$结合并使其失活[14];或与细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)6结合形成vCyclin-CDK6复合体,磷酸化B细胞淋巴瘤/白血病蛋白2(B cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2),使其失活,导致细胞周期失控,促进肿瘤发生[15]。vFLIP通过激活核因子κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)通路,抑制细胞凋亡[16]。此外,KSHV miRNAs也可通过靶向NF-κB通路相关分子,进一步增强细胞周期进程并抑制凋亡,加速癌症的发生发展[17]。

在裂解期,病毒白介素6(viral interleukin-6, vIL-6)通过表观遗传修饰增强炎症反应,促进造血和血管生成,加速癌症发生,提升PEL细胞活力[18]。病毒G蛋白偶联受体(viral G protein-coupled receptors, vGPCR)可上调血管生成素样4蛋白表达,激活丝裂原活化蛋白激酶p38、细胞外信号调节激酶2、激活蛋白1等信号通路,诱导vIL-6和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)分泌等,加速肿瘤进展[19]。这些病毒基因产物形成协同作用网络,构成PEL发生发展的分子基础。

1.3　病毒介导的免疫逃逸作用

KSHV通过多重策略逃避宿主先天免疫与适应性免疫清除,为病毒持续感染与肿瘤发展创造条件。在先天免疫逃逸方面,KSHV编码的病毒干扰素调节因子1-4可破坏干扰素介导的免疫应答[20];ORF4编码补体系统抑制剂抑制补体系统的激活[21];vFLIP与Bcl-2蛋白协同抑制死亡受体信号传导与自噬,阻碍先天免疫细胞的清除作用[22-23];KSHV miRNAs还能通过抑制组织相容性复合体I类多态相关序列MHC I类链相关基因B的表达,降低自然杀伤细胞的杀伤活性[24]。在适应性免疫逃逸方面,KSHV编码的K3和K5膜蛋白可下调细胞表面组织相容性复合体I类分子,逃避细胞毒性T淋巴细胞识别[25];K14编码的病毒CD200与宿主CD200受体结合,抑制促炎细胞因子分泌,削弱适应性免疫应答[26]。免疫逃逸机制的存在使得KSHV能够长期潜伏感染,持续推动PEL进展。

1.4　肿瘤微环境的异常调控

肿瘤微环境作为PEL发生发展的重要外部条件,其成分包括非肿瘤细胞(如巨噬细胞、内皮细胞)及细胞外基质等[27]。KSHV感染可通过调控肿瘤微环境成分,为PEL发生发展创造有利条件。研究[28-29]发现,KSHV感染的内皮细胞可促进单核细胞向促炎型巨噬细胞分化、通过分泌vIL-6、VEGF等细胞因子,促进血管生成和肿瘤细胞增殖。细胞外基质成分可影响PEL细胞的存活与增殖。在非肥胖糖尿病/重症联合免疫缺陷(non-obesc diabetic/severe combined immunodeficiency, NOD/scid)小鼠模型中,细胞外基质的存在显著提高PEL肿瘤的形成效率[30]。此外,肿瘤微环境的复杂性还可能导致小鼠模型与临床患者疾病表征存在差异,提示微环境调控在PEL发病中的重要作用[31],靶向微环境或成为潜在的治疗突破口。

2　PEL的临床治疗进展

PEL的治疗长期面临疗效有限、患者预后极差的困境。传统化疗方案包括CHOP(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松)和EPOCH(依托泊苷+泼尼松+长春新碱+环磷酰胺+多柔比星),其治疗效果不佳,且毒性及不良反应明显[32],因此近年来研究重点聚焦于靶向治疗、抗病毒治疗及免疫治疗等新型策略,取得了一系列突破性进展(PEL潜在治疗药物的临床前及临床应用进展详见表1)。

表1　PEL潜在治疗药物的临床前及临床应用进展

药物名称	活性	实验模型及临床应用	关键靶点	参考文献
帕博西尼	CDK6抑制剂	体外：PEL细胞系 体内：NOD小鼠模型 无临床	干扰嘧啶合成，阻断p65脱酰胺和糖酵解，抑制病毒裂解复制和PEL细胞生长	［33］
二甲双胍	抑制mTOR和激活AMP依赖的蛋白激酶	体外：PEL细胞系 无临床	抑制病毒裂解复制，与硼替佐米联合使用增强细胞毒性	［34］
双氢青蒿素	升高活性氧水平	体外：PEL细胞系 体内：BRJ免疫缺陷小鼠模型 无临床	抑制PEL细胞增殖，升高ROS水平，引起细胞凋亡	［35］
青蒿琥酯	抑制AP-1和IKKα/β磷酸化	体外：PEL细胞系 体内：重症联合免疫缺陷小鼠模型 无临床	诱导PEL细胞Caspase依赖性和非依赖性细胞死亡	［36］
水仙素	下调Myc	体外：PEL细胞系 体内：Nod小鼠模型 无临床	阻滞细胞周期进程（G1）	［37］
萝卜硫素	抑制p38和AKT信号通路	体外：PEL细胞系 无临床	蛋白酶体抑制剂MG132与萝卜硫素联合使用增强细胞毒性	［38］
西多福韦	疱疹病毒DNA聚合酶抑制剂	体内：国外临床上市	抑制KSHV抑制裂解	［39］
阿糖胞苷	抑制KSHV的核酸合成	体外：PEL细胞系 体内：NOD/scid小鼠模型 无临床	抑制病毒核酸合成，诱导LANA快速降解	［40］
塞来昔布	抑制KSHV裂解复制	体外：PEL细胞系 无临床	抑制p38激活，下调RTA的表达，抑制病毒的裂解复制	［41］
BRD4抑制剂与HDAC抑制剂	诱导病毒裂解复制	体外：KSHV及EBV相关细胞 体内：NOD/scid小鼠模型 无临床	诱导病毒再激活，阻滞细胞周期，诱导细胞凋亡	［42］
硼替佐米	抑制核因子κB	体外：PEL细胞系 体内：NOD/scid小鼠模型 无临床	与SAHA联合使用激活病毒，诱导细胞死亡	［43］
维布妥昔单抗	CD30抗体-药物偶联物	体内：临床上市	具有细胞毒性作用，改善腹水积液	［45］
达雷妥尤单抗	靶向CD38单克隆抗体	体内：临床二期	降低KSHV病毒粒子	［46］
西妥昔单抗	IL-6单克隆抗体	体内：临床上市治疗结肠癌	降低IL-6的生成	［47］

2.1　靶向治疗:基于发病机制的精准干预

靶向治疗以KSHV感染相关的关键分子通路为靶点,具有特异性强、不良反应小等优势,已成为PEL治疗的核心方向之一。

2.1.1　*细胞周期与信号转导通路抑制剂*　帕博西尼作为CDK6的特异性抑制剂,可通过干扰嘧啶合成、阻止NF-κB p65脱酰胺及糖酵解代谢重编程,显著抑制KSHV裂解复制与PEL细胞生长;在NOD小鼠模型中,帕博西尼与二氢乳清酸酶脱酰胺酶抑制剂DON的改进药物JHU03联合使用,可显著延长小鼠生存期,为临床转化提供了实验基础[33]。二甲双胍作为2型糖尿病治疗药物,近年来被证实具有抗癌活性,其通过激活AMP依赖的蛋白激酶,抑制mTOR和信号转导与转录激活因子3通路,下调vFLIP表达,抑制KSHV裂解复制并促进PEL细胞凋亡;此外,二甲双胍与硼替佐米联合使用可增强细胞毒性,为联合治疗提供了新思路[34]。

2.1.2　*天然化合物衍生靶向药物*　天然化合物因其低毒性、多靶点作用特点,在PEL靶向治疗中展现出独特优势(见附件表1)。青蒿素衍生物双氢青蒿素与青蒿琥酯可通过增加活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平,诱导PEL细胞凋亡;在BRJ免疫缺陷小鼠及重症联合免疫缺陷小鼠模型中,均表现出显著的肿瘤抑制作用[35-36]。石蒜科植物中的水仙素可间接下调Myc蛋白及其靶基因表达,诱导PEL细胞周期阻滞,激活凋亡通路,且不会激活病毒裂解复制,在体内外实验中均展现出良好的安全性与有效性[37]。萝卜硫素作为十字花科蔬菜和花椰菜芽中的天然化合物,可通过抑制p38和AKT的磷酸化,导致PEL细胞凋亡,与蛋白酶体抑制剂MG132联合使用可增强细胞毒性[38]。

2.2　抗病毒治疗

抗病毒治疗通过抑制KSHV的复制或激活潜伏的病毒,实现对PEL的病因治疗,主要包括直接抗病毒药物与潜伏激活策略。

2.2.1　*直接抗KSHV药物*　西多福韦作为疱疹病毒DNA聚合酶抑制剂,可选择性抑制KSHV裂解复制。临床研究[39]显示,对于HIV阴性的PEL患者,腔内注射西多福韦可使部分患者获得15个月以上的完全缓解,尽管存在肾毒性等不良反应,但为化疗无效患者提供了新的治疗选择。阿糖胞苷通过抑制宿主及病毒的DNA、RNA合成,诱导LANA降解,在NOD/scid小鼠模型中可完全阻止肿瘤进展并诱导肿瘤消退,其已批准用于急性白血病治疗,为PEL的药物重定位提供了可能[40]。塞来昔布作为环氧合酶2抑制剂,可通过抑制p38磷酸化下调RTA表达,抑制KSHV裂解复制,体外实验证实其对PEL细胞具有显著的抑制作用,有望成为新型抗KSHV药物[41]。

2.2.2　*KSHV潜伏激活策略*　借鉴HIV潜伏激活策略,通过激活潜伏状态的KSHV,结合免疫系统或药物清除感染细胞,已成为PEL治疗的新方向。含溴结构域蛋白(bromodomain-containing protein, BRD)抑制剂JQ1与组蛋白乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)抑制剂(如SAHA、恩替诺特)联合使用,可有效地激活潜伏的KSHV,诱导细胞周期阻滞与凋亡[42]。硼替佐米与SAHA联合使用,可激活KSHV并诱导PEL细胞死亡,同时硼替佐米可阻断病毒晚期裂解基因表达,避免病毒扩散,有望实现体内病毒的彻底清除[43]。叉头框转录因子(fork-head box protein, Fox)O1抑制剂AS1842856通过抑制FoxO1和FoxO3表达,增加细胞内ROS水平,诱导KSHV潜伏再激活,为病毒相关肿瘤的治疗提供了新策略[44]。

2.3　免疫相关疗法:重塑抗肿瘤免疫应答

免疫治疗通过激活或增强宿主免疫系统的抗肿瘤能力,为PEL治疗带来新希望,目前主要包括单克隆抗体药物与CAR-T细胞疗法。

2.3.1　*单克隆抗体及抗体药物偶联物*　维布妥昔单抗作为靶向CD30的抗体药物偶联物,由于PEL细胞普遍表达CD30,其在临床应用中展现出显著疗效。临床数据显示,维布妥昔单抗可使PEL患者获得超过39个月的完全缓解,在PEL致瘤小鼠模型中也能显著延长生存期[45]。达雷妥尤单作为靶向CD38的单克隆抗体,已批准用于多发性骨髓瘤治疗,在PEL患者中,达雷妥昔单抗治疗后可实现部分临床缓解,给药3个月后CT成像显示无淋巴瘤迹象[46]。西妥昔单抗作为抗IL-6单克隆抗体,可有效改善HIV阴性KSHV阳性PEL患者的贫血与炎症反应,提高患者生存率,且耐受性良好[47]。

2.3.2　*细胞免疫疗法*　嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)-T细胞疗法作为过继性T细胞疗法的代表,通过基因工程改造T细胞,使其特异性识别肿瘤抗原并发挥杀伤作用[48]。鉴于PEL细胞普遍表达B细胞分化抗原CD19和CD30[49],目前研究主要聚焦于靶向二者的CAR-T细胞疗法[50]。

尽管CAR-T细胞疗法在PEL治疗中仍处于探索阶段，但借鉴其在其他B细胞恶性肿瘤中的成功经验，靶向CD19或CD30的CAR-T细胞有望成为PEL治疗的突破性策略，未来需进一步优化CAR结构，提高治疗特异性与安全性。

2.4 治疗现状与挑战

尽管新型治疗策略取得显著进展，但PEL的临床治疗仍面临诸多挑战，多数靶向药物与免疫治疗仍处于临床前或早期临床阶段，缺乏大样本临床数据支持；联合治疗方案的优化与疗效验证仍需继续进行；HIV阳性PEL患者的治疗需兼顾抗反转录病毒治疗与抗肿瘤治疗的协同性，避免药物相互作用[51]。此外，PEL患者个体差异较大，个体化治疗策略的制订也面临诸多困难。

3 总结与展望

PEL作为KSHV感染相关的罕见恶性淋巴瘤，其发病机制与KSHV的潜伏-裂解复制切换、基因产物致癌作用、免疫逃逸及肿瘤微环境调控密切相关。近年来，靶向治疗、抗病毒治疗及免疫治疗等新型策略取得了突破性进展，为改善患者预后提供了可能。帕博西尼、西多福韦、维布妥昔单抗等药物展现出良好的临床应用前景，潜伏激活策略与CAR-T细胞疗法为治疗提供了新方向。未来研究应聚焦以下方向：一是利用多组学技术深入解析KSHV与宿主细胞相互作用的分子网络，挖掘新的治疗靶点；二是加强多靶点联合治疗方案的研发，提高治疗效果；三是推进CAR-T细胞疗法的临床转化，筛选PEL特异性抗原，优化治疗方案；四是开展前瞻性临床研究，验证新型治疗策略的疗效与安全性，制订个体化治疗方案。随着研究的不断深入，PEL的精准治疗有望取得更大突破，为患者带来新的生存希望。

参考文献：

[1]ROHNER E, WYSS N, HEG Z, et al. HIV and human herpesvirus 8 co-infection across the globe: Systematic review and meta-analysis[J]. International Journal of Cancer, 2016, 138(1): 45-54.

[2]LIU C Y, CHEN B J, CHUANG S S, et al. Primary effusion lymphoma: A timely review on the association with HIV, HHV8, and EBV[J]. Diagnostics, 2022, 12(3): 713.

[3]CHANG Y, CESARMAN E, PESSIN M S, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma[J]. Science, 1994, 266(5192): 1865-1869.

[4]XIAO Q, LIU Y, SHU X J, et al. Molecular mechanisms of viral oncogenesis in haematological malignancies: Perspectives from metabolic reprogramming, epigenetic regulation and immune microenvironment remodeling[J]. Experimental Hematology & Oncology, 2025, 14(1): 69.

[5]ABOU STAITEIEH S, FADDOUL N, HAYAR B, et al. Primary effusion lymphoma: Therapeutic strategies targeting viral and cellular mechanisms[J]. Expert Review of Anticancer Therapy, 2025, 25(4): 363-381.

[6]BROUSSARD G, DAMANIA B. Regulation of KSHV latency and lytic reactivation[J]. Viruses, 2020, 12(9): 1034.

[7]DEL CASTILLO FALCONI V M, TORRES-ARCIGA K, MATUS-ORTEGA G, et al. DNA methyltransferases: From evolution to clinical applications[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(16): 8994.

[8]LURAIN K A, RAMASWAMI R, KRUG L T, et al. HIV-associated cancers and lymphoproliferative disorders caused by Kaposi sarcoma herpesvirus and Epstein-Barr virus[J]. Clinical Microbiology Reviews, 2024, 37(3): e00022-23.

[9]COMBS L R, COMBS J, MCKENNA R, et al. Protein degradation by gammaherpesvirus RTAs: More than just viral transactivators[J]. Viruses, 2023, 15(3): 730.

[10]HUANG L N, CHEN L P, HUANG Y F, et al. Heterogeneous activation of signaling pathways and therapeutic vulnerabilities in KSHV-associated primary effusion lymphoma cell lines[J]. Journal of Medical Virology, 2025, 97(8): e70534.

[11]SCHULTZ S, GOMARD-HENSHAW K, MULLER M. RNA modifications and their role in regulating KSHV replication and pathogenic mechanisms[J]. Journal of Medical Virology, 2025, 97(1): e70140.

[12]LOSAY V A, DAMANIA B, LOSAY V A, et al. Unraveling the kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) lifecycle: An overview of latency, lytic replication, and KSHV-associated diseases[J]. Viruses, 2025, 17(2): 177.

[13]MUND R, WHITEHURST C B, MUND R, et al. Ubiquitin-mediated effects on oncogenesis during EBV and KSHV infection[J]. Viruses, 2024, 16(10): 1523.

[14]BENCIVENGA D, STAMPONE E, ROBERTI D, et al. p27Kip1, an intrinsically unstructured protein with scaffold properties[J]. Cells, 2021, 10(9): 2254.

[15]WU Y Q, SHRESTHA P, HEAPE N M, et al. CDK4/6 inhibitors sensitize gammaherpesvirus-infected tumor cells to T-cell killing by enhancing expression of immune surface molecules[J]. Journal of Translational Medicine, 2022, 20(1): 217.

[16]BAGNÉRIS C, SENTHIL KUMAR S L, BARATCHIAN M, et al. Mechanistic insights into the activation of the IKK

kinase complex by the Kaposi's sarcoma herpes virus oncoprotein vFLIP [J]. Journal of Biological Chemistry, 2022,298(6):102012.

[17]NAIPAUER J, GARCÍA SOLÁ M E, SALYAKINA D, et al. A non-coding RNA network involved in KSHV tumorigenesis[J]. Frontiers in Oncology,2021,11:687629.

[18]INAGAKI T, WANG K H, KUMAR A, et al. KSHV vIL-6 enhances inflammatory responses by epigenetic reprogramming[J]. PLoS Pathogens,2023,19(11):e1011771.

[19]LIU R Y, FU M M, CHEN P X, et al. Emerging roles of angiopoietin-like 4 in human tumors (Review) [J]. International Journal of Oncology, 2025, 66(2). DOI: 10.3892/ijo. 2024. 5715.

[20]KUMAR A, SALEMI M, BHULLAR R, et al. Proximity biotin labeling reveals Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus interferon regulatory factor networks[J]. Journal of Virology,2021,95(9):e02049-20.

[21]SHEKHAR R, O'GRADY T, KEIL N, et al. High-density resolution of the Kaposi's sarcoma associated herpesvirus transcriptome identifies novel transcript isoforms generated by long-range transcription and alternative splicing [J]. Nucleic Acids Research,2024,52(13):7720-7739.

[22]DE OLIVEIRA LOPES A, DO NASCIMENTO MARINHO P, DE SOUZA MEDEIROS L D, et al. Human gammaherpesvirus 8 oncogenes associated with Kaposi's sarcoma[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022,23(13):7203.

[23]ROBINSON C A, SINGH G K, KLEER M, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) utilizes the NDP52/CALCOCO$_2$ selective autophagy receptor to disassemble processing bodies [J]. PLoS Pathogens, 2023, 19(1): e1011080.

[24]CADUFF N, MCHUGH D, RIEBLE L, et al. KSHV infection drives poorly cytotoxic CD56-negative natural killer cell differentiation *in vivo* upon KSHV/EBV dual infection [J]. Cell Reports,2021,35(5):109056.

[25]BETTUZZI T, LEBBE C, GROLLEAU C. Modern approach to manage patients with kaposi sarcoma[J]. Journal of Medical Virology,2025,97(3):e70294.

[26]CHOE D, CHOI D. Cancel cancer: The immunotherapeutic potential of CD200/CD200R blockade [J]. Frontiers in Oncology,2023,13:1088038.

[27]XIAO Y, YU D H. Tumor microenvironment as a therapeutic target in cancer[J]. Pharmacology & Therapeutics, 2021, 221:107753.

[28]NEUMEYER S, TAGAWA T. The Kaposi sarcoma herpesvirus control of monocytes, macrophages, and the tumour microenvironment[J]. Virology,2025,601:110286.

[29]TAGAWA T, MAHESH G, ZIEGELBAUER J M. Analysis of tumor infiltrating immune cells in Kaposi sarcoma lesions discovers shifts in macrophage populations[J]. Global Health & Medicine,2024,6(5):310-315.

[30]SHIFFLETT K W, DITTMER D P. Mouse models of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV)[J]. Virology,2025,603:110384.

[31]XIAO Q, ZHAI L Y, ZHANG X M, et al. How can we establish animal models of HIV-associated lymphoma [J]. Animal Models and Experimental Medicine, 2024, 7(4): 484-496.

[32]SHIMADA K, HAYAKAWA F, KIYOI H. Biology and management of primary effusion lymphoma [J]. Blood, 2018,132(18):1879-1888.

[33]WAN Q Y, TAVAKOLI L, WANG T Y, et al. Hijacking of nucleotide biosynthesis and deamidation-mediated glycolysis by an oncogenic herpesvirus[J]. Nature Communications, 2024,15:1442.

[34]GRANATO M, GILARDINI MONTANI M S, ROMEO M A, et al. Metformin triggers apoptosis in PEL cells and alters bortezomib-induced Unfolded Protein Response increasing its cytotoxicity and inhibiting KSHV lytic cycle activation[J]. Cellular Signalling,2017,40:239-247.

[35]PHIKULSOD P, KARIYA R, PANAAMPON J, et al. Dihydroartemisinin induced apoptosis and synergized with chemotherapy in pleural effusion lymphoma cells [J]. Anticancer Research,2023,43(3):1139-1148.

[36]ISHIKAWA C, MORI N. The anti-malaria agent artesunate exhibits cytotoxic effects in primary effusion lymphoma[J]. Investigational New Drugs,2021,39(1):111-121.

[37]GOPALAKRISHNAN R, MATTA H, CHOI S, et al. Narciclasine, an isocarbostyril alkaloid, has preferential activity against primary effusion lymphoma [J]. Scientific Reports,2020,10:5712.

[38]ISHIURA Y, ISHIMARU H, WATANABE T, et al. Sulforaphane exhibits cytotoxic effects against primary effusion lymphoma cells by suppressing p38MAPK and AKT phosphorylation[J]. Biological & Pharmaceutical Bulletin, 2019,42(12):2109-2112.

[39]FENNER B, BURNINGHAM K, ALKUL M, et al. Treatment of Kaposi sarcoma with intralesional cidofovir in an HIV-negative man [J]. JAAD Case Reports, 2023, 42: 47-48.

[40]GRUFFAZ M, ZHOU S H, VASAN K, et al. Repurposing cytarabine for treating primary effusion lymphoma by targeting Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus latent and lytic replications[J]. mBio,2018,9(3)

(下转第 106 页)