

关于 HCMV 潜伏感染与激活感染研究的新进展

单幼兰¹ 张笋华² 陈伟华³ 江培学³ 陈家梁^{3△}

(1 重庆医科大学附属第二医院感染科实验室 重庆 400010 2 常州千红生化制药有限公司 江苏 常州 213001 ;

3 复星医学科技发展有限公司 上海 200233)

摘要：人巨细胞病毒 (HCMV) 是疱疹病毒科中最大的病毒，结构复杂，其感染在人群中非常普遍，近年来免疫妥协 (immunocompromised) 群体尤其是移植群体中的 HCMV 潜伏感染和激活感染越来越受到临床重视。本文就 HCMV 的感染与免疫、HCMV 的致病机制、宿主的抗感染与免疫、HCMV 的免疫逃逸、HCMV 的潜伏与激活及 HCMV 相关研究的困境与展望近年来此方面研究新进展作一简要综述。

关键词：人巨细胞病毒；潜伏感染；激活感染；免疫逃逸

中图分类号：R373 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2011)17-3382-04

Research of Latent Infection and Active Infection of Human Cytomegalovirus

SHAN You-lan¹, ZHANG Sun-hua², CHEN Wei-hua³, JIANG Pei-xue, CHEN Jiang-liang^{3△}

(1 laboratory of The second affiliated hospital Chongqing Medical University infectious disease, 400010, Chongqing ; 2 Changzhou

Qianhong Bio-pharma Co.,Ltd; 213001, Changzhou; 3 Shanghai Fosun Med-Tech Development Co.,Ltd,Shanghai,200233)

ABSTRACT: Human Cytomegalovirus is the biggest virus of Herpesviridae, with complex Structure, it's infection is very common in the crowd. Recently, HCMV latent infection and active infection in immunocompromised group (especially in the transplanting group) brought to the forefront in clinical. The purpose of this report is to present the infection and immunity of HCMV, the pathogenic mechanism of HCMV, the anti-infection and immunity of Host, the immunologic escape of HCMV, the latent infection and active infection of HCMV and The progress of the research in this field.

Key words: Human Cytomegalovirus; Latent Infection; Active Infection; Immunologic Escape

Chinese Library Classification (CLC): R373 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)17-3382-04

前言

HCMV 是 β 亚科疱疹病毒家族的成员之一，呈球形，直径约为 200nm，是人类疱疹病毒科中最大的病毒，具有典型的疱疹病毒结，病毒核衣壳是由 162 个壳微粒组成的立体对称的二十面体，核衣壳内部是由双链线性 DNA 组成的核心，基因组大小约 240kb，开放阅读框超过 165 个，病毒基因可分为即刻早期基因 (IE)、早期基因和晚期基因三类。在体外研究的实验中发现，许多 HCMV 基因对于病毒自身的增殖是可有可无的，因此推断这些基因主要是与病毒的组织趋向性、免疫逃逸、致病性、播散、最佳化生长或潜伏感染有关。

1 HCMV 的感染与免疫

HCMV 的整个生命周期可划分为三个感染阶段^[1]，增殖性感染期、潜伏感染期和激活感染期。原发性 HCMV 感染将会引发增殖性感染，即有广泛的病毒基因表达并产生新的有感染性的病毒颗粒，对于免疫力正常的个体，原发性感染通常无明显临床症状出现，当发生原发性感染后机体免疫系统被激活，可有效清除大部分 HCMV 病毒，但仍有少部分病毒在机体内成

功建立起终生潜伏机制。潜伏感染是指病毒基因组 DNA 持续存在于宿主细胞内，无任何可检测到的病毒产物，但在适当的条件下可被重新激活，产生新的感染性病毒颗粒。在免疫力正常的机体内 HCMV 并不能被激活，但对于免疫妥协的个体，潜伏状态的 HCMV 则可能被激活，呈“感染—潜伏—激活”动态变化。

人是 HCMV 的唯一宿主，HCMV 感染呈世界性分布，Staras 等人^[2] 最近的血清流行病学调查显示：在美国有 30%~70% 的学龄期儿童已被 HCMV 感染，随着年龄的增长，被感染人群的比率将会更高，而在发展中国家 HCMV 感染率可高达 100%。HCMV 感染免疫力正常的宿主可导致亚临床疾病，然而，当 HCMV 感染免疫耐受的个体后，无论是原发性感染还是激活感染，均会引起严重疾病，在免疫耐受移植群体中，HCMV 感染仍然是最具挑战性的感染性并发症之一^[3]，如果 HCMV 感染的治疗被延误，将会导致很高的发病率和死亡率，在过去的几年里对同种异体骨髓移植病人进行预防性治疗和抢先性治疗，改变了 HCMV 的正常过程，使 CMV 病、CMV 相关的死亡和移植相关死亡的发生率降低了，延缓了 HCMV 感染风险出现的时间，此外，据文献报道^[4,5]，我国 HCMV 先天性感染率高达 31.5%，先天性 HCMV 感染胎儿的死亡率为 10%~30%，存活者中 90% 以上可遗留不同程度的神经系统后遗症。孕妇妊娠期原发感染 HCMV 后，胎儿先天性感染 HCMV 的发生率为 20%~50%。先天性 HCMV 感染可使多系统、多脏器受累，尤以

作者简介：单幼兰 (1963-)，女，副主任技师，主要研究方向 临床检验

△通讯作者 陈家梁 电话：02164856008，

E-mail: vic1116@gmail.com

(收稿日期 2010-12-06 接受日期 2010-12-30)

引起先天性中枢神经系统(CNS)感染为最常见,最为严重。可引起明显的神经发育迟缓,包括智低下、听力丧失、视觉缺陷等脑部损伤^[6]。HCMV 有不同的病毒株,抗体不能保护患儿免受其它病毒株的感染。

HCMV 病毒存在于宿主的唾液、精液、前列腺液、宫颈分泌物等体液中,感染需要有与感染性的分泌物接触史,常见的感染途径包括^[7] :家庭成员间的水平传播、性传播、子宫内垂直传播、哺乳传播。儿童发生初次感染后,可能会在之后的数月甚至数年内都分泌病毒,从而使他们成为感染性病毒的重要储存宿主。在青少年或成人期,HCMV 感染可能需要通过性接触^[8]。在妊娠期间,可发生从母亲到胎儿的垂直传播,其中妊娠期的前三个月是发生 HCMV 先天性感染的最危险时期^[9]。在医院内,HCMV 的感染主要是通过被感染的血制品和供者的移植器官。

2 HCMV 的致病机制

HCMV 感染在人群中广泛存在,病毒在宿主细胞内增殖会对机体代谢进行多水平调节和干扰,从而引发各种宏观疾病。HCMV 激活感染可能与动脉粥样硬化、冠心病、间质性肺炎、肝炎、宫颈炎、尿道炎、牙周炎、阿尔茨海默病、风湿性疾病以及前列腺癌、宫颈癌和膀胱癌等恶性肿瘤的发生有关,具体机制尚待进一步研究,最新研究表明^[10] HCMV 可以延长由急性和慢性排斥反应所引发的疾病时间,加速骨髓或实体器官移植失败,具体机制可能是:在移植物的炎性异常环境中,潜伏在单核细胞或内皮细胞中的 CMV 激活,造成内皮细胞的损伤,然后引起局部的生长因子、趋化因子、细胞因子的释放和内皮细胞粘附分子表达的上调,这将促进单核细胞/巨噬细胞迁移和血小板对损伤位点的粘附,损伤修复和血管生发过程趋使平滑肌细胞迁移和受影响血管细胞的增生,这将最终导致血管狭窄、闭塞,最终由于局部缺血导致移植失败。在 Sagedal S 等人^[11]的试验中发现,与 HCMV 感染的阴性病人相比,肾移植受者的无临床症状的 HCMV 感染会导致移植生存时间的缩短,这就提示,无论是无症状还是有症状的 HCMV 感染,均对移植物的生存有负面影响。与之类似,有研究证实^[12] 急性和慢性移植物抗宿主病可明显增加 CMV 感染的风险,有 CMV 感染的病人发生急性或慢性移植物抗宿主病的风险也较高。Chih-Hung 等人^[13]的研究表明 HCMV IE2 蛋白与 P53 共活化物、p300 的 CREB 结合蛋白的组蛋白乙酰转移酶(HAT)区结合,阻碍了组蛋白乙酰转移酶对组蛋白和 P53 的乙酰化活性,因此 HCMV IE2 可能具有致癌活性。

3 宿主的抗感染与免疫

机体免疫系统对 HCMV 感染的控制方面,先天性免疫机制和获得性免疫机制都是必需的。通过对临床先天性或获得性细胞免疫缺陷病人群体发生 HCMV 感染的频率及其严重性的观察,我们很容易意识到细胞免疫对于控制 HCMV 感染的重要性。因此,从某种意义上讲,HCMV 的增殖程度可以作为衡量机体内细胞免疫抑制程度的晴雨表^[14]。CD4+T 细胞和 CD8+T 细胞都是完整的抗 HCMV 免疫所必需的。但是,可以预料的是:对于细胞内抗原,通过 CD8+T 细胞的 MHC 分子

介导的免疫反应是至关重要的。在抗 HCMV 感染的 T 细胞应答中,PP65 被膜蛋白是最常见的抗原。在病毒的潜伏阶段,外周血中可能约有 10%的 CD8+T 细胞能够识别 HCMV 的表位^[15]。这些细胞仅来自于相对较少的几种细胞克隆株,广泛分布于机体外周血中。NK 细胞在抗 CMV 感染的免疫反应中的重要性是从小鼠实验研究中推断出来的,NK 细胞功能缺陷的小鼠趋向于患更严重的 CMV 病^[16],有类似报道称 NK 细胞功能缺陷的病人易患严重的 HCMV 病^[17]。在实体器官移植中,抗 HCMV 高免疫球蛋白似乎对于原发性 HCMV 感染有一定的预防作用,而且,有证据表明在妊娠期间输注高免疫球蛋白有助于预防 HCMV 感染的垂直传播^[18]。这些证据表明了体液免疫在控制 HCMV 感染中的作用。

4 HCMV 的免疫逃逸

HCMV 感染后不能被完全被清除,很可能是 HCMV 通过一系列免疫调节蛋白的表达,抑制了宿主的免疫反应,同时介导病毒自身增殖与免疫逃逸。处于活化增殖状态的 HCMV 具有多种介导免疫逃逸的机制,而且很可能在潜伏状态时这些机制仍发挥着作用。具体的机制包括下调 MHC 分子表达^[19]、抑制 MHC 类分子的表达^[20]以及增强与人类同源的免疫抑制性细胞因子 IL10 的表达^[21]等。此外,HCMV 能够通过几种机制抑制 NK 细胞的活化,其中最有趣的是 HCMV 的 PP65 被膜蛋白能与 NK 细胞的活化受体(NKp30)结合,从而抑制 NK 细胞活化^[22,23],最近有报道称^[24] :病毒也可通过 microRNA 抑制 NK 细胞的活化。目前已知 HCMV 至少编码 11 种 microRNA,近年来已逐步阐明病毒 microRNA 的各种功能,包括:抑制靶细胞凋亡、免疫逃逸,以及通过宿主细胞和病毒自身相关基因表达进行调节实现对病毒增殖的调控^[25,26]。Finn 等人^[27]的研究也表明: HCMV 病毒的 microRNA (miR-US25-1) 可以与宿主 mRNA 5'UTRs 结合,使多个细胞基因的表达在转录后水平被抑制。

5 HCMV 的潜伏与激活

人是 HCMV 的唯一宿主,体外实验研究表明^[28,29] :病毒可潜伏存在于 CD34+ 造血祖细胞,在其沿着髓样细胞谱系分化的过程中,细胞内潜伏的病毒也被保存下来,具体包括骨髓衍生的多功能造血祖细胞、髓样祖细胞、内皮细胞、上皮细胞、纤维原细胞、神经元、平滑肌细胞、单核细胞、巨噬细胞和粒细胞等^[30]。外周血 T 淋巴细胞 B 淋巴细胞也是由 CD34+ 造血祖干细胞进化而来,因此,其胞内也应该含有潜伏的病毒基因组,但血清阳性的健康成人外周血内并未发现过潜伏感染^[31]。此外,需要指出的是:CD34+ 造血祖细胞各亚群间也存在差别,并非所有亚群的都适宜 HCMV 的潜伏,而 CD34+/CD38- 表型的细胞可支持 HCMV 的增殖性感染^[32]。目前,髓样细胞系分化过程中对潜伏 HCMV 基因组的选择机制尚不明了,唯一可确定的是髓样细胞系是 HCMV 潜伏的自然潜伏的重要位点^[33]。根据病毒基因表达的情况,可将病毒进入潜伏状态的途径^[34]分为三种:1)HCMV 进入了一种不能为病毒基因的表达和增殖提供任何条件的宿主细胞,导致此病毒直接进入了潜伏状态;2)病毒进入了一种支持其潜伏的细胞,并启动了增殖性感染,但却在形成新的感染性病毒颗粒前被阻断并停留于某一阶段,之后

便在宿主细胞内建立了潜伏感染。β) 病毒进入了一种宿主细胞,但并未进行增殖,而是选择性表达了某些病毒基因,为其潜伏状态做准备。作为疱疹病毒家族的一员,HCMV一旦感染,则在宿主体内建立终生潜伏机制,当前研究表明与病毒潜伏相关的基因^[33]包括HCMV的IL-10、UL138、UL81、UL82、US28等。报道称^[33]潜伏相关的转录子来自于病毒基因组的MIE区(the major immediate early region,主要的即可早期基因),MIE基因的两条链均可进行转录表达,在对其研究中发现了几个新的转录起始位点,从而又找到了几个新的开放阅读框(ORFs),且进一步研究发现,在HCMV血清学阳性的健康个体中发现存在针对这些ORFs的抗体,但目前尚不清楚这些ORFs的功能。

当宿主免疫力低下时,机体内处于潜伏状态的病毒可能被再次激活。研究表明髓样祖细胞并不能为HCMV-IE基因的表达提供条件^[35],因此其中的病毒不能进行增殖性复制,但是由祖细胞分化而来的巨噬细胞和树突细胞却可以为潜伏状态的HCMV的激活提供条件^[35,36,37],因此,HCMV病毒的重新激活需要有细胞的分化,激活相关的宿主细胞主要是由髓样祖细胞进化出来的髓样树突细胞和髓样巨噬细胞。Sinclair等人的表明^[38]在免疫低下的群体内,其它病原感染产生的细胞因子、移植排斥反应中同种异体基因的刺激以及移植植物抗宿主病均可刺激处于潜伏的HCMV激活。Soderberg等人的^[39]研究也表明,同种异体基因的刺激可使潜伏的病毒激活,而且这种激活的必要条件是有细胞因子IFN-γ的参与。Hahn等人体外研究的实验结果也提示^[40]成纤维细胞可释放一些促进自身分化的细胞因子,可刺激潜伏状态的病毒再次活化,在被感染髓样祖细胞的研究中发现:TNF-α、IFN-γ、GM-CSF(粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子)和IL-4均具有刺激潜伏状态病毒激活的功能。Charles H等人^[41]的研究表明,在免疫力正常的小鼠体内,脂多糖、肿瘤坏死因子α或干扰素β可引起潜伏的CMV激活,因此提示炎症性疾病状态(包括败血症)可能使CMV从潜伏状态被激活。体外实验研究中发现,HCMV的41-45ORFs是病毒增殖所必须的,而115-117ORFs对于增殖是可有可无的。Cheung等人^[42]的研究发现,紫外灭活的病毒不能在宿主细胞内形成潜伏感染,提示病毒进入潜伏状态需要有相关基因的表达。Ibanez、Riegler以及Sinclair等人研究也提示^[43-45]病毒的激活必须有IE基因的表达,而IE基因的表达受MIEP(主要IE启动子)调控,MIEP的活性受髓样细胞中的几种活化/抑制转录因子的调控。

6 HCMV 相关研究的困境与展望

HCMV 潜伏感染机制的研究主要被两方面困扰,首先,HCMV 具有高度的种属特异性,不能用动物模型对其直接进行研究;其次,在健康携带者的外周血和骨髓细胞中,被潜伏感染的细胞所占的比例很少,仅为0.004%-0.01%,在每个被潜伏感染的细胞中约含有2-13个病毒基因组DNA^[46],难以满足当前研究的需求。此外,我们难以获悉全部的HCMV基因序列信息及其蛋白编码功能,目前为止,HCMV AD169株的基因组序列是唯一已知晓的,但此实验室病毒株已被高度传代,难以完全代表野生毒株的序列。当前我主要依赖于细胞培养为基础的

模型对HCMV感染的相关机制进行体外研究,且取得了较大成效,但人工建立体外感染模型到底能从多大程度上模拟机体内部的天然感染,仍需我们进一步探讨,此外,将HCMV的基因组克隆于BACs(细菌人工染色体)中,通过对基因进行定点敲除或突变,研究HCMV相关基因的免疫调节作用,是一个不错的思路。

参考文献(References)

- [1] Mocarski ES, Shenk T, Pass RF. Cytomegaloviruses [M]. In: Fields Virology (5th Edition). Knipe DM, Howley PM (Eds). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA, 2701-2772 (2007)
- [2] Staras SA, Flanders WD, Dollard SC, et al. Cytomegalovirus seroprevalence and childhood sources of infection: A population-based study among pre-adolescents in the United States[J]. J Clin Virol, 2008, 43(3):266-271
- [3] Daniel N Streblow, Susan L, Orloff, et al. Acceleration of allograft failure by cytomegalovirus[J]. Current Opinion in Immunology, 2007, 19:577-582
- [4] 董兆文,崔应琦. 宫内感染的筛查与产前诊断[J]. 中国计划生育学杂志, 1996, 4(1): 55 - 57
Dong zhaowen, Cui Yingqi. The Screening and prenatal diagnosis of intrauterine infection[J]. Chinese Journal of Family Planning, 1996, 4(1): 55 - 57
- [5] 杜涛,方群. 先天性巨细胞病毒感染的产前诊断[J]. 中华妇产科杂志, 2003, 38(9): 581 - 583.
Du Tao, Fang Qun. The prenatal diagnosis of Pancytopenia HCMV infection [J]. Chinese Journal Of Obstetrics And Gynecology, 2003, 38(9): 581 - 583
- [6] Lesnikowski Z L, Paradowska E. Drugs against human cytomegalovirus[J]. Polmerkuriuski, 2002, 13(75):242-249
- [7] Eli M Eisenstein, Dana G Wolf. Cytomegalovirus infection in pediatric rheumatic diseases: a review [J]. Eisenstein and Wolf Pediatric Rheumatology, 2010, 8:17
- [8] Fowler KB, Pass RF. Risk factors for congenital cytomegalovirus infection in the offspring of young women: exposure to young children and recent onset of sexual activity [J]. Pediatrics, 2006, 118(2):286-292
- [9] Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection [J]. JAMA, 2003, 289(8): 1008-1011
- [10] Daniel N Streblow, Susan L Orloff, Jay A Nelson. Acceleration of allograft failure by cytomegalovirus [J]. Current Opinion in Immunology, 2007, 19:577-582
- [11] Sagedal S, Hartmann A, Nordal KP, et al. Impact of early cytomegalovirus infection and disease on long-term recipient and kidney graft survival[J]. Kidney Int 2004, 66:329-337
- [12] Elio Castagnola, Barbara Cappelli, et al. Cytomegalovirus Infection After Bone Marrow Transplantation in Children[J]. Human Immunology, 2004, 65, 416-422
- [13] Chih-Hung Hsu, Margaret DT Chang, Kang-Yu Tai, et al. HCMV IE2-mediated inhibition of HAT activity downregulates p53 function [J]. The EMBO Journal, 2004, 23:2269-2280
- [14] Waller EC, Day E, Sissons JG, Wills MR. Dynamics of T cell memory in human cytomegalovirus infection [J]. Med Microbiol Immunol

- 2008, 197(2):83-96
- [15] Sylwester AW, Mitchell BL, Edgar JB, et al. Broadly targeted human cytomegalovirus-specific CD4⁺ and CD8⁺ T cells dominate the memory compartments of exposed subjects[J]. *J Exp Med* .2005, 202 (5):673-685
- [16] Daniels KA, Devora G, Lai WC, et al. Murine cytomegalovirus is regulated by a discrete subset of natural killer cells reactive with monoclonal antibody to Ly49H[J]. *J Exp Med*. 2001, 194(1):29-44
- [17] Gazit R, Garty BZ, Monselise Y, et al. Expression of KIR2DL1 on the entire NK cell population: a possible novel immunodeficiency syndrome[J]. *Blood* 2004, 103(5):1965-1966
- [18] Nigro G, Adler SP, La Torre R, et al. Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group: Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection [J]. *N Engl J Med* 2005, 353 (13):1350-1362
- [19] Doom CM, Hill AB. MHC class I immune evasion in MCMV infection[J]. *Med Microbiol Immunol*. 2008, 197(2):191-204
- [20] Tomazin R, Boname J, Hegde NR, et al. Cytomegalovirus US2 destroys two components of the MHC class II pathway, preventing recognition by CD4⁺ T cells[J]. *Nat Med* 1999, 5(9):1039-1043
- [21] Spencer JV, Lockridge KM, Barry PA, et al. Potent immunosuppressive activities of cytomegalovirus encoded interleukin-10 [J]. *J Virol* 2002, 76(3):1285-1292
- [22] Wilkinson GW, Tomasec P, Stanton RJ, et al. Modulation of natural killer cells by human cytomegalovirus [J]. *J Clin Virol* 2008, 41(3): 206-212
- [23] Arnon TI, Achdout H, Levi O, et al. Inhibition of the NKp30 activating receptor by pp65 of human cytomegalovirus [J]. *Nat Immunol* 2005, 6(5):515-523
- [24] Stern-Ginossar N, Elefant N, Zimmermann A, et al. Host immune system gene targeting by a viral miRNA [J]. *Science* 2007, 317 (5836):376-381
- [25] Gottwein E, Cullen BR. Viral and cellular microRNAs as determinants of viral pathogenesis and immunity [J]. *Cell Host Microbe* . 2008.3: 375-387
- [26] Grey F, Hook L, Nelson J. The functions of herpesvirus-encoded microRNAs[J]. *Med Microbiol Immunol* .2008.197: 261-267
- [27] Finn Grey, Rebecca Tirabassi, Heather Meyers, et al. A Viral microRNA Down-Regulates Multiple Cell Cycle Genes through mRNA 5'UTRs[J]. *PLoS Pathog*.2010,6(6): 1-9
- [28] 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
- [29] Cheung AK, Abendroth A, Cunningham AL, et al. Viral gene expression during the establishment of human cytomegalovirus latent infection in myeloid progenitor cells [J]. *Blood*.2006. 108 (12), 3691-3699
- [30] 高荣保, 王明丽, 陈敬贤. 人巨细胞病毒潜伏感染研究进展[J]. *国外医学病毒学分册* 2005, 12(3): 73-76
Gao rong-bao, Wang mingli, Chen Jingxian. The progress of the research of HCMV latent infection[J]. *Foreign Medical Sciences*(Section of Virology). 2005,12(3):73-76
- [31] Taylor-Wiedeman J, Hayhurst GP, Sissons JG, et al. Polymorphonuclear cells are not sites of persistence of human cytomegalovirus in healthy individuals[J]. *J. Gen. Virol*. 1993.74, 265-268
- [32] 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
- [33] Barry Slobedman, John Z Cao, Selmir Avdic, et al. Human cytomegalovirus latent infection and associated viral gene expression [J]. *Future Microbiol*.2010. 5(6), 883-900
- [34] Cheung AK, Abendroth A, Cunningham AL, et al. Viral gene expression during the establishment of human cytomegalovirus latent infection in myeloid progenitor cells [J]. *Blood*.2006. 108 (12), 3691-3699
- [35] Taylor-Wiedeman J, Sissons P, Sinclair J. Induction of endogenous human cytomegalovirus gene expression after differentiation of monocytes from healthy carriers[J]. *J. Virol*. 1994.68(3), 1597-1604
- [36] Reeves MB, MacAry PA, Lehner PJ, et al. Latency, chromatin remodeling, and reactivation of human cytomegalovirus in the dendritic cells of healthy carriers [J]. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* . 2005.102(11), 4140-4145
- [37] Reeves MB, Lehner PJ, Sissons JG, et al. An in vitro model for the regulation of human cytomegalovirus latency and reactivation in dendritic cells by chromatin remodelling [J]. *J. Gen. Virol*. 2005.86, 2949-2954
- [38] Sinclair J, Sissons P. Latency and reactivation of human cytomegalovirus[J]. *J. Gen. Virol*. 2006.87(Pt 7), 1763-1779
- [39] Soderberg-Naucler C, Streblow DN, Fish KN, et al. Reactivation of latent human cytomegalovirus in CD14⁺ monocytes is differentiation dependent[J]. *J. Virol*. 2001.75(16), 7543-7554
- [40] Hahn G, Jores R, Mocarski ES. Cytomegalovirus remains latent in a common precursor of dendritic and myeloid cells[J]. *Proc Natl Acad*. 1998. 95(7), 3937-3942
- [41] Charles H. Cook, Joanne Trgovcich, Peter D. Zimmerman, et al. Lipopolysaccharide, Tumor Necrosis Factor Alpha, or Interleukin-1 β Triggers Reactivation of Latent Cytomegalovirus in Immunocompetent Mice [J]. *JOURNAL OF VIROLOGY*.2006.(80) 18:9151-9158
- [42] Cheung AK, Abendroth A, Cunningham AL, et al. Viral gene expression during the establishment of human cytomegalovirus latent infection in myeloid progenitor cells [J]. *Blood* .2006.108 (12), 3691-3699
- [43] Ibanez CE, Schrier R, Ghazal P, et al. Human cytomegalovirus productively infects primary differentiated macrophages [J]. *J. Virol*. 1991. 65(12), 6581-6588
- [44] Riegler S, Hebart H, Einsele H et al. Monocyte-derived dendritic cells are permissive to the complete replicative cycle of human cytomegalovirus[J]. *J. Gen. Virol*.2000. 81(Pt 2), 393-399
- [45] Sinclair J, Sissons P: Latency and reactivation of human cytomegalovirus[J]. *J Gen Virol* 2006, 87:1763-79
- [46] Slobedman B, Mocarski ES. Quantitative analysis of latent human cytomegalovirus[J]. *J. Virol*. 1999.73(6), 4806-4812