

合胞体在生理病理过程中的生物学功能研究进展

范思奇¹ 旷燕¹ 李亚菲¹ 张浩¹ 王浩杰¹ 刘绍蒙¹ 刘青芸^{1*} 王湘如^{1,2*}

(¹华中农业大学动物医学院, 生猪健康养殖协同创新中心, 武汉 430070;

²华中农业大学动物医学院, 农业微生物资源发掘与利用全国重点实验室, 武汉 430070)

摘要 合胞体是相邻多个细胞的细胞膜融合在一起产生的多核细胞。合胞体的形成与生物体的受精、胎盘形成、肌肉发育成熟、骨重塑等过程密切相关。近年来, 越来越多的研究发现合胞体在癌症的发生发展以及病毒、寄生虫引起的感染中发挥着重要的作用。该文对合胞体参与生理、病理过程的相关研究进行了梳理和阐述, 分析了合胞体发挥的生物学功能, 将深化人们对合胞体在疾病病理中的了解和认知, 为疾病的预防控制提供新思路。

关键词 合胞体; 多核合体滋养层; 成肌细胞融合; 肿瘤转移; 感染; 溶瘤病毒

Advances in the Study of the Biological Functions of Syncytia in Physiopathologic Processes

FAN Siqu¹, KUANG Yan¹, LI Yafei¹, ZHANG Hao¹, WANG Haojie¹, LIU Shaomeng¹,

LIU Qingyun^{1*}, WANG Xiangru^{1,2*}

(¹the Cooperative Innovation Center for Sustainable Pig Production, College of Veterinary Medicine, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070, China; ²State Key Laboratory of Agricultural Microbiology, College of Veterinary Medicine, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070, China)

Abstract A syncytium is a multinucleated cell resulting from the fusion of the cell membranes of multiple neighboring cells. The formation of syncytia is closely related to the processes of fertilization, placenta formation, muscle maturation, and bone remodeling in living organisms. In recent years, more and more studies have found that syncytiotrophoblasts play an important role in the development of cancer and infections caused by viruses, and parasites. The studies related to the participation of syncytia in physiological and pathological processes were reviewed and elaborated here, and the biological functions of syncytia were also analyzed, which would deepen the comprehension and cognition of the role of syncytia in the pathology of diseases and provide new ideas for the prevention and control of diseases.

Keywords syncytium; multinucleated syncytial trophoblast; myofibroblast fusion; tumor metastasis; infection; lysovirus

大多数的真核细胞只具有一个细胞核, 但在一些特殊情况下, 细胞之间会发生融合。细胞融合是指两个或多个邻近细胞的质膜合并成单个脂质双层, 并伴随着彼此细胞质内容物合为一体的过程^[1],

这一过程的产物即为合胞体。从机制上来说, 细胞间的融合与病毒-细胞间的融合是类似的, 该过程都是由一种特殊的融合蛋白介导的, 它可以降低膜与膜之间的排斥力, 促进融合孔的形成^[2], 随着孔不断

收稿日期: 2024-01-26

接受日期: 2024-03-15

国家自然科学基金优秀青年科学基金(批准号: 32122086)资助的课题

*通信作者。Tel: 18807103605, E-mail: wangxr228@mail.hzau.edu.cn; Tel: 15927008498, E-mail: LIUQY@mail.hzau.edu.cn

Received: January 26, 2024

Accepted: March 15, 2024

This work was supported by the Science Fund Program for Distinguished Young Scholars of the National Natural Science Foundation of China (Grant No.32122086)

*Corresponding authors. Tel: +86-18807103605, E-mail: wangxr228@mail.hzau.edu.cn; Tel: +86-15927008498, E-mail: LIUQY@mail.hzau.edu.cn

扩大至膜完全融合, 细胞质内容物合并, 形成多核的合胞体。许多重要的生理过程都离不开合胞化的细胞, 包括肌纤维和胎盘屏障的形成以及破骨细胞的分化^[3]。同时, 合胞体在很多病理条件下也发挥了重要作用, 包括癌细胞转移以及病毒、寄生虫等导致的感染性疾病。近年来, 还有研究发现溶瘤病毒形成的合胞体可以被应用于溶瘤免疫疗法, 成为一种十分具有前景的抗癌新策略^[4]。目前, 关于细胞融合介导合胞体形成并发挥重要生理、病理作用的研究报道较多, 但少见相关系统论述与分析。因此, 本文总结了合胞体在生理、病理过程中的生物学功能, 分析了病原感染过程中合胞体形成的机制, 为深入研究合胞体生物学功能及其形成机制提供了理论基础。

1 合胞体在生理过程中的生物学功能

1.1 胎盘滋养层细胞融合成多核合胞体以减少病原垂直传播

人类胎盘的绒毛滋养层是胎儿绒毛的上皮覆盖层。这种上皮覆盖层可分化为两部分, 一层是多核合体滋养层, 它形成一个独特的融合多核表面, 沐浴在母体血液中, 构成胎儿和母亲之间的主要界面。另一层是单核细胞滋养层^[5]。单核细胞滋养层不断与多核合体滋养层上的细胞融合, 最后发育成一个含有大量细胞核的多核合胞体。多核合胞体在分娩前的覆盖表面积可达12 m²^[6]。合胞体滋养层中存在一种潜在的支撑结构“合胞骨架层”, 即致密的细胞骨架网络^[7]。这种独特的结构构成了一个物理屏障, 其表面密集的分支微绒毛可以抑制病原体的黏附, 且异常密集的肌动蛋白网络无法满足病原体进入所需的物理变形^[8], 从而抵抗病原体的入侵。KOI等^[9]还发现绒毛外滋养层细胞可被单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)感染; 而合胞体滋养层表面不表达HSV进入所需的介质, 因此限制了HSV在母体和胎儿之间的垂直传播, 保护了胎儿不受感染。

1.2 单核成肌细胞融合为多核肌纤维是肌生成的关键步骤

骨骼肌在机体运动功能、能量及血糖代谢中发挥重要作用。骨骼肌的发育成熟是通过肌生成过程发生的, 其中一个核心环节是单核成肌细胞融合形成多核肌纤维。Wnt与Notch信号通路及MYF5、MYOD、MYOG、MRF4等转录因子在肌

生成过程中发挥了重要作用。成肌细胞的转录因子MYF5与MYOD1的表达标志着定向肌源性分化的起始; 接着转录因子MYOG与MPRF4被活化后可诱导成肌细胞分化为终末单核肌细胞。随后单核肌细胞间通过融合, 形成多核肌管。肌管成熟后形成肌原纤维, 肌原纤维再组装成肌肉并参与神经肌肉接头的形成^[10-11]。在肌细胞的融合的过程中, Wnt信号通路靶向激活两种肌肉特异性融合蛋白MYMK和Myomerger(又名Myomixer或Minion), 这两种蛋白具有直接控制肌源性融合过程的能力, 前者负责质膜的半融合, 而后者则负责促进融合孔的形成^[10-12]。如果参与成肌细胞融合调节的特定基因发生缺失, 最终导致单核成肌细胞无法融合形成多核肌纤维, 则会引起人类的几种肌肉性疾病。例如, 编码MYMK的基因发生突变会引起Carey-Fineman-Ziter综合征, 临床常表现为双侧面部明显无力、全身肌肉发育不全, 脊柱侧弯和双眼无法完全外展^[13]。

1.3 多核破骨细胞是破骨细胞成熟的标志

破骨细胞起源于骨髓祖细胞或骨巨噬细胞, 是存在于骨髓中负责骨吸收的特征性细胞^[14]。它们与生成骨质的成骨细胞一起维持骨质的持续更替^[15]。在破骨细胞形成的过程中, 首先是造血干细胞逐步分化为带有特异性标记的单核细胞, 接着在巨噬细胞集落刺激因子的刺激下, 特异性标记的单核细胞分化成组织特异性巨噬细胞。组织特异性巨噬细胞可以直接融合成破骨细胞, 也可以先融合成多核巨细胞(multinucleated giant cell, MGC), 然后分化成破骨细胞^[16]。破骨细胞多核化是破骨细胞成熟的标志, 也是破骨细胞分化的最后一个步骤^[17]。与单核巨噬细胞相比, 多核破骨细胞的骨吸收能力更强^[14]。

2 合胞体在病理过程中的作用

2.1 细胞融合有助于肿瘤转移

肿瘤转移是许多恶性肿瘤患者死亡的重要因素, 也是影响治疗效果的主要障碍。转移过程分为多个步骤, 包括局部肿瘤细胞入侵、进入血管、癌细胞从血液循环中排出并在远端定植^[18]。癌细胞可以与其他癌细胞发生融合, 这种融合与基因突变相比, 能使癌细胞更快、更大规模地改变基因组物质, 从而增强癌细胞的耐药性和转移潜力^[19]。癌细胞也可以同正常的细胞, 如免疫细胞、骨髓间质干细胞、

成纤维细胞发生融合^[20]。这些类型的细胞融合都会赋予细胞新特性,例如增殖和迁移能力增强、耐药性增强、细胞凋亡水平降低以及逃逸宿主免疫监视等,有利于癌细胞迁移^[21]。除此之外,细胞融合还参与上皮-间充质转化以及癌症干细胞、多倍体肿瘤巨细胞、癌细胞中血管的形成^[22]。目前,癌细胞融合形成肿瘤杂交细胞的机制尚不清楚,因此,识别肿瘤杂交细胞并揭示其分子特征可能有助于开发抗肿瘤转移的治疗方法。

2.2 细胞融合是引起肿瘤异质性的原因

越来越多的研究表明,肿瘤细胞具有促融合的特性,它们可以彼此融合,也可以与相同来源的正常细胞、炎性细胞、基质细胞、干细胞等发生融合,这些细胞融合过程由缺氧、氧化应激、细胞凋亡和炎症等条件诱导发生^[23-24]。肿瘤细胞丰富的融合方式使其能够在不同的选择压力下生存。

肿瘤细胞之间自发融合产生异质亚群是实体瘤中的常见现象。例如,多核的RS(Reed-Sternberg)细胞是典型霍奇金淋巴瘤的特征性细胞,其存在对于霍奇金淋巴瘤的诊断至关重要。RS细胞并不是通过瘤细胞核内的有丝分裂形成的,而是由子代细胞在有丝分裂后重新融合产生的^[25]。自发融合产生的肿瘤杂交细胞不但体积明显增大,存活率也显著提高^[26],且比亲本细胞更具侵袭性^[27]。具有不同基因背景的肿瘤细胞可以通过杂交获得多种亚克隆,从而促进肿瘤的发生、发展及治疗抵抗。

3 合胞体在微生物增殖及感染致病中的作用

3.1 合胞体是丝状真菌的标志性生长习性

丝状真菌的标志性生长习性是形成多核合胞体。在真菌合胞体中,几十个甚至数百万个细胞核可以共存于单个相连的细胞质中。真菌合胞体间的相互连接通过无性生殖孢子(芽孢)经由分生孢子吻合管融合实现^[28],也可以通过单个菌落内的菌丝之间或不同菌落之间菌丝的融合而实现^[29]。这一过程会形成互连网络,即菌丝体^[30]。菌丝体的形成是菌落建立和生长的基础。真菌合胞体间的相互连接有利于菌落发育,可促进交换遗传物质、运输营养物质和增加菌落大小^[31-32]。

3.2 寄生虫介导的合胞体形成

寄生虫是一种细胞内病原体,利用宿主的空间

和物质进行复制^[33]。多种寄生虫被报道可以介导宿主细胞形成合胞体,从而有利于自身增殖。微孢子虫是由孢子形成的单细胞寄生虫,大部分动物物种都可以被微孢子虫寄生,包括人类。有研究表明,微孢子虫可以将多细胞宿主组织重组成单个连续的多核细胞,例如*N. parisii*(*Nematocida parisii*)^[34]。*N. parisii*是寄生于野生线虫秀丽隐杆线虫体内最常见的微孢子虫^[35]。在*N. Parisii*形成孢子之前,其自身能够突破宿主相邻肠细胞的细胞膜进行扩散,并介导相邻肠细胞融合形成合胞体。研究认为,该合胞体的形成不是通过融合相邻细胞的细胞膜脂质双分子层,而是通过破坏肠细胞的侧膜来实现细胞融合的。*N. Parisii*利用合胞体在宿主细胞之间传播,能最大限度地利用宿主空间进行生长,最终可在秀丽隐杆线虫肠道中充满^[33]。有研究表明,即使在感染后期,秀丽隐杆线虫也能维持其肠细胞的完整性,这表明*N. Parisii*在细胞间的传播不会损害肠道器官的主要功能^[36-37]。内阿米巴(*Entamoeba*)是一种原生寄生虫,可导致阿米巴痢疾和人类肝脓肿。在饥饿、热胁迫、渗透胁迫等恶劣条件下,*Entamoeba*在体内通过细胞聚集和融合形成合胞体,从而减少外界不利条件对自身的损伤。在不利条件刺激下,*Entamoeba*所在的合胞体可以比正常细胞存活更长时间^[38]。另外,在阿米巴脓肿及其他由*Entamoeba*引起的炎性病灶中也发现有合胞体的存在,推测合胞体有助于该寄生虫疾病的发生发展^[39]。除了*Entamoeba*外,还有多种其他的原动物寄生虫也能够诱导人类细胞形成合胞体,如利什曼原虫的感染可诱导骨髓源性巨噬细胞多核化,导致骨髓源性MGC的形成。MGCs具有噬血作用,即巨噬细胞吞噬血细胞的现象^[40]。MGCs的噬血作用比单核细胞更为显著。这种强噬血作用有利于利什曼原虫的生长^[41],但具体机制尚不清楚,有研究人员认为其原理可能是由于红细胞降解产物可以支持寄生虫存活^[42],也可能是巨噬细胞对红细胞的吞噬可以降低宿主的免疫水平,从而使寄生虫受益^[43]。

3.3 病毒介导的合胞体形成

许多病毒都能够在感染细胞和邻近感染细胞或未感染细胞之间引起细胞融合,从而介导合胞体的形成。合胞体的存在可能会促进病毒复制、传播、逃避宿主免疫甚至引起细胞更广泛的病变以及组织损伤^[44]。水痘-带状疱疹病毒(*Varicella-zoster virus*,

VZV)作为一种嗜神经病毒,可以诱导分化的神经元细胞和卫星细胞之间发生融合,使病毒能够传播到感觉神经节内的更多神经元。被感染的神经元数量增加将进一步促进VZV沿神经元轴突运输到皮肤,导致带状疱疹^[45]。呼吸道合胞病毒介导形成的合胞体有利于病毒沿上皮细胞表面传播,有效避免了病毒暴露于免疫应答的环境中^[46]。HIV-1介导形成的合胞体可以促进体内细胞间的病毒转移^[47]。感染SARS-CoV-2可诱导小鼠和人脑器官组织中神经元之间以及神经元与胶质细胞之间的融合,从而损害神经元的活性^[48]。此外,有研究表明从大部分受SARS-CoV-2感染的重症患者的肺组织中都观察到了合胞体的形成^[49-50],但目前尚不清楚SARS-CoV-2介导形成的合胞体是否促进了肺部组织病变。

囊膜病毒介导的细胞融合是通过病毒表面的融合蛋白与邻近细胞表面的蛋白分子结合实现的。根据融合前后的构象不同,融合蛋白可以被分为三种类型^[51]: I类融合蛋白的结构特征是形成 α -螺旋三聚体。流感病毒、呼吸道合胞体病毒、冠状病毒等的融合蛋白都属于I类融合蛋白。II类融合蛋白的代表是甲病毒和黄病毒的融合蛋白,它们融合前后的结构高度相似。II类融合蛋白没有长的 α -螺旋结构,而是形成 β -折叠结构。它们一般为同源二聚体或者异源二聚体,以复合物的形式发挥作用。III类融合蛋白是I类、II类蛋白的结合,如单纯疱疹病毒糖蛋白B^[52]。除了囊膜病毒外,在一些非囊膜病毒,如在呼肠孤病毒上也发现了以FAST蛋白家族为主的第IV类融合蛋白^[53]。

SARS-CoV-2病毒粒子的表面含有三聚体S蛋白,其从病毒表面突出,使病毒粒子具有“冠状”外观,属于I类融合蛋白。被感染细胞表面的S刺突蛋白与邻近细胞表面受体血管紧张素转换酶2的结合是合胞体形成的结构基础。干扰素诱导的跨膜(interferon-induced transmembrane, IFITM)蛋白家族由人类的五个基因编码^[54]。BUCHRIESER等^[55]的研究表明,IFITM1可显著抑制SARS-CoV-2介导的合胞体形成,而IFITM2和IFITM3抑制作用不明显,相反,跨膜丝氨酸蛋白酶2可促进该合胞体的形成。

多项研究表明,MGCs是多种疱疹病毒感染的特征性细胞病理变化。例如水痘-带状疱疹病毒导致的皮肤病变、单纯疱疹病毒感染导致的疱疹性角膜炎以及下呼吸道疱疹病毒感染导致的肺炎等病理变

化中均能观察到特征性MGCs^[56-58]。疱疹病毒类型以及病毒感染的组织类型均可影响MGCs形成的程度。VZV感染可以导致皮肤病变中出现广泛的合胞体^[59],而HSV-2感染后的皮肤病变中仅有少量且有限的合胞体^[60]。疱疹病毒入侵细胞以及病毒诱导细胞-细胞融合过程,均需要由病毒糖蛋白gB和异源二聚体gH/gL组成的病毒核心膜融合机制介导^[61-62]。膜融合过程首先是异源二聚体gH/gL与细胞受体结合后发生活化,引起gB的活化及构象改变^[63-64],接着gB将融合环插入邻近细胞的细胞膜中,最后重折叠驱动病毒囊膜与细胞膜的合并或介导相邻细胞间的融合^[61]。

虽然所有囊膜病毒的表面都能检测到具有融合能力的蛋白,理论上应该都能够引起细胞与细胞之间的融合,但只有部分囊膜病毒可以在感染宿主的组织中导致细胞间融合,表明宿主细胞中能够维持细胞移动、细胞黏附、细胞膜完整性的途径和机制也参与影响了病毒介导的细胞融合^[44]。因此,研究宿主细胞内细胞融合的分子机制以及挖掘调节合胞体形成的宿主蛋白对于解析合胞体形成的分子机制及其作用机制非常重要。

4 合胞体在溶瘤病毒疗法中的应用

溶瘤病毒疗法(oncolytic virotherapy, OV)是使用具有复制能力的病毒作为治疗癌症的手段,其中,溶瘤病毒的溶瘤潜力与病毒形成合胞体的能力呈正相关。早在2002年,就有学者提出这一想法,他们发现OV期间形成的合胞体可能通过增强肿瘤微环境内的病毒传播或诱导邻近细胞杀死未感染的肿瘤细胞来提高治疗效果^[65]。因此,许多能够自然形成合胞体的病毒被作为潜在的溶瘤候选物^[66]。

新城疫病毒(newcastle disease virus, NDV)作为溶瘤病毒被应用到临床中,在大多数癌症中有相对出色的治疗成效^[67-68]。NDV编码由病毒F蛋白和神经氨酸酶组成的融合复合物^[69],该复合物在感染中参与病毒粒子与宿主细胞的融合^[70],也可介导稳固合胞体的有效形成。病毒F蛋白裂解位点F117S(F_{117S})发生突变或者位于第二个唾液酸结合区的血凝素-神经氨酸酶(HN)G169R(HN_{169R})发生突变,都会使病毒产生高融合性表型,从而提高了病毒溶瘤的能力^[71-73]。一些非融合性的溶瘤病毒,也可以通过基因工程技术在病毒基因组中插入能够介导自然形成合胞体的病毒融合蛋白,从而获得融合能力,

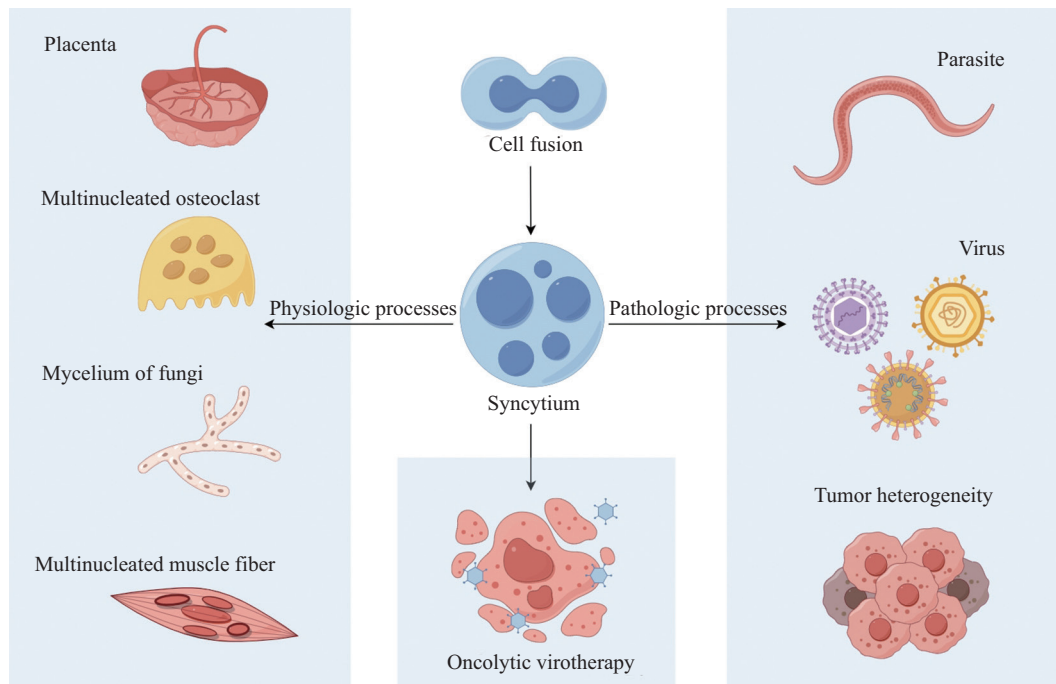


图1 合胞体在多种生理和病理过程中发挥重要作用(本图由Figdraw绘制)

Fig.1 Syncytia play important roles in a variety of physiologic and pathologic processes (by Figdraw)

促进病毒在肿瘤环境中的传播^[74-75]。

5 总结

本文总结了细胞融合形成的合胞体在胎盘发育、肌生成过程、破骨细胞成熟化、肿瘤转移、微生物增殖、病原感染以及溶瘤病毒疗法中发挥的作用(图1), 论述了不同条件下合胞体形成机制及其发挥生物学功能机制的研究进展, 为细胞融合相关疾病的治疗提供了理论依据。目前已经发现了多种条件下合胞体形成的现象, 阐明了细胞融合过程中的部分重要环节, 但生理过程中的细胞融合触发因素以及一些病原介导的细胞间融合机制尚不明确, 病原利用合胞体促进致病机制也有待深入解析, 未来需要探究更完善的调控融合的分子机制与关键靶标, 为疾病治疗与防控提供新思路。

参考文献 (References)

- [1] HERNANDEZ J M, PODBILWICZ B. The hallmarks of cell-cell fusion [J]. *Development*, 2017, 144(24): 4481-95.
- [2] HARRISON S C. Viral membrane fusion [J]. *Virology*, 2015, 479-480: 498-507.
- [3] BRUKMAN N G, UYGUR B, PODBILWICZ B, et al. How cells fuse [J]. *J Cell Biol*, 2019, 218(5): 1436-51.
- [4] ALZAHRANI T, EFTIMIE R, TRUCU D. Multiscale moving boundary modelling of cancer interactions with a fusogenic oncolytic virus: the impact of syncytia dynamics [J]. *Math Biosci*, 2020, 323: 108296.
- [5] HUPPERTZ B, GAUSTER M. Trophoblast fusion [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2011, 713: 81-95.
- [6] MIRANDA A L, RACCA A C, KOURDOVA L T, et al. Krüppel-like factor 6 (KLF6) requires its amino terminal domain to promote villous trophoblast cell fusion [J]. *Placenta*, 2022, 117: 139-49.
- [7] OCKLEFORD C D, WAKELY J, BADLEY R A. Morphogenesis of human placental chorionic villi: cytoskeletal, syncytioskeletal and extracellular matrix proteins [J]. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 1981, 212(1188): 305-16.
- [8] WESSELS M R, ZELDOVICH V B, CLAUSEN C H, et al. Placental syncytium forms a biophysical barrier against pathogen invasion [J]. *PLoS Pathog*, 2013, 9(12): e1003821.
- [9] KOI H, ZHANG J, MAKRIAGIANNAKIS A, et al. Syncytiotrophoblast is a barrier to maternal-fetal transmission of herpes simplex virus [J]. *Biol Reprod*, 2002, 67(5): 1572-9.
- [10] CHEN B D, YOU W J, WANG Y Z, et al. The regulatory role of Myomaker and Myomixer-Myomerger-Minion in muscle development and regeneration [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(8): 1551-69.
- [11] LEHKA L, REDOWICZ M J. Mechanisms regulating myoblast fusion: a multilevel interplay [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 104: 81-92.
- [12] BI P, RAMIREZ-MARTINEZ A, LI H, et al. Control of muscle formation by the fusogenic micropeptide myomixer [J]. *Science*, 2017, 356(6335): 323-7.
- [13] DI GIOIA S A, CONNORS S, MATSUNAMI N, et al. A defect in myoblast fusion underlies Carey-Fineman-Ziter syndrome [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 16077.
- [14] TAKAYANAGI H. RANKL as the master regulator of osteoclast

- differentiation [J]. *J Bone Miner Metab*, 2021, 39(1): 13-8.
- [15] CHO E, CHEON S, DING M, et al. Identification of novel genes for cell fusion during osteoclast formation [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(12): 6421.
- [16] YAO Y, CAI X, REN F, et al. The macrophage-osteoclast axis in osteoimmunity and osteo-related diseases [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 664871.
- [17] KODAMA J, KAITO T. Osteoclast multinucleation: review of current literature [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16): 5685.
- [18] VAN ZIJL F, KRUPITZA G, MIKULITS W. Initial steps of metastasis: cell invasion and endothelial transmigration [J]. *Mutat Res/Rev Mutat Res*, 2011, 728(1/2): 23-34.
- [19] MILLER F R, MOHAMED A N, MCEACHERN D. Production of a more aggressive tumor cell variant by spontaneous fusion of two mouse tumor subpopulations [J]. *Cancer Res*, 1989, 49(15): 4316-21.
- [20] TRETYAKOVA M S, SUBBALAKSHMI A R, MENYAILO M E, et al. Tumor hybrid cells: nature and biological significance [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 814714.
- [21] LARTIGUE L, MERLE C, LAGARDE P, et al. Genome remodeling upon mesenchymal tumor cell fusion contributes to tumor progression and metastatic spread [J]. *Oncogene*, 2020, 39(21): 4198-211.
- [22] SHABO I, SVANVIK J, LINDSTR M A, et al. Roles of cell fusion, hybridization and polyploid cell formation in cancer metastasis [J]. *World J Clin Oncol*, 2020, 11(3): 121-35.
- [23] MELZER C, VON DER OHE J, HASS R. *In vitro* fusion of normal and neoplastic breast epithelial cells with human mesenchymal stroma/stem cells partially involves tumor necrosis factor receptor signaling [J]. *Stem Cells*, 2018, 36(7): 977-89.
- [24] NOUBISSI F K, HARKNESS T, ALEXANDER C M, et al. Apoptosis-induced cancer cell fusion: a mechanism of breast cancer metastasis [J]. *Faseb J*, 2015, 29(9): 4036-45.
- [25] RENGSTL B, NEWRZELA S, HEINRICH T, et al. Incomplete cytokinesis and re-fusion of small mononucleated Hodgkin cells lead to giant multinucleated Reed-Sternberg cells [J]. *P Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(51): 20729-34.
- [26] RENGSTL B, RIEGER M A, NEWRZELA S. On the origin of giant cells in Hodgkin lymphoma [J]. *Oncogene*, 2020, 39(21): 4198-211.
- [27] YAN B Y, WANG J G, LIU L. Chemotherapy promotes tumour cell hybridization *in vivo* [J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(4): 5025-30.
- [28] GABRIELA ROCA M, READ N D, WHEELS A E. Conidial anastomosis tubes in filamentous fungi [J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2005, 249(2): 191-8.
- [29] HICKEY P C, JACOBSON D J, READ N D, et al. Live-cell imaging of vegetative hyphal fusion in [J]. *Fungal Genet Biol*, 2002, 37(1): 109-19.
- [30] FRICKER M D, HEATON L L M, JONES N S, et al. The mycelium as a network [J]. *Microbiol Spectr*, 2017, 5(3): 335-67.
- [31] SIMONIN A, PALMA-GUERRERO J, FRICKER M, et al. Physiological significance of network organization in fungi [J]. *Eukaryot Cell*, 2012, 11(11): 1345-52.
- [32] BASTIAANS E, DEBETS A J M, AANEN D K. Experimental demonstration of the benefits of somatic fusion and the consequences for allorecognition [J]. *Evolution*, 2015, 69(4): 1091-9.
- [33] CASADEVALL A. Evolution of intracellular pathogens [J]. *Annu Rev Microbiol*, 2008, 62: 19-33.
- [34] BALLA K M, LUALLEN R J, BAKOWSKI M A, et al. Cell-to-cell spread of microsporidia causes *Caenorhabditis elegans* organs to form syncytia [J]. *NAT MICROBIOL*, 2016, 1(11): 16144.
- [35] 张高天. 微孢子虫在线虫中的感染情况研究 [D]. 上海: 华东师范大学, 2017.
- [36] ESTES K A, SZUMOWSKI S C, TROEMEL E R. Non-lytic, actin-based exit of intracellular parasites from *C. elegans* intestinal cells [J]. *PLoS Pathog*, 2011, 7(9): e1002227.
- [37] SZUMOWSKI S C, BOTTS M R, POPOVICH J J, et al. The small GTPase RAB-11 directs polarized exocytosis of the intracellular pathogen *N. parisii* for fecal-oral transmission from *C. elegans* [J]. *P Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(22): 8215-20.
- [38] JAY S M, SKOKOS E A, ZENG J M, et al. Macrophage fusion leading to foreign body giant cell formation persists under phagocytic stimulation by microspheres *in vitro* and *in vivo* in mouse models [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2010, 93(1): 189-99.
- [39] HAZRA S, DINDA S K, MONDAL N K, et al. Giant cells: multiple cells unite to survive [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1220589.
- [40] HENTER J I, HORNE A, ARICO M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2): 124-31.
- [41] HONG J, SANJOBA C, FUJII W, et al. Leishmania infection-induced multinucleated giant cell formation via upregulation of ATP6V0D2 expression [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 953785.
- [42] SINGH N, AHMAD Z, BAID N, et al. Host heme oxygenase-1: friend or foe in tackling pathogens [J]? *IUBMB Life*, 2018, 70(9): 869-80.
- [43] HAND W L, KING-THOMPSON N L. Effect of erythrocyte ingestion on macrophage antibacterial function [J]. *Infect Immun*, 1983, 40(3): 917-23.
- [44] LEROY H, HAN M, WOOTTUM M, et al. Virus-mediated cell-cell fusion [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9644.
- [45] REICHELT M, ZERBONI L, ARVIN A M. Mechanisms of varicella-zoster virus neuropathogenesis in human dorsal root ganglia [J]. *J Virol*, 2008, 82(8): 3971-83.
- [46] CIFUENTES-MU OZ N, ELLIS DUTCH R. To assemble or not to assemble: the changing rules of pneumovirus transmission [J]. *Virus Res*, 2019, 265: 68-73.
- [47] COMPTON A A, SCHWARTZ O. They might be giants: does syncytium formation sink or spread HIV infection [J]? *PLoS Pathog*, 2017, 13(2): e1006099.
- [48] MART NEZ-M RMOL R, GIORDANO-SANTINI R, KAULICH E, et al. SARS-CoV-2 infection and viral fusogens cause neuronal and glial fusion that compromises neuronal activity [J]. *Sci Adv*, 2023, 9 (23): eadg2248.
- [49] BUSSANI R, SCHNEIDER E, ZENTILIN L, et al. Persistence of viral RNA, pneumocyte syncytia and thrombosis are hallmarks of advanced COVID-19 pathology [J]. *Ebiomedicine*, 2020, 61: 103104.
- [50] BRAGA L, ALI H, SECCO I, et al. Drugs that inhibit TMEM16 proteins block SARS-CoV-2 spike-induced syncytia [J]. *Nature*, 2021, 594(7861): 88-93.
- [51] REY F A, LOK S M. Common features of enveloped viruses and implications for immunogen design for next-generation vaccines

- [J]. *Cell*, 2018, 172(6): 1319-34.
- [52] HELDWEIN E E, LOU H, BENDER F C, et al. Crystal structure of glycoprotein B from herpes simplex virus 1 [J]. *Science*, 2006, 313(5784): 217-20.
- [53] SHMULEVITZ M, CORCORAN J, SALSMAN J, et al. Cell-cell fusion induced by the avian reovirus membrane fusion protein is regulated by protein degradation [J]. *J Virol*, 2004, 78(11): 5996-6004.
- [54] DIAMOND M S, FARZAN M. The broad-spectrum antiviral functions of IFIT and IFITM proteins [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(1): 46-57.
- [55] BUCHRIESER J, DUFLOO J, HUBERT M, et al. Syncytia formation by SARS-CoV-2-infected cells [J]. *EMBO J*, 2020, 39(23): e106267.
- [56] TOMMASI C, BREUER J. The biology of Varicella-Zoster virus replication in the skin [J]. *Viruses*, 2022, 14(5): 982.
- [57] FARHATULLAH S, KAZA S, ATHMANATHAN S, et al. Diagnosis of herpes simplex virus-1 keratitis using Giemsa stain, immunofluorescence assay, and polymerase chain reaction assay on corneal scrapings [J]. *Brit J Ophthalmol*, 2004, 88(1): 142-4.
- [58] PRITT B S, AUBRY M C. Histopathology of viral infections of the lung [J]. *Semin Diagn Pathol*, 2017, 34(6): 510-7.
- [59] COLE N L, GROSE C. Membrane fusion mediated by herpesvirus glycoproteins: the paradigm of varicella-zoster virus [J]. *Rev Med Virol*, 2003, 13(4): 207-22.
- [60] MUGGERIDGE M I, GRANTHAM M L, JOHNSON F B. Identification of syncytial mutations in a clinical isolate of herpes simplex virus 2 [J]. *Virology*, 2004, 328(2): 244-53.
- [61] SPEAR P G, LONGNECKER R. Herpesvirus entry: an update [J]. *J Virol*, 2003, 77(19): 10179-85.
- [62] CONNOLLY S A, JACKSON J O, JARDETZKY T S, et al. Fusing structure and function: a structural view of the herpesvirus entry machinery [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2011, 9(5): 369-81.
- [63] STAMPFER S D, HELDWEIN E E. Stuck in the middle: structural insights into the role of the gH/gL heterodimer in herpesvirus entry [J]. *Curr Opin Virol*, 2013, 3(1): 13-9.
- [64] HELDWEIN E E. gH/gL supercomplexes at early stages of herpesvirus entry [J]. *Curr Opin Virol*, 2016, 18: 1-8.
- [65] FU X, ZHANG X. Potent systemic antitumor activity from an oncolytic herpes simplex virus of syncytial phenotype [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(8): 2306-12.
- [66] HIGUCHI H, BRONK S F, BATEMAN A, et al. Viral fusogenic membrane glycoprotein expression causes syncytia formation with bioenergetic cell death: implications for gene therapy [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(22): 6396-402.
- [67] SINKOVICS J G, HORVATH J C. Newcastle disease virus (NDV): brief history of its oncolytic strains [J]. *J Clin Virol*, 2000, 16(1): 1-15.
- [68] FREEMAN A I, ZAKAY-RONES Z, GOMORI J M, et al. Phase I/II trial of intravenous NDV-HUJ oncolytic virus in recurrent glioblastoma multiforme [J]. *Mol Ther*, 2006, 13(1): 221-8.
- [69] BEIER R, HERMISTON T, MUMBERG D. Isolation of more potent oncolytic paramyxovirus by bioselection [J]. *Gene Ther*, 2013, 20(1): 102-11.
- [70] BRATT MA FAU-GALLAHER W R, GALLAHER W R. Preliminary analysis of the requirements for fusion from within and fusion from without by Newcastle disease virus [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1969, 64(2): 536-43.
- [71] RANGASWAMY U S, WANG W, CHENG X, et al. Newcastle disease virus establishes persistent infection in tumor cells in vitro: contribution of the cleavage site of fusion protein and second sialic acid binding site of Hemagglutinin-Neuraminidase. [J]. *J Virol*, 2017, 91(16): e00770-17.
- [72] DE LEEUW O S, KOCH G, HARTOG L, et al. Virulence of Newcastle disease virus is determined by the cleavage site of the fusion protein and by both the stem region and globular head of the haemagglutinin-neuraminidase protein [J]. *J Gen Virol*, 2005, 86(6): 1759-69.
- [73] KIM S H, SUBBIAH M, SAMUEL A S, et al. Roles of the fusion and hemagglutinin-neuraminidase proteins in replication, tropism, and pathogenicity of avian paramyxoviruses [J]. *J Virol*, 2011, 85(17): 8582-96.
- [74] SIMPSON G R, COFFIN R S. Construction and characterization of an oncolytic HSV vector containing a fusogenic glycoprotein and prodrug activation for enhanced local tumor control [J]. *Methods Mol Biol*, 2009, 542: 551-64.
- [75] FU X P, TAO L, JIN A W, et al. Expression of a fusogenic membrane glycoprotein by an oncolytic herpes simplex virus potentiates the viral antitumor effect [J]. *Mol Ther*, 2003, 7(6): 748-54.