

EBV感染与胃癌关系的研究进展

陈江, 朱冠保

■背景资料

胃癌的病因研究一直为国内外学者所重视,但其致病机制至今尚未完全明了,认为可能与遗传、饮食、环境及生物等多种因素有关。其中,EBV感染与胃癌发生的关系在近年来已逐渐成为研究热点。

陈江, 朱冠保, 温州医学院附属第一医院胃肠外科 浙江省温州市 325000

浙江省自然科学基金资助项目, No. Y2100660

作者贡献分布: 本文综述由陈江完成, 朱冠保审校。

通讯作者: 朱冠保, 教授, 主任医师, 325000, 浙江省温州市, 温州医学院附属第一医院胃肠外科. zgbwmc@yahoo.com.cn

收稿日期: 2011-08-30 修回日期: 2011-10-02

接受日期: 2011-10-13 在线出版日期: 2011-10-18

Advances in understanding the relationship between Epstein-Barr virus infection and gastric carcinoma

Jiang Chen, Guan-Bao Zhu

Jiang Chen, Guan-Bao Zhu, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China
Supported by: the Natural Science Foundation of Zhejiang Province, No. Y2100660

Correspondence to: Guan-Bao Zhu, Professor, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. zgbwmc@yahoo.com.cn

Received: 2011-08-30 Revised: 2011-10-02

Accepted: 2011-10-13 Published online: 2011-10-18

Abstract

Epstein-Barr virus (EBV) plays an important role in gastric carcinogenesis and EBV infection is closely related to the development and progression of gastric cancer. Advances in molecular biology techniques have deepened our understanding of the characteristics of EBV-associated gastric cancer (EBVaGC). It has been found that latent EBV infection and EBV-induced malignant transformation are an important basis for the pathogenesis of EBVaGC. Understanding the pathogenesis of EBVaGC provides a theoretical basis for the diagnosis, treatment and prevention of this disease.

Key Words: Epstein-Barr virus; Gastric carcinoma; EBV-associated gastric carcinoma

■同行评议者

刘冰熔, 教授, 黑龙江省哈尔滨医科大学附属第二临床医院消化内科

Chen J, Zhu GB. Advances in understanding the relationship between Epstein-Barr virus infection and gastric carcinoma research. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2011; 19(29): 3040-3045

摘要

EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)是引起胃癌的重要生物学因素之一,其感染与胃癌的发生和发展密切相关。随着分子生物学技术的发展和运用,研究者对与EBV感染相关胃癌(EBVaGC)的特征和发生机制进行了深入研究,发现EBV潜伏感染和细胞恶性转化是EBV致EBVaGC的重要基础,为EBVaGC的诊断、治疗和预防提供了理论基础。

关键词: EB病毒; 胃癌; EBV相关胃癌

陈江, 朱冠保. EBV感染与胃癌关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19(29): 3040-3045

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3040.asp>

0 引言

胃癌是我国最常见的消化系统恶性肿瘤,也是世界范围内占第2位的恶性肿瘤。目前我国新发胃癌患者呈现年轻化趋势^[1]。胃癌的病因研究一直为国内外学者所重视,但其致病机制至今尚未完全明了,认为可能与遗传、饮食、环境及生物等多种因素有关。其中,EBV感染与胃癌发生的关系在近年来已逐渐成为研究热点。自1990年首次报道^[2]1例EBV阳性胃癌以来,越来越多的证据表明,EBV感染不但与多种人类恶性肿瘤如伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma, BL)、鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)、传染性单核细胞增多症、霍奇金病(hodgkin's disease, HD)、淋巴瘤等密切相关,而且与部分胃癌,尤其是胃腺癌的发生有关。Tokunaga等^[3]将“经EBER-ISH证实胃癌细胞EBER阳性者”定义为EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)相关胃癌。各国学者对EBV的结构、功能、生物学特性、致癌机理等进行了大量的研究,从分子和基因水平对EBV感染与胃癌之间的关系进行了深入的研究,目前广泛认为EBV潜伏感染和细胞恶性转化可能是其致癌的重要基础。本文就近年来EBV感染与胃癌之间的致癌机制、预后及防治等方面的研究进展综述如下。

1 EBV结构特征

EBV属疱疹病毒科的 γ 亚科, 是淋巴细胞病毒属的双链DNA病毒. EBV的形态与其他疱疹病毒相似, 由核心、蛋白衣壳及包膜三部分组成. 核心主要含双股线性DNA, 其长度随不同毒株而异, 平均为 17.5×10^4 bp, 病毒衣壳为20面体立体对称, 由162个壳微粒组成. 包膜是EBV成熟释放时, 披载感染细胞的核膜组成, 其上有病毒基因编码的糖蛋白, 有识别淋巴细胞上的EBV受体的位点, 及可介导细胞融合等功能. EBV主要感染B淋巴细胞和上皮细胞并可处于潜伏状态而形成潜伏感染, 但在某些因素的诱导下, 可发生增殖感染, 或恶性转化而形成肿瘤细胞. 被病毒感染的细胞可在EBV的基因组的指导下产生各种EBV相关抗原, 包括: (1)EBV增殖感染相关抗原: EBV早期抗原(EBV early antigen, EA), EBV衣壳抗原(EB Viral capsid antigen, VCA), EBV膜抗原(EB Membrane antigen, MA); (2)EBV潜伏感染相关抗原: EBV核抗原(Epstein-Barr virus nuclear antigen, EBNA), 包括EBNA1、EBNA2、EBNA3A、EBNA3B、EBNA3C和主导蛋白, EBV潜伏膜蛋白(EB Latent membrane protein, LMP), 包括LMP1、LMP2A、LMP2B; (3)其他: EBV编码的早期核糖核酸(EB - encoded RNAs, EBERs), 包括EBER1、EBER2; 终末蛋白(TP), 包括TP1和TP2^[4].

2 EBV感染与胃癌的关系

EBV在人群中有很高的感染率. 人类通常在婴幼儿时期就已感染了EBV, 约98%的成人终身携带EBV^[5]. 自从报道第一例EBV相关胃癌以来, 越来越多的学者研究发现EBV感染与胃癌的发生有关. zur Hausen等^[6]报道, 全球近10%的胃癌与EBV感染相关. 但各国家或地区之间又有明显的差异性: 北美为16%^[7]; 俄罗斯学者^[8]研究了俄罗斯四个地区胃癌病人EBV感染率为7.3%-15%; 在日本约7%^[9]; 福建地区为10.3%^[10]; 浙江温州地区为17.5%^[11]. EBV在胃癌标本的检出率的这种差异性虽然可能与种族、地区不同有关, 但也可能与不同学者的研究方法不同, 特别是选择的胃癌病理类型和组织学特征不同有密切关系. 有研究表明, 间质中有明显淋巴细胞浸润的胃癌(包括淋巴上皮瘤样癌)的EBV感染阳性率远高于其他类型病例^[12]. EBV相关性胃癌多见于男性和有显著淋巴细胞浸润的病例^[13]. 最近关于EBV相关残胃癌(EBVaGRC)的研究进一步证实了手

术后残胃促发作用^[14]. 采用PCR、DNA原位杂交和EBERs原位杂交技术等, 相继在多种类型的胃癌组织中均可检测到EBV, 但以胃腺癌为多见. 因此, EBV与胃癌的相关性得以证实.

3 EBV感染途径和方式

EBV感染途径至今尚未完全阐明, 有研究表明, EBV主要感染淋巴细胞, 也可感染上皮细胞和成纤维细胞等. EBV在体外优先感染B淋巴细胞^[15], 其细胞表面表达丰富的CD21分子(EBV的受体), 能与EBV表面的包膜糖蛋白gp350/220结合, 并通过受体介导的细胞内吞噬作用进入B淋巴细胞. 随后病毒的外膜与细胞质小泡发生融合, 将病毒衣壳释放到细胞质内, 后被输送至细胞核, 随着病毒基因组的环化而形成游离体, 因而EBV感染与多种淋巴细胞系统恶性肿瘤的发生密切相关. EBV血清抗体阳性或鼻咽部感染EBV者, 咽喉部位脱落的细胞常有大量病毒排出, 所以推测在与EBV携带者的密切接触或自身咽部受EBV感染者, EBV可通过唾液或饮食下行到胃^[16]. 一方面, 胃黏膜损伤部位易聚集淋巴细胞或有淋巴细胞经过, EBV通过感染淋巴细胞, 进入淋巴系统^[17], 这可能是EBV进一步感染、传播及致胃癌形成的重要步骤; 另一方面, EBV可直接感染某些胃黏膜上皮细胞, 具体机制较为复杂, 可能有以下几种方式^[18]: (1)受体间结合, 即EBV通过CD21依赖性方式感染CD21分子阳性的上皮细胞; (2)细胞间融合, 即上皮细胞与EBV阳性的B淋巴细胞紧密接触引起上皮细胞感染; (3)VCA/IgA抗体介导EBV感染上皮细胞; (4)EBV包膜糖蛋白复合体参与EBV对上皮细胞的感染.

4 EBV感染致胃癌机制

现今大部分观点认为EBV潜伏感染和细胞恶性转化是EBV致癌的重要基础. 其中EBV核抗原(Epstein-Barr virus nuclear antigen, EBNA)^[19]和EBV潜伏膜蛋白(EB Latent membrane protein, LMP)^[20]基因为公认的EBV转化基因. 研究发现, 几乎所有EBV感染和转化的细胞核内都可检出EBV核抗原, 包括EBNA1, EBNA2, EBNA3A, EBNA3B, EBNA3C和EBNA4.

EBNA1与EBV基因组复制和稳定性有关, 他含有多个甘氨酸-丙氨酸重复序列, 该重复序列为转化所必须, 可通过顺式作用方式抑制抗原递呈细胞对自身的加工处理, 使CTL不能识别

■相关报道

越来越多的证据表明, EBV感染不但与多种人类恶性肿瘤如伯基特淋巴瘤(BL)、鼻咽癌(NPC)、传染性单核细胞增多症、霍奇金病(HD)、淋巴瘤等密切相关, 而且与部分胃癌, 尤其是胃腺癌的发生有关.

■同行评价

本文主要就近年来EBV感染与胃癌之间的致癌机制、预后及防治等方面的研究进展进行了综述,内容较丰富,结构合理,有一定参考价值。

自身的免疫表位从而逃避免疫应答, EBNA1在EBV的潜伏感染中表达, 推测在EBV相关肿瘤的发病中可能起相同的作用。一般认为EBNA2是B细胞转化的必需蛋白, 他可反式调控LMP1和cmyc, 并刺激CD23、CD21等产生。EBNA3包括EBNA3A、3B、3C。EBNA3A也与B细胞转化有关, EBNA3C可诱导CD21表达, 可能参与EBV感染细胞的转化过程; 而EBNA3B则不是细胞转化所必需的。EBNA4又称主导蛋白(leader protein, LP), 已发现LP能激发B细胞永生, 并能与EBNA2协同诱导周期素D2和推动细胞周期进程。通过与EBNA2酸性反式激活结构域相作用, LP可大大增加EBNA2反式激活LMP1表达的作用。

EBV潜伏膜蛋白(EB Latent membrane protein, LMP)是病毒潜伏感染增殖转化B细胞时出现的膜抗原, 包括LMP1, LMP2A, LMP2B。LMP1具有多种生物学活性, 是诱导B细胞转化的主要因子, 是目前已经证实的EBV恶性转化基因, 除转化B细胞外, 还能调控某些基因的表达, 如上调表皮生长因子受体(EGFR)、干扰素调节因子2和7、CD23、CD40、CD54等; 下调CD10等表达, 激活细胞黏附分子LFA1等的表达; LMP2A则可以显著增强LMP1对NF- κ B途径的激活作用, 提示LMP2A与LMP1两种膜蛋白相互配合, 共同促进上皮细胞转化^[21]。LMP2A另一个更为重要的作用是通过直接抑制BCR下游信号的传导或间接改变基因的转录调节PTK, 阻止EBV进入病毒的增殖期, 从而维持病毒的潜伏状态^[22]。

除EBNA和LMP外, 另一个被认为是EBV相关性胃癌的癌基因是BARF1(BamHI A rightward open reading frame1)^[23]。BARF1基因属于EBV裂解期中的早期基因, 普遍存在于EBV阳性的胃癌中, 约90%病毒相关胃癌组织中可检测到BARF1蛋白^[24], zur Hausen等^[6]对132例胃癌病人进行研究, 结果发现通过原位杂交方法检测出的10例EBV阳性胃癌中有9例存在BARF1基因转录本。最近的研究表明, BARF1在EBV潜伏感染状态亦可表达^[25]。BARF1能够诱导原代猴肾上皮细胞的永生^[26], 抑制紫杉醇诱导的人胃癌细胞的凋亡^[27], 增强NPC细胞的肿瘤原性^[28], 诱导小鼠成纤维细胞^[29]和EBV阴性的人B细胞系^[30]的恶性转化, 其编码的蛋白(p31)具有很强的促有丝分裂原活性^[31], BARF1基因能够全面增强胃癌细胞的肿瘤原性, 可能在EBV相

关胃癌发生与演化的整个过程中起重要作用^[32]。这些研究表明, BARF1属于EBV致癌基因, 且在不同种类细胞中的作用可能有所差异。通过基因芯片分析表明^[29], BARF1表达使胃癌细胞一些与细胞增殖、凋亡、周期、黏附等相关基因的表达量有明显上调, 说明BARF1基因对细胞状态的影响是全面的。最新研究表明, BARF1蛋白可能通过上调胃上皮细胞c-met和Bcl-2基因表达促进胃上皮细胞的增殖和抑制其凋亡, 从而促进细胞的恶性转化^[33]。研究者提出胃癌对BARF1的表达可能是EBV介导胃癌形成的一个途径, 并且BARF1将会成为治疗EBV相关胃癌的一个新靶子。

近年来, 又有研究表明EBVaGC中FasL蛋白表达的上调及TIL(tumor infiltrating lymphocytes)凋亡的降低有利于肿瘤细胞逃避机体免疫监视, 为肿瘤的发生发展创造条件^[34]。TIDC(tumor-induced cell death)及TIL-T可能在EBVaGC肿瘤免疫反应中起着重要的作用, TIDC可能对于TIL-T具有趋化作用^[35]。

5 EBV相关胃癌的筛查及检测方法

日本学者^[36]曾报道了用内镜超声(EUS)技术来鉴别EBV与早期胃癌的关系, 发现EBV相关性早期胃癌表现为一个低回声的黏膜下小结, 其特征是最大厚度与宽度的比值较EBV阴性的早期胃癌显著大, 在浸润至黏膜下的早期胃癌中这种情况更明显($P<0.05$), 并且在66.7%的EBV相关性早期胃癌中, 凹陷的病损均有隆起的正常黏膜包围($P<0.05$), 这项技术对EBV相关性胃癌的早期识别有较大的临床价值。

目前, EBV检测方法包括直接检测EBV基因组或其表达产物和EBV血清学检查两大类。前者常用的方法有Southern印迹(Southern Blot)、多聚酶链反应(PCR)和原位杂交(ISH)技术。虽然常规PCR法灵敏度高, 但是由于需要抽提组织中的EBV DNA, 可存在DNA的机械性破坏、DNA酶水解、沉淀后回收不全等众多因素的影响, 以及不能对EBV基因在细胞和分子水平上定位等限制, 其应用价值有限; 而核酸原位杂交技术(ISH)检测早期胃癌活检标本的EBV虽然灵敏度较低, 操作相对复杂, 不能检测拷贝数较低的病毒核酸, 但是由于EBER-1是转录时产生最多的RNA, 其致癌作用也已得到公认, 且结构稳定, 不宜被核酸酶降解, 因此认为, EBER-ISH是诊断EBV相关胃癌最可靠的指标。

血清学通常检测EBV抗体, 如抗壳抗原抗体(antiEBVCA, 抗VCA)、抗早期抗原抗体(antiEBEA, 抗EBEA)、抗核心抗原抗体(antiEBNA, 抗EB2NA)和抗膜抗原抗体(antiEBMA, 抗MA)等. 可用ELISA、间接免疫荧光法(indirect IF)测定抗VCA、EA、MA和EBNA的抗体^[37]. 间接IF法比ELISA法更敏感, 故目前普遍使用间接IF法. 但测定MA抗体时结果不稳定, 而且抗EBNA抗体含量少, 用常规方法常为阴性, 需用更敏感的抗补体免疫荧光法测定^[38]. 免疫酶技术较免疫荧光法敏感性稍高, 操作方便. Shinkura等^[39]认为EBV衣壳抗原IgA(VCA/IgA)可能是EBV相关性胃癌患者机体对EBV免疫应答反应的一个特殊标记物, 他们用荧光免疫法检测了64例EBV阳性和59例EBV阴性的胃癌患者血清中的抗体, 并用73例健康患者的血清标本作对照, 发现VCA/IgA是唯一的一个在EBV相关胃癌的血清中普遍存在, 并且其血清滴度显著升高的抗体, 而在EBV阴性胃癌和73例健康患者中却无此现象. 这一新发现具有重要的临床意义, 在临床上可以通过用ELISA法检测VCA/IgA对早期EBV阳性胃癌进行快速鉴别, 并可用来监测胃癌的发展、预后和疗效.

6 EBV相关胃癌的预后、防治及EBV疫苗的研究现状

EBV阳性胃癌具有分化程度低、恶性程度高、富于淋巴细胞浸润等病理特征^[40]. 实验表明, EBV阳性胃癌标本的淋巴结转移率明显低于EBV阴性胃癌标本, 而且EBV阳性胃癌有大量淋巴细胞浸润, 淋巴滤泡反应性增生, 说明EBV的感染可能增加了肿瘤细胞的免疫原性, 激活了免疫系统. 这使其在临床应用如手术方案选择及预后方面有一定的实用价值, 并对研究EBV在生物治疗方面提供了很好的启示. EBV相关胃癌的预防目前尚无有效方法, 国内关于EBV的疫苗研究虽有许多报道, 但至今尚缺乏一个有效的动物模型来检测疫苗的保护性作用. 因为即便EBV在肿瘤细胞中被消灭, 但这种病毒的DNA仍有可能带有致癌基因, 故欲用完整的病毒粒子制备疫苗显然不明智.

目前, 报道用基因工程方法构建的同时表达EBV gp320和HBsAg的痘苗疫苗^[41], 并对其表达稳定性和体液免疫效果进行了研究. 另外, 以CHO细胞为代表的哺乳动物表达系统是生产基因工程疫苗的重要系统, 他能进行正确的糖基

化和其他转录后加工, 表达产物的高级结构、理化性质和抗原性最为接近天然分子, 外源基因整合到染色体中, 比较容易获得稳定表达的细胞系, 所以在CHO细胞中表达gp350/220被认为是最安全有效的方式.

EBV的LMP2A基因无致癌性, 在癌组织中能持续表达, 序列相对保守, 而且可与信号分子结合, 干扰B细胞受体(B-cell receptor, BCR)信号转导, 阻止EBV进入病毒增殖期, 维持潜伏感染状态^[42]. 因此, LMP2A是EBV相关肿瘤治疗理想的靶抗原, 并有望成为胃癌基因治疗的新策略之一. 目前正在研究的与LMP2A相关的疫苗有: DNA疫苗^[43], 以EBV潜伏膜蛋白2(latent membrane protein 2, LMP2)为靶基因, 构建EBV-LMP2的候选DNA疫苗; 以腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)为载体构建包含EBV-LMP2基因的重组腺病毒疫苗, 可在体内外有效地引发CTL应答^[44]; 以腺病毒(Ad5)为载体构建Ad5F35-LMP2重组腺病毒, 在动物体内诱导LMP2特异性细胞和体液反应, 且Ad5F35-LMP2重组腺病毒修饰的DC疫苗在体内以及体外可活化LMP2特异性的CTL, 并杀伤肿瘤细胞^[45]. 单独及联合使用表达EBV潜伏膜蛋白抗原2(epstein-barr virus latent membrane protein 2, EBV-LMP2)的DNA疫苗、腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)疫苗、非复制5型腺病毒疫苗(Ad5), 分别免疫小鼠后, 检测EBV-LMP2特异性细胞免疫应答水平, 发现疫苗诱导的特异性细胞应答水平与疫苗的免疫策略有关. 其中, 使用3种载体疫苗联合免疫的效果最好, 其次则是先使用DNA疫苗免疫2次, 再用腺病毒疫苗加强免疫1次的联合免疫方法, DNA疫苗和AAV疫苗单独免疫能够诱导出特异性的CTL, 但与联合免疫相比诱导的应答水平很低. 结果表明, 使用DNA, AAV和腺病毒载体疫苗联合免疫, 能够更好地诱导机体产生特异性细胞免疫应答^[46], 为EBV相关肿瘤的防治提供了良好的疫苗策略.

目前, EBV疫苗研究中所遇到的问题: 部分疫苗的免疫原性较弱, 不足以引起机体的抗肿瘤反应; 细胞疫苗的制备过程复杂, 成本较高, 难以规模化生产和使用; 基因疫苗的整合具有潜在危险, 安全性有待观察; 各种载体疫苗都有可能诱导机体产生针对载体的抗体, 导致该疫苗的应用受限; 疫苗的免疫效应期限较短, 且应用于临床的时间不长, 不利于一些小概率的不良反应的观察; 对于疫苗的接种对象, 接种时间

间隔以及最适剂量, 免疫途径等问题还需要更多的临床研究, 接种后如何进行后续的检测也是需要研究的问题之一; 单独筛选某些型别的EBV疫苗比较困难。

7 结论

EBV和胃癌的发生、发展, 治疗和预防都有着密不可分的关系, 对于EBV的深入研究将有利于我们加深对于胃癌的认识, 并最终为采用疫苗预防和治疗胃癌提供理论依据。

8 参考文献

- 秦敬柱, 袁长海, 张加胜, 刘保锋. 我国胃癌患者年轻化趋势的原因分析. *中国初级卫生保健* 2009; 23: 10-11
- Burke AP, Yen TS, Shekitka KM, Sobin LH. Lymphoepithelial carcinoma of the stomach with Epstein-Barr virus demonstrated by polymerase chain reaction. *Mod Pathol* 1990; 3: 377-380
- Tokunaga M, Uemura Y, Tokudome T, Ishidate T, Masuda H, Okazaki E, Kaneko K, Naoe S, Ito M, Okamura A. Epstein-Barr virus related gastric cancer in Japan: a molecular patho-epidemiological study. *Acta Pathol Jpn* 1993; 43: 574-581
- Thompson MP, Kurzrock R. Epstein-Barr virus and cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 803-821
- Münz C, Moormann A. Immune escape by Epstein-Barr virus associated malignancies. *Semin Cancer Biol* 2008; 18: 381-387
- zur Hausen A, Brink AA, Craanen ME, Middeldorp JM, Meijer CJ, van den Brule AJ. Unique transcription pattern of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-carrying gastric adenocarcinomas: expression of the transforming BARF1 gene. *Cancer Res* 2000; 60: 2745-2748
- Shibata D, Tokunaga M, Uemura Y, Sato E, Tanaka S, Weiss LM. Association of Epstein-Barr virus with undifferentiated gastric carcinomas with intense lymphoid infiltration. Lymphoepithelioma-like carcinoma. *Am J Pathol* 1991; 139: 469-474
- Gurtsevich VE, Novikova EV, Borisova Elu, Stepina VN, Iakovleva LS, Davydov MI, Klimenkov AA, Nered SN, Frank GA, Kozlovskii OM, Britvina VA, Petel'nikova ES, Petrovichev NN, Ruzabakiev RM, Tokunaga M, Zaridze DG. [Molecular biological and clinical-morphological studies of gastric tumors associated with Epstein-Barr virus]. *Vestn Ross Akad Med Nauk* 2000; (3): 27-31
- Sairenji T. Epstein-Barr virus (EBV) infection and gastric carcinoma: the approach through EBV infected epithelial cell lines. *Jpn J Infect Dis* 1999; 52: 110-112
- 万榕, 高美钦, 高凌云, 陈碧芬, 蔡乾坤. 胃癌组织中EBV编码的RNA原位杂交检测. *福建医科大学学报* 1998; 32: 148-150
- 朱冠保, 成骏, 张丽芳, 陈韶. 胃癌和EB病毒感染相关性研究. *中华胃肠外科杂志* 2001; 4: 215-216
- Matsunou H, Konishi F, Hori H, Ikeda T, Sasaki K, Hirose Y, Yamamichi N. Characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma with lymphoid stroma in Japan. *Cancer* 1996; 77: 1998-2004
- 殷智榕, 高冬玲, 徐晓丽, 郝志芳, 宋一民. 胃癌组织中EB病毒的检测. *广西医科大学学报* 2001; 18: 803-805
- Kaizaki Y, Hosokawa O, Sakurai S, Fukayama M. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma in the remnant stomach: de novo and metachronous gastric remnant carcinoma. *J Gastroenterol* 2005; 40: 570-577
- Martin DR, Marlowe RL, Ahearn JM. Determination of the role for CD21 during Epstein-Barr virus infection of B-lymphoblastoid cells. *J Virol* 1994; 68: 4716-4726
- 姚庆云, Rickinson AB, Epstein MA. 健康人口腔中EB病毒排出情况的研究. *病毒学报* 1985; 1: 1-6
- Fingerroth JD, Weis JJ, Tedder TF, Strominger JL, Biro PA, Fearon DT. Epstein-Barr virus receptor of human B lymphocytes is the C3d receptor CR2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984; 81: 4510-4514
- 甄永占, 周天戟. EB病毒致胃癌形成的分子学机制研究进展. *国外医学(微生物学分册)* 2004; 27: 11-13
- 李淑英, 高金兰, 夏庆安, 周天戟. EB病毒相关胃癌潜伏感染膜蛋白-1表达的研究. *华北煤炭医学院学报* 2006; 8: 435-436
- 唐运莲, 冬毕华, 高天舒, 刘芳, 刘小敏, 甘润良. 胃癌、胃淋巴瘤与EB病毒感染的相关性研究. *南华大学学报·医学版* 2009; 37: 658-661
- Dawson CW, George JH, Blake SM, Longnecker R, Young LS. The Epstein-Barr virus encoded latent membrane protein 2A augments signaling from latent membrane protein 1. *Virology* 2001; 289: 192-207
- Pang MF, Lin KW, Peh SC. The signaling pathways of Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein 2A (LMP2A) in latency and cancer. *Cell Mol Biol Lett* 2009; 14: 222-247
- Wiech T, Nikolopoulos E, Lassman S, Heidt T, Schöpflin A, Sarbia M, Werner M, Shimizu Y, Sakka E, Ooka T, zur Hausen A. Cyclin D1 expression is induced by viral BARF1 and is overexpressed in EBV-associated gastric cancer. *Virchows Arch* 2008; 452: 621-627
- Seto E, Yang L, Middeldorp J, Sheen TS, Chen JY, Fukayama M, Eizuru Y, Ooka T, Takada K. Epstein-Barr virus (EBV)-encoded BARF1 gene is expressed in nasopharyngeal carcinoma and EBV-associated gastric carcinoma tissues in the absence of lytic gene expression. *J Med Virol* 2005; 76: 82-88
- Fiorini S, Ooka T. Secretion of Epstein-Barr virus-encoded BARF1 oncoprotein from latently infected B cells. *Virol J* 2008; 5: 70
- 郭秀婵, 盛望, 张永利, 黄燕萍, TOoka, 曾毅. Epstein-Barr病毒BARF1基因协同TPA诱发猴肾上皮细胞恶性转化的研究. *中华实验和临床病毒学杂志* 2001; 15: 321-323
- Wang Q, Tsao SW, Ooka T, Nicholls JM, Cheung HW, Fu S, Wong YC, Wang X. Anti-apoptotic role of BARF1 in gastric cancer cells. *Cancer Lett* 2006; 238: 90-103
- Seto E, Ooka T, Middeldorp J, Takada K. Reconstitution of nasopharyngeal carcinoma-type EBV infection induces tumorigenicity. *Cancer Res* 2008; 68: 1030-1036
- Wei MX, Ooka T. A transforming function of the BARF1 gene encoded by Epstein-Barr virus. *EMBO J* 1989; 8: 2897-2903
- Sall A, Caserta S, Jolicœur P, Franqueville L, de Turenne-Tessier M, Ooka T. Mitogenic activity of Epstein-Barr virus-encoded BARF1 protein. *Oncogene* 2004; 23: 4938-4944
- Houali K, Wang X, Shimizu Y, Djennaoui D, Nich-

- olls J, Fiorini S, Bouguermouh A, Ooka T. A new diagnostic marker for secreted Epstein-Barr virus encoded LMP1 and BARF1 oncoproteins in the serum and saliva of patients with nasopharyngeal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 4993-5000
- 32 李友琼, 张雪怡, 曾健, 陈巧林, 李良菊, 成静, 訾瑞峰, 周天戟. EB病毒BARF1基因表达对胃癌细胞株SGC7910生物学行为的影响. *江苏大学学报(医学版)* 2009; 19: 214-219
- 33 曾健, 李友琼, 王文红, 杨莉, 訾瑞峰, 张雪怡, 周天戟. EB病毒BARF1蛋白诱导胃癌细胞 c-met和Bcl-2基因过表达. *江苏医药* 2010; 36: 913-917
- 34 何丹, 肖琳, 陈建宁, 梁琼, 邵春奎. EBV相关胃癌中Fas/FasL的表达及其与凋亡的关系. *癌症* 2010; 29: 304-309
- 35 肖琳, 何丹, 丁运刚, 冯智英, 邵春奎. 肿瘤浸润树突状细胞和T淋巴细胞在EBV相关胃癌中的肿瘤免疫作用. *中山大学学报(医学科学版)* 2010; 31: 253-257
- 36 Nishikawa J, Yanai H, Mizugaki Y, Takada K, Tada M, Okita K. Case report: hypoechoic submucosal nodules: a sign of Epstein-Barr virus-associated early gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 585-590
- 37 Ishihara S, Okada S, Wakiguchi H, Kurashige T, Hirai K, Kawa-Ha K. Clonal lymphoproliferation following chronic active Epstein-Barr virus infection and hypersensitivity to mosquito bites. *Am J Hematol* 1997; 54: 276-281
- 38 Andersson A, Vetter V, Kreutzer L, Bauer G. Avidities of IgG directed against viral capsid antigen or early antigen: useful markers for significant Epstein-Barr virus serology. *J Med Virol* 1994; 43: 238-244
- 39 Shinkura R, Yamamoto N, Koriyama C, Shinmura Y, Eizuru Y, Tokunaga M. Epstein-Barr virus-specific antibodies in Epstein-Barr virus-positive and -negative gastric carcinoma cases in Japan. *J Med Virol* 2000; 60: 411-416
- 40 唐运莲, 冬毕华, 甘润良, 曾庆彪, 蒋日成. 人胃癌及胃间质细胞肿瘤Epstein-Barr病毒的检测. *南华大学学报·医学版* 2002; 30: 11-18
- 41 魏滨, 谷淑燕, 李燕, 郭斐, 阮力. 表达EBV病毒主要膜蛋白gp350/220的非复制型重组痘苗病毒的构建. *病毒学报* 2001; 17: 29-33
- 42 高玉, 纪静, 朱伟, 王云, 罗兵. EB病毒潜伏期膜蛋白I LMP2A对胃癌细胞增殖的影响. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 108-113
- 43 朱伟严, 周玲, 王琦, 姚家伟, 曾毅. EB病毒潜伏膜蛋白2 DNA疫苗的构建及其初步免疫效果观察. *中华微生物学和免疫学杂志* 2002; 22: 185-190
- 44 左建民, 周玲, 王琦, 曾毅. 含EBV-LMP2基因重组腺病毒疫苗的构建及其诱导CTL应答的初步探讨. *中华微生物学和免疫学杂志* 2003; 23: 446-449
- 45 莫武宁. 鼻咽癌患者细胞免疫功能及Ad5F35-LMP2重组腺病毒疫苗的研究. *广西医科大学* 2007
- 46 杨松梅, 王湛, 周玲, 杜海军, 莫武宁, 曾毅. 携带EBV-LMP2基因的DNA疫苗、腺相关病毒疫苗和腺病毒疫苗免疫小鼠的特异性细胞免疫应答. *中国科学C辑: 生命科学* 2009; 39: 342-345

编辑 曹丽鸥 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》入选北京大学图书馆 2008年版《中文核心期刊要目总览》

本刊讯 《中文核心期刊要目总览》(2008年版)采用了被索量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、获国家奖或被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标, 选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达80余种, 统计文献量达32 400余万篇次(2003-2005年), 涉及期刊12 400余种. 本版还加大了专家评审力度, 5 500多位学科专家参加了核心期刊评审工作. 经过定量评价和定性评审, 从我国正在出版的中文期刊中评选出1 980余种核心期刊, 分属七大编73个学科类目. 《世界华人消化杂志》入选本版核心期刊库(见R5内科学类核心期刊表, 第66页). (编辑部主任: 李军亮 2010-01-08)