

# EB病毒与胃癌发生的研究进展

郭欢, 王涛, 苏海翔

## ■背景资料

近年来, 研究人员发现(Epstein-Barr, EB)病毒在胃癌的发生、发展过程中有着重要的作用. 据报道EB病毒相关胃癌(epstein-barr virus-associated gastric carcinoma, EB-VaGC)全球发病率从1.3%至20.1%不等, 估计全球每年发病80000例, 在EBV相关的恶性肿瘤中所占比例最大.

郭欢, 王涛, 苏海翔, 甘肃省医学科学研究院 甘肃省兰州市 730000

郭欢, 主要从事细胞生物学的相关研究.

作者贡献分布: 郭欢完成论文写作; 王涛负责文献的查找; 苏海翔负责审校.

通讯作者: 苏海翔, 研究员, 730000, 甘肃省兰州市小西湖东街2号, 甘肃省医学科学研究院. haixiang01@yahoo.com

收稿日期: 2013-04-07 修回日期: 2013-04-29

接受日期: 2013-05-12 在线出版日期: 2013-06-18

## Epstein-Barr virus and gastric cancer

Huan Guo, Tao Wang, Hai-Xiang Su

Huan Guo, Tao Wang, Hai-Xiang Su, Gansu Provincial Academic Institute for Medical Research, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Correspondence to: Hai-Xiang Su, Researcher, Gansu Provincial Academic Institute for Medical Research, 2 Xiaoxihu East Street, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. haixiang01@yahoo.com

Received: 2013-04-07 Revised: 2013-04-29

Accepted: 2013-05-12 Published online: 2013-06-18

## Abstract

Gastric cancer ranks second among malignancies in terms of global incidence. Epstein-Barr virus (EBV)-associated gastric carcinoma (EBVaGC) is a recently recognized entity, which is defined by the presence of EBV in gastric carcinoma cells. EBVaGC represents about 10% of gastric carcinoma cases worldwide. It is estimated that there are over 80000 new EBVaGC cases in the world annually. EBVaGC shows some distinct clinical and pathological characteristics. The observation that EBV-encoded small RNA is expressed in cancer cells but not in surrounding normal epithelial cells strongly suggests that EBV plays an etiological role in gastric carcinogenesis. In this review, we discuss the relationship between EBV and gastric carcinogenesis.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

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

Guo H, Wang T, Su HX. Epstein-Barr virus and gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(17): 1616-1622

URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1616.asp>

DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i17.1616>

## 摘要

全球恶性肿瘤发病率中胃癌居第2位, 近年来的研究不断证实Epstein-Barr(EB)病毒存在于胃癌细胞中, EB病毒相关胃癌(Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma, EBVaGC)逐渐被人们所了解和认知. 全球胃癌患者中平均有7.5%是EBVaGC, 预计每年有80000新增EBVaGC患者. EBVaGC具有自己独特的临床病理学特性, EB病毒编码的小RNA在肿瘤细胞中表达而不在正常上皮细胞中表达, 说明EB病毒在胃癌的发生中起着重要的作用. 本文对EB病毒及EBVaGC做一综述.

© 2013版权归Baishideng所有.

关键词: Epstein-Barr病毒; 胃癌; Epstein-Barr病毒相关胃癌

**核心提示:** 目前Epstein-Barr(EB)病毒相关胃癌(Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma, EBVaGC)确切的发生、发展机制仍不清楚. EB病毒的感染引起基因启动子甲基化, 基因功能异常, 细胞的抗凋亡作用以及胃局部微环境的改变可能在其中发挥了重要的作用. 明确各种影响因素在其中的作用, 进而探索EBVaGC早期诊断及基因治疗的新方法, 是目前及今后相当长时间内的研究热点和重点.

郭欢, 王涛, 苏海翔. EB病毒与胃癌发生的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21(17): 1616-1622 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1616.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i17.1616>

## 0 引言

全球恶性肿瘤发病率中胃癌居第2位<sup>[1]</sup>, 在我国恶性肿瘤中胃癌发病率和死亡率排名第3位<sup>[2]</sup>. 过去20年, 有关胃癌的分子致病机制研究等取得了很大进展. 2005年, Marshall等<sup>[3]</sup>因发现幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)与胃癌的关

## ■同行评议者

杜雅菊, 教授, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科; 傅春彬, 主任医师, 吉化集团公司总医院一院消化内科

系荣获诺贝尔医学奖. 近年来, 研究人员也发现 Epstein-Barr(EB)病毒在胃癌的发生、发展过程中有着重要的作用.

## 1 EB病毒

1964年Epstein、Barr和Achong在BurKitt淋巴瘤细胞系观察到病毒颗粒, 命名为Epstein-Barr病毒<sup>[4]</sup>. EB病毒为人类疱疹病毒IV型(human herpes virus 4, HHV-4)病毒, 是一种嗜淋巴细胞病毒, 属双链DNA致癌病毒, 双链约长172282 bp. EB病毒基因组编码至少60种病毒蛋白. 1990年Burke等<sup>[5]</sup>首次报告了EB病毒与胃癌发生相关. 之后, 众多学者运用PCR<sup>[6]</sup>、DNA原位杂交技术(DNA-ISH)<sup>[7]</sup>、EB病毒编码RNA的原位杂交技术<sup>[8]</sup>(epstein-bar virus-encoded RNA in situ hybridization, EBER-ISH)等高敏感技术相继在淋巴上皮瘤样胃癌和其他类型胃癌细胞中检测出了EB病毒. EB病毒潜伏感染时RNA转录产生EB病毒编码的RNA(EBV-encoded RNA, EBER)EBER1和EBER2两类非翻译RNA, 此类RNA转录产量最多, 结构稳定, 不易被核酸酶降解, 因此, EBER-ISH是目前诊断EBVAGC中最可靠的技术手段<sup>[8]</sup>.

EB病毒感染靶细胞有3种形式: 潜伏感染, 裂解性感染和缺损性感染. 感染后的靶细胞, 可在EB病毒作用下向永生细胞转化. EB病毒核抗原(epstein-barr virus nuclear antigen, EBNA)基因家族、潜伏期膜蛋白(latent membrane protein, LMP)、主导蛋白(leading protein, LP)基因、终末蛋白(terminal protein, TP)基因是与EB病毒潜伏和靶细胞转化密切相关的重要基因. 大多数EB病毒感染者的病毒均处于潜伏感染状态, 被感染细胞中的病毒并不进行繁殖与复制, 当机体免疫防御功能降低时, 导致病毒繁殖表达. 通过基因体外重组, 已确定EB病毒的EBNA2、LMP1能使B淋巴细胞转化形成永生细胞系, 这可能就是EB病毒的癌源性所在<sup>[9]</sup>.

## 2 与EB病毒相关的胃癌流行病学

1993年, Tokunaga等<sup>[10]</sup>定义了EBVaGC, 即在EB病毒感染的胃癌细胞内, EB病毒转录EBER1或EBER2 mRNA为阳性, 则称此类胃癌为EBVaGC, 其余为非EB病毒相关胃癌(non-Epstein-Barr Virus associated gastric carcinoma, non-EBVaGC). 全球EBVaGC的发生存在不平衡性, 有较为独特的流行病学趋势, 且影响因素较多.

EB病毒广泛分布于世界各地, 高于95%的健康成人携带该病毒. EBVaGC是一种临床病理及分子分型不同的胃癌, 报告的相关发病率从1.3%至20.1%不等, 估计全球每年发病80000例, 在EBV相关的恶性肿瘤中所占比例最大<sup>[11-13]</sup>.

Li等<sup>[14]</sup>对包括美国、巴西、中国、伊朗、日本、哈萨克斯坦、马来西亚、韩国、墨西哥, 以及荷兰等10个国家的22篇论文中5475例病例进行Meta分析发现, EBVaGC患者411例, 平均发病率占胃癌患者的7.5%, 其中亚洲6.1%, 美洲9.4%, 欧洲9.1%. 拉丁美洲国家EBVaGC发病率分别为: 巴西11.3%<sup>[15]</sup>, 哥伦比亚13%<sup>[16]</sup>, 智利16.8%<sup>[17]</sup>, 墨西哥7.3%<sup>[18]</sup>. 虽然检测到50岁以上的墨西哥人都有EB病毒感染, 但与其他拉美地区人群相比, 墨西哥EBVaGC发生率报道最低, 提示种族也是影响EBVaGC发生的因素之一.

环境因素与EBVaGC有一定关系<sup>[18]</sup>, 生活在夏威夷的日裔人群患EBVaGC概率为10%, 患病率要明显高于日本当地人群(7%)<sup>[19]</sup>. 饮食习惯对EBVaGC的发生发展也有一定影响<sup>[20,21]</sup>, 如高盐饮食. 化学损伤胃黏膜易诱发EBVaGC, 但饮酒导致non-EBVaGC可能性大于EBVaGC<sup>[22]</sup>. EBVaGC的发生发展与吸烟关系不大<sup>[18]</sup>. 遗传学差异与EBVaGC的发生也存在一定关系, 有研究显示HLA-DR11限制性CTL(细胞毒性T淋巴细胞, cytotoxic T lymphocyte, CTL)与EBVaGC相关, 缺失DR11以及高频重复的DR3可以作为筛查EBVaGC高风险人群的遗传学标志<sup>[23]</sup>. 也有报道微卫星多态性检测EBVaGC中APC、TP53、DPC4/SMAD4等位基因缺失低于non-EBVaGC<sup>[23]</sup>.

性别和年龄因素可能也是影响EBVaGC不同组织型差异的因素<sup>[24]</sup>, 男性EBVaGC发生率明显高于女性, Meta分析表明, 年轻男性更易患EBVaGC, 且为非胃窦组织弥散型胃癌<sup>[25]</sup>. 但墨西哥报道EBVaGC发生率男女性别比例无显著性差异<sup>[18,26]</sup>. 身体健康因素也会影响到EBVaGC的发生, 如恶性贫血性胃癌患者和非恶性贫血性胃癌患者相比, 前者(14.6%)EBVaGC比例大于后者(7.6%)<sup>[27]</sup>.

## 3 与EB病毒相关的胃癌分子病理学

在病理组织学上, EBVaGC好发于贲门和胃体部, 而胃窦部发生较少, 这与non-EBVaGC好发于胃窦部有明显差别<sup>[26]</sup>.

EB病毒感染使肿瘤相关基因表达异常, 微

### ■相关报道

Ryan等用反转录PCR证明EBVaGC中多种基因高甲基化, 严重影响了包括细胞周期调节(IGFBP3、CDK-N2A、CCND1、HSP70、ID2、ID4), DNA损伤修复(BRCA1、TFF1), 细胞黏附(ICAM1), 炎症反应(COX2), 血管生成(HIF1- $\alpha$ )的相关细胞因子等的异常表达.

### ■同行评价

本文提出EB病毒感染与EBVaGC的发生密切相关的论断,在检测方法上提出EB病毒潜伏感染时RNA转录产生EBER1和EBER2两类非翻译RNA,EBER原位杂交是目前诊断EBVaGC中最可靠的技术手段,此观点较为新颖,具有一定的研究价值。

环境改变,乃至胃黏膜上皮细胞获得永生细胞周期和无限增殖能力。日本胃癌研究协会将EBVaGC分为小肠型和弥漫型,其中弥漫型多于小肠型。组织学上常见中分化管状腺癌、低分化或未分化实体腺癌。癌组织细胞有明显异型性,并伴随病理核分裂象。免疫组织化学显示人胃黏液蛋白(human gastric mucin, HGM)、蛋白黏液素Muc2和普通急性淋巴细胞性白血病抗原CD10为阳性,上皮性标记低分子量角蛋白CK7、CK18、CK19常为弱阳性。EBVaGC中分离得到肿瘤浸润性淋巴细胞(tumour infiltrating lymphocytes, TILs),其免疫型主要是HLA I类分子限制性CD8(+)CTL(CTL)<sup>[28]</sup>。

## 4 与EBVaGC机制的研究

EB病毒感染后,EB病毒编码的RNA直接激活生长因子类基因表达,被激活的胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor-1, IGF-1)通过自分泌的方式促使肿瘤细胞的生长<sup>[29]</sup>。

EBVaGC中多种肿瘤相关基因的启动子高甲基化,高甲基化下调肿瘤相关基因的表达,导致细胞因子等表达下调,可能与EBVaGC的发生发展相关。运用低密度微阵列法研究代表15个不同肿瘤相关信号转导途径的96个基因,EB病毒感染后一半基因被甲基化<sup>[30]</sup>。反转录PCR证明多种基因高甲基化<sup>[30]</sup>严重影响包括细胞周期调节(IGFBP3、CDKN2A、CCND1、HSP70、ID2、ID4),DNA损伤修复(BRCA1、TFF1),细胞黏附(ICAM1),炎症反应(COX2),血管生成(HIF1- $\alpha$ )的相关细胞因子等的异常表达。EBVaGC或non-EBVaGC的发生可能还与p16、p14和APC启动子甲基化相关<sup>[31]</sup>。Hino等<sup>[32]</sup>的一项研究发现43%的EB病毒阳性胃癌PTEN表达缺失,显著高于阴性者(10%),而PTEN基因启动子甲基化亦多见于EB病毒阳性的胃癌,并进一步证实EB病毒可通过其潜伏膜蛋白2A激活DNA甲基转移酶1,进而引起PTEN启动子甲基化。EBVaGC中E-钙黏素基因启动子序列异常高甲基化<sup>[33]</sup>,GSTP1启动子区域出现CpG甲基化等也都被学者们认为是EBVaGC发生的可能机制<sup>[34]</sup>。部分基因去甲基化后细胞因子表达趋于正常,这为EB病毒-相关肿瘤的治疗提供了新思路<sup>[24]</sup>。

基因功能异常可能也是EBVaGC发生的可能机制。EB病毒感染可能通过引起抑癌基因脆性组氨酸三联体基因(fragile histidine triad, FHIT)基因异常,其产物Fhit蛋白的缺失,导致胃

黏膜上皮细胞癌变<sup>[35]</sup>。EBVaGC组织中抑癌基因p53基因蛋白表达明显低于non-EBVaGC<sup>[36]</sup>,提示p53基因异常与EBVaGC可能相关。临床病理学研究证明细胞周期调节因子、Wnt途径、NF- $\beta$ B途径中缺失p21、大肠腺瘤样息肉基因(adenomatous polyposis coli, APC)可能与EBVaGC致癌作用相关<sup>[23,37]</sup>。

EB病毒感染引起EBVaGC的另一个重要机制是抑制细胞凋亡,EBNA1可以抑制DNA损伤修复以及促进细胞存活,通过调节凋亡相关癌基因和抑癌基因引发胃癌<sup>[38]</sup>。

Seo通过构建EB病毒潜伏期膜蛋白2A(LMP2A)表达载体研究EB病毒相关基因与胃癌发生的相关性,首先将LMP2A表达载体稳定转染入EB病毒阴性的胃癌细胞系AGS中,构建成稳定表达LMP2A的AGS-LMP2A细胞。用细胞集落实验检测转染前后细胞系的生长状态并无明显变化,证明当只有EB病毒相关基因LMP2A表达时对于EBVaGC肿瘤形成没有明显作用<sup>[39]</sup>,推测除LMP2A表达外,EBVaGC肿瘤发生可能还依赖于其他基因的协同作用。

Ueo等<sup>[40]</sup>报道2例贲门部伴发弥漫性大B细胞淋巴瘤和骨盆弥漫性大B细胞淋巴瘤接受化疗后伴发滤泡性淋巴瘤胃癌病例,两例胃癌细胞EBER(+),而周围非瘤性黏膜组织EBER(-),推测EB病毒使胃淋巴瘤周围局部免疫功能受到抑制,导致胃局部微环境改变。在EBVaGC细胞中,FasL的高表达能降低肿瘤浸润性淋巴细胞凋亡率,这可能是EBVaGC细胞逃离宿主免疫监视的原因<sup>[41]</sup>。残胃癌中EBVaGC发生率大于未经手术切除的原始胃癌的EBVaGC发生率,这可能是由于胃黏膜损伤导致残胃局部微环境改变,提示EBVaGC的发生发展与胃局部微环境相关<sup>[42]</sup>。

## 5 EB病毒与肿瘤细胞的化疗作用

虽然EB病毒与1.3%-20.1%的胃癌有关,但目前对EB病毒感染造成的肿瘤细胞对化疗药物的抗药性了解还不够深入。感染EB病毒的胃癌细胞可以通过调节凋亡相关基因及细胞存活相关基因的表达造成肿瘤细胞对化疗的抵抗。

细胞增殖实验、细胞周期分析、激活caspase的Western实验证明EB病毒阳性胃癌细胞系(AGS-EBV)能够抗多西他赛(docetaxel)的治疗<sup>[43]</sup>。同样,EB病毒阳性胃癌细胞系AGS-EBV对5氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)的敏感性低于EB病毒阴性的AGS。AGS-EBV细胞中5-FU诱导的EB病毒裂



解基因*BZLF1*、*BRLF1*、*BMRF1*和*BHRF1*的表达以及5-FU激活的凋亡相关因子Caspase 3和聚ADP-核苷酸聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)都低于AGS细胞,提示感染EB病毒的胃癌细胞能够通过调节凋亡相关基因对化疗药物产生抵抗<sup>[44]</sup>。

据报道感染EB病毒的细胞中病毒潜伏性膜蛋白2A(LMP2A)可激活磷脂酰肌醇3激酶/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(PI3K)/AKT途径,从而激活细胞存活信号通路并促发肿瘤的抗药性<sup>[45]</sup>。用磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)抑制剂LY294002和5-FU共同治疗EB病毒阳性胃癌细胞SNU-719,MTT检测细胞存活率降低,Western blot检测线粒体相关凋亡因子的表达增高、磷酸化蛋白激酶B(phosphor-protein kinase b, p-AKT)活性降低,说明LY294002增强了5-FU的细胞毒性作用,可以改善EBVaGC细胞的耐药性,诱导线粒体依赖性凋亡<sup>[46]</sup>,感染EB病毒的胃癌细胞能够通过调节细胞存活相关基因产生抗化疗作用。

## 6 EB病毒与胃癌发生发展的研究中存在的问题

显然,EB病毒可能参与了胃癌的发生发展过程。但是,目前人类对EB病毒的生理特性以及致癌机理的了解还很有限。

关于EBVaGC与EB病毒的病原性联系,普遍存在两种观点,一种观点认为EB病毒感染发生在癌变之前,并且在肿瘤的形成中起一定作用,另一种观点认为EB病毒感染发生在癌变之后。支持第一种观点的占多数,持这一观点的人认为,即使表面看来貌似“正常”的胃黏膜亦可能存在EB病毒感染。EBVaGC大部分癌细胞均被EB病毒感染,说明EB病毒在胃癌发生发展中起重要作用,但EB病毒感染的胃黏膜不一定都发生肿瘤,可能存在着其他协同因素<sup>[24]</sup>。在协同因素中研究较为深入的是:*H. pylori*。

*H. pylori*感染在EB病毒致胃癌的发生发展过程中具有协同作用,有研究表明*H. pylori*感染后的胃黏膜往往进一步感染EB病毒并最终导致EBVaGC。在2011年的一篇文献中<sup>[47]</sup>,用常规PCR和Q-PCR技术对胃癌、溃疡性胃炎和非溃疡性消化不良患者胃黏膜活检组织样本进行分析,证明胃癌和溃疡性胃炎患者同时感染*H. pylori*和EB病毒的感染率远远高于非溃疡性消化不良患者,说明EB病毒和HP感染与胃黏膜疾病的程度和进展有一定关系。接着,用Q-PCR实验检测*H. pylori*阳性的胃癌、溃疡性胃炎和非溃

疡性消化不良患者胃黏膜活检组织样本中EB病毒DNA的复制量,发现胃癌和溃疡性胃炎患者胃黏膜活检组织中EB病毒DNA的复制量高于非溃疡性消化不良患者。说明EB病毒可能加速了与*H. pylori*相关的胃癌的发生与发展。但是,进一步的资料分析表明,*H. pylori*阳性的EBVaGC患者和*H. pylori*阴性的EBVaGC患者胃黏膜活检组织中EB病毒DNA的复制量并没有统计学差别<sup>[47]</sup>,不能说明*H. pylori*的感染和EB病毒相关的胃癌之间的关系。所以,目前还不能回答是*H. pylori*加强了EB病毒的致癌作用还是EB病毒加强了*H. pylori*的致癌作用的问题。

EB病毒感染与EBVaGC的发生密切相关。EB病毒相关抗体的检测已作为鼻咽癌辅助诊断及流行病学调查的指标,但是人们对胃癌的EB病毒相关抗体的检测研究较少,袁青等<sup>[48]</sup>用多参数综合预测的方法预测了EB病毒的B细胞表位为制备高效的鼻咽癌血清学诊断试剂和表位疫苗奠定了理论基础,也为EBVaGC血清学诊断试剂和表位疫苗提供了理论基础。但是目前对于B细胞表位预测的结果缺少标准的评估方法,预测的准确性一般在40%<sup>[49]</sup>左右,因此对EB病毒的B细胞表位进行初步筛选后,最终还要合成肽段以免疫学实验进一步鉴定。

## 7 结论

EB病毒潜伏感染时RNA转录产生EBER1和EBER2两类非翻译RNA,由于此类RNA转录产量多,结构稳定,不易被核酸酶降解,因此,EBER原位杂交是目前诊断EBVaGC中最可靠的技术手段。EB病毒编码的小RNA1和小RNA2(*EBER1*和*EBER2*)基因被认为是保守的,属type 1(B95-8)和type 2(AG876 or P3HR-1)EB病毒家族。但由于对EBER多态性和EBVaGC关系缺乏深入的了解,针对变体的抗体缺乏可能也是造成在EBVaGC诊断中假阴性结果的重要原因之一。有关EBER多态性与EBVaGC的相关性研究应该引起更多的关注。

曾有研究证实EBVaGC胃癌预后效果要比non-EBVaGC预后效果好,但是近期Song等<sup>[50]</sup>对韩国胃癌患者存活率研究报告中指出,经过系列研究证明,与其他胃癌患者相比EBVaGC胃癌患者存活率并没有显著优势。Lee等<sup>[13]</sup>用Meta分析法,对7项相关研究进行分析,认为EB病毒阳性与临床分期、肿瘤侵犯的深度、淋巴转移等临床病理学预后指标之间没有关系。Camargo等<sup>[25]</sup>

认为可能是由于研究过程中样本数有限或者某些其他原因导致部分研究人员持有EBVaGC胃癌预后效果要比non-EBVaGC预后效果好这一观点。

EBVaGC的发生机制仍然是个未解之谜。随着基因工程学技术的发展, 要求我们不断探索、深入了解EB病毒的特性、EB病毒与胃癌的关系, 从EB病毒本身着手, 寻找治疗胃癌的新方法和新思路。

## 8 参考文献

- Parkin DM. International variation. *Oncogene* 2004; 23: 6329-6340 [PMID: 15322508 DOI: 10.1038/sj.onc.12077261207726]
- Yang L. Incidence and mortality of gastric cancer in China. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 17-20 [PMID: 16440411]
- Marshall BJ, Windsor HM. The relation of Helicobacter pylori to gastric adenocarcinoma and lymphoma: pathophysiology, epidemiology, screening, clinical presentation, treatment, and prevention. *Med Clin North Am* 2005; 89: 313-344, viii [PMID: 15656929 DOI: 10.1016/j.mcna.2004.09.001]
- Epstein MA, Barr YM, Achong BG. A second virus-carrying tissue culture strain (eb2) of lymphoblasts from burkitt's lymphoma. *Pathol Biol (Paris)* 1964; 12: 1233-1234 [PMID: 14255814]
- 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 [PMID: 2163534]
- Herbst H, Niedobitek G, Kneba M, Hummel M, Finn T, Anagnostopoulos I, Bergholz M, Krieger G, Stein H. High incidence of Epstein-Barr virus genomes in Hodgkin's disease. *Am J Pathol* 1990; 137: 13-18 [PMID: 2164775]
- Libetta CM, Pringle JH, Angel CA, Craft AW, Malcolm AJ, Lauder I. Demonstration of Epstein-Barr viral DNA in formalin-fixed, paraffin-embedded samples of Hodgkin's disease. *J Pathol* 1990; 161: 255-260 [PMID: 2167963 DOI: 10.1002/path.1711610313]
- Hamilton-Dutoit SJ, Pallesen G. Detection of Epstein-Barr virus small RNAs in routine paraffin sections using non-isotopic RNA/RNA in situ hybridization. *Histopathology* 1994; 25: 101-111 [PMID: 7982672]
- Zhang L, Liu H, Liu T, Cheng S. [Transformation of human bronchial epithelium by EB virus gene LMP1 and EBNA2]. *Zhonghua Binglixue Zazhi* 1999; 28: 277-280 [PMID: 11869538]
- Tokunaga M, Land CE, Uemura Y, Tokudome T, Tanaka S, Sato E. Epstein-Barr virus in gastric carcinoma. *Am J Pathol* 1993; 143: 1250-1254 [PMID: 8238241]
- Fukayama M. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. *Pathol Int* 2010; 60: 337-350 [PMID: 20518883 DOI: 10.1111/j.1440-1827.2010.02533.x]
- van Beek J, zur Hausen A, Klein Kranenbarg E, van de Velde CJ, Middeldorp JM, van den Brule AJ, Meijer CJ, Bloemena E. EBV-positive gastric adenocarcinomas: a distinct clinicopathologic entity with a low frequency of lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2004; 22: 664-670 [PMID: 14966089 DOI: 10.1200/JCO.2004.08.061]
- Lee JH, Kim SH, Han SH, An JS, Lee ES, Kim YS. Clinicopathological and molecular characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 354-365 [PMID: 19335785 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05775.x]
- Li S, Du H, Wang Z, Zhou L, Zhao X, Zeng Y. Meta-analysis of the relationship between Epstein-Barr virus infection and clinicopathological features of patients with gastric carcinoma. *Sci China Life Sci* 2010; 53: 524-530 [PMID: 20596921 DOI: 10.1007/s11427-010-0082-8]
- Lopes LF, Bacchi MM, Elgui-de-Oliveira D, Zanati SG, Alvarenga M, Bacchi CE. Epstein-Barr virus infection and gastric carcinoma in São Paulo State, Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37: 1707-1712 [PMID: 15517087 DOI: S0100-879X2004001100016]
- Carrascal E, Koriyama C, Akiba S, Tamayo O, Itoh T, Eizuru Y, Garcia F, Sera M, Carrasquilla G, Piazuolo MB, Florez L, Bravo JC. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma in Cali, Colombia. *Oncol Rep* 2003; 10: 1059-1062 [PMID: 12792770]
- Corvalan A, Koriyama C, Akiba S, Eizuru Y, Backhouse C, Palma M, Argandoña J, Tokunaga M. Epstein-Barr virus in gastric carcinoma is associated with location in the cardia and with a diffuse histology: a study in one area of Chile. *Int J Cancer* 2001; 94: 527-530 [PMID: 11745439 DOI: 10.1002/ijc.1510]
- Herrera-Goepfert R, Akiba S, Koriyama C, Ding S, Reyes E, Itoh T, Minakami Y, Eizuru Y. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: Evidence of age-dependence among a Mexican population. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6096-6103 [PMID: 16273633]
- Shibata D, Hawes D, Stemmermann GN, Weiss LM. Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2: 213-217 [PMID: 8391356]
- Alipov G, Nakayama T, Nakashima M, Wen CY, Niino D, Kondo H, Pruglo Y, Sekine I. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma in Kazakhstan. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 27-30 [PMID: 15609391]
- Koriyama C, Akiba S, Minakami Y, Eizuru Y. Environmental factors related to Epstein-Barr virus-associated gastric cancer in Japan. *J Exp Clin Cancer Res* 2005; 24: 547-553 [PMID: 16471317]
- Kim RH, Chang MS, Kim HJ, Song KS, Kim YS, Choi BY, Kim WH. Medical history and lifestyle factors contributing to Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma and conventional gastric carcinoma in Korea. *Anticancer Res* 2010; 30: 2469-2475 [PMID: 20651410]
- van Rees BP, Caspers E, zur Hausen A, van den Brule A, Drillenburger P, Weterman MA, Offerhaus GJ. Different pattern of allelic loss in Epstein-Barr virus-positive gastric cancer with emphasis on the p53 tumor suppressor pathway. *Am J Pathol* 2002; 161: 1207-1213 [PMID: 12368194 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64397-0]
- Truong CD, Feng W, Li W, Khoury T, Li Q, Alrawi S, Yu Y, Xie K, Yao J, Tan D. Characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: a study of 235 cases at a comprehensive cancer center in U.S.A. *J Exp Clin Cancer Res* 2009; 28: 14 [PMID: 19192297]

- DOI: 10.1186/1756-9966-28-14]
- 25 Camargo MC, Murphy G, Koriyama C, Pfeiffer RM, Kim WH, Herrera-Goepfert R, Corvalan AH, Carrascal E, Abdiral A, Anwar M, Hao Z, Kattoor J, Yoshiwara-Wakabayashi E, Eizuru Y, Rabkin CS, Akiba S. Determinants of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer: an international pooled analysis. *Br J Cancer* 2011; 105: 38-43 [PMID: 21654677 DOI: 10.1038/bjc.2011.215]
  - 26 Takahashi K, Otani Y, Ogawa N, Yasumoto A, Takeda A, Miyazawa M, Shinozuka N, Koyama I, Arai S, Ota S, Ban S. [A case of Epstein-Barr virus (EBV) associated remnant gastric carcinoma arising 7 years after distal gastrectomy for EBV associated gastric carcinoma]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2007; 104: 1728-1732 [PMID: 18057849 DOI: 10.11405/nisshoshi/104.1728]
  - 27 Boysen T, Friborg J, Stribolt K, Hamilton-Dutoit S, Goertz S, Wohlfahrt J, Melbye M. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma among patients with pernicious anemia. *Int J Cancer* 2011; 129: 2756-2760 [PMID: 21225628 DOI: 10.1002/ijc.25925]
  - 28 Kuzushima K, Nakamura S, Nakamura T, Yamamura Y, Yokoyama N, Fujita M, Kiyono T, Tsurumi T. Increased frequency of antigen-specific CD8(+) cytotoxic T lymphocytes infiltrating an Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *J Clin Invest* 1999; 104: 163-171 [PMID: 10411545 DOI: 10.1172/JCI6062]
  - 29 Iwakiri D, Eizuru Y, Tokunaga M, Takada K. Auto-crane growth of Epstein-Barr virus-positive gastric carcinoma cells mediated by an Epstein-Barr virus-encoded small RNA. *Cancer Res* 2003; 63: 7062-7067 [PMID: 14612496]
  - 30 Ryan JL, Jones RJ, Kenney SC, Rivenbark AG, Tang W, Knight ER, Coleman WB, Gulley ML. Epstein-Barr virus-specific methylation of human genes in gastric cancer cells. *Infect Agent Cancer* 2010; 5: 27 [PMID: 21194482 DOI: 10.1186/1750-9378-5-27]
  - 31 Geddert H, zur Hausen A, Gabbert HE, Sarbia M. EBV-infection in cardiac and non-cardiac gastric adenocarcinomas is associated with promoter methylation of p16, p14 and APC, but not hMLH1. *Cell Oncol (Dordr)* 2011; 34: 209-214 [PMID: 21538028 DOI: 10.1007/s13402-011-0028-6]
  - 32 Hino R, Uozaki H, Murakami N, Ushiku T, Shinozaki A, Ishikawa S, Morikawa T, Nakaya T, Sakatani T, Takada K, Fukayama M. Activation of DNA methyltransferase 1 by EBV latent membrane protein 2A leads to promoter hypermethylation of PTEN gene in gastric carcinoma. *Cancer Res* 2009; 69: 2766-2774 [PMID: 19339266 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3070]
  - 33 Etoh T, Kanai Y, Ushijima S, Nakagawa T, Nakaniishi Y, Sasako M, Kitano S, Hirohashi S. Increased DNA methyltransferase 1 (DNMT1) protein expression correlates significantly with poorer tumor differentiation and frequent DNA hypermethylation of multiple CpG islands in gastric cancers. *Am J Pathol* 2004; 164: 689-699 [PMID: 14742272 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63156-2]
  - 34 Kim J, Lee HS, Bae SI, Lee YM, Kim WH. Silencing and CpG island methylation of GSTP1 is rare in ordinary gastric carcinomas but common in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas. *Anticancer Res* 2005; 25: 4013-4019 [PMID: 16309193]
  - 35 Xiao YP, Han CB, Mao XY, Li JY, Xu L, Ren CS, Xin Y. Relationship between abnormality of FHIT gene and EBV infection in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3212-3216 [PMID: 15929169]
  - 36 Qian J, Li DQ, Zhong F, Li ZX, Lu LC. [Significance of the expression of P53 protein and P21WAF1 protein in the gastric carcinoma tissues associated with Epstein-Barr virus (EBV) infections]. *Zhonghua Shiyao He Linchuang Bingduxue Zazhi* 2006; 20: 1-3 [PMID: 16642206]
  - 37 Kim B, Byun SJ, Kim YA, Kim JE, Lee BL, Kim WH, Chang MS. Cell cycle regulators, APC/beta-catenin, NF-kappaB and Epstein-Barr virus in gastric carcinomas. *Pathology* 2010; 42: 58-65 [PMID: 20025482 DOI: 10.3109/00313020903356392]
  - 38 Sivachandran N, Dawson CW, Young LS, Liu FF, Middeldorp J, Frappier L. Contributions of the Epstein-Barr virus EBNA1 protein to gastric carcinoma. *J Virol* 2012; 86: 60-68 [PMID: 22013060 DOI: 10.1128/JVI.05623-11]
  - 39 Seo JS, Jun SM, Kwon SW, Oh IH, Kim TG, Lee SK. Establishment and characterization of gastric carcinoma cell clones expressing LMP2A of Epstein-Barr virus. *Int J Mol Med* 2010; 25: 11-16 [PMID: 19956896]
  - 40 Ueo T, Kashima K, Daa T, Kondo Y, Yokoyama S. Coexistence of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma with malignant lymphoma: report of two cases. *Virchows Arch* 2006; 449: 215-219 [PMID: 16609909 DOI: 10.1007/s00428-006-0193-6]
  - 41 He D, Xiao L, Chen JN, Liang Q, Shao CK. Correlation of Fas/FasL expression to cell apoptosis in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Chin J Cancer* 2010; 29: 283-287 [PMID: 20193111]
  - 42 Chen JN, Jiang Y, Li HG, Ding YG, Fan XJ, Xiao L, Han J, Du H, Shao CK. Epstein-Barr virus genome polymorphisms of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma in gastric remnant carcinoma in Guangzhou, southern China, an endemic area of nasopharyngeal carcinoma. *Virus Res* 2011; 160: 191-199 [PMID: 21723347 DOI: 10.1016/j.virusres.2011.06.011]
  - 43 Shin HJ, Kim do N, Lee SK. Association between Epstein-Barr virus infection and chemoresistance to docetaxel in gastric carcinoma. *Mol Cells* 2011; 32: 173-179 [PMID: 21626300 DOI: 10.1007/s10059-011-0066-y]
  - 44 Seo JS, Kim TG, Hong YS, Chen JY, Lee SK. Contribution of Epstein-Barr virus infection to chemoresistance of gastric carcinoma cells to 5-fluorouracil. *Arch Pharm Res* 2011; 34: 635-643 [PMID: 21544729 DOI: 10.1007/s12272-011-0414-7]
  - 45 Portis T, Longnecker R. Epstein-Barr virus (EBV) LMP2A mediates B-lymphocyte survival through constitutive activation of the Ras/PI3K/Akt pathway. *Oncogene* 2004; 23: 8619-8628 [PMID: 15361852 DOI: 10.1038/sj.onc.1207905]
  - 46 Shin JY, Kim JO, Lee SK, Chae HS, Kang JH. LY294002 may overcome 5-FU resistance via down-regulation of activated p-AKT in Epstein-Barr virus-positive gastric cancer cells. *BMC Cancer* 2010; 10: 425 [PMID: 20704765 DOI: 10.1186/1471-2407-10-425]
  - 47 Shukla SK, Prasad KN, Tripathi A, Singh A, Saxena A, Ghoshal UC, Krishnani N, Husain N. Epstein-Barr virus DNA load and its association with Helicobacter pylori infection in gastroduodenal diseases. *Braz J Infect Dis* 2005; 15: 583-590 [PMID:

- 22218519 DOI: 10.1016/S1413-8670(11)70255-0]
- 48 袁青, 陈忠诚, 李朝霞, 陈馨. EB病毒LMP-1 BALF4及BARF1片段的B细胞表位预测. 中国卫生检验杂志 2012; 22: 1567-1570
- 49 Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 1988; 240: 1285-1293 [PMID: 3287615]
- 50 Song HJ, Srivastava A, Lee J, Kim YS, Kim KM, Kang W, Kim M, Kim S, Park CK, Kim S. Host inflammatory response predicts survival of patients with Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Gastroenterology* 2010; 139: 84-92. e2 [PMID: 20398662 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.04.002]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》 (2011年版)

**本刊讯** 依据文献计量学的原理和方法, 经研究人员对相关文献的检索、计算和分析, 以及学科专家评审, 《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》2011年版(即第六版)核心期刊。

对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、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到60余种, 统计到的文献数量共计221177余万篇次, 涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审, 从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

《世界华人消化杂志》在编委、作者和读者的支持下, 期刊学术水平稳步提升, 编校质量稳定, 再次被北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》(2011年版)收录。在此, 向关心、支持《世界华人消化杂志》的编委、作者和读者, 表示衷心的感谢! (《世界华人消化杂志》编辑部)。