

EB 病毒 BART miRNAs 在胃癌中的作用机制研究进展

王巧祎¹, 王宁宁^{1,2}, 刘晴晴^{1,2}, 成军¹ (1. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇三医院检验科, 杭州 310013; 2. 蚌埠医学院检验医学院, 安徽蚌埠 233000)

摘要: EB 病毒 (*Epstein-Barr virus*, EBV) 是一种普遍存在的人类疱疹病毒, 与胃癌的发生发展密切相关。EBV 也是第一个被发现编码微小核糖核酸 (microRNAs, miRNAs) 的人类病毒, 编码 25 种 miRNA 前体, 最终被加工成 44 种成熟的 miRNA。BamHI-A 右向转录本 (BamHI-A region rightward transcript, BART) miRNA 包含其中的 40 种 miRNA, 由 BART 编码产生, 主要通过靶向宿主基因和自身病毒基因, 在胃癌的发生发展中发挥重要的调控作用。本文对 BART miRNAs 在胃癌发生发展中的作用机制进行总结, 为胃癌患者寻找潜在的治疗靶点提供新思路。

关键词: EB 病毒; 微小核糖核酸; BamHI-A 右向转录本; 胃癌

中图分类号: R735.2; R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2023) 05-199-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.05.038

Research Progress on the Mechanism of *Epstein-Barr Virus* BART miRNAs in Gastric Cancer

WANG Qiaoyi¹, WANG Ningning^{1,2}, LIU Qingqing^{1,2}, CHENG Jun¹

(1. Department of Clinical Laboratory, the 903rd Hospital of the People's Liberation Army, Hangzhou 310013, China; 2. School of Laboratory Medicine, Bengbu Medical College, Anhui Bengbu 233000, China)

Abstract: *Epstein-Barr virus* (EBV) is a universal human herpes virus, which is closely related to the occurrence and development of gastric cancer. EBV is also the first human virus found to encode microRNAs (miRNAs), encoding 25 miRNA precursors that are eventually processed into 44 mature miRNAs. BamHI-A region rightward transcript (BART) miRNA encoded by BART contains 40 miRNAs, which plays an important regulatory role in the occurrence and development of gastric cancer mainly by targeting host genes and its own viral genes. The purpose of this paper is to summarize the mechanism of BART miRNAs in the occurrence and development of gastric cancer, and to provide new ideas for seeking potential therapeutic targets for patients with gastric cancer.

Keywords: *Epstein-Barr virus*; miRNA; BamHI-A region rightward transcript; gastric cancer

EB 病毒 (*Epstein-Barr virus*, EBV) 又称人类疱疹病毒 4 型, 是一种 γ 疱疹病毒, 它感染了全世界 90% 以上的人口, 并建立了终身潜伏感染。EBV 是首个被证明与人类肿瘤发生有关的病毒, 尤其与胃癌、鼻咽癌 (nasopharyngeal carcinoma, NPC)、霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤和 NK/T 细胞淋巴瘤等恶性肿瘤的发生、发展密切相关^[1]。胃癌是全球第四大常见的癌症, 也是癌症相关死亡的第二大原因。其中 EBV 相关胃癌 (EBV-associated gastric carcinoma, EBVaGC) 约占所有胃癌病例的 10%, 具有独特的病理特征和分子特征^[2]。EBVaGC 多见于 EBV 潜伏感染 I 型和潜伏感染 II 型, 表达的病毒潜伏期基因有 EBV 核抗原 1 (EBV-encoded nuclear antigen 1, EBNA1)、表达 EBV 编码的 RNAs (EBV encoded RNAs, EBERs)、BARTs 编码的 miRNAs 和潜伏膜蛋白 2A (LMP2A)^[3]。

EBV 也是第一个被证明编码 miRNA 的人类病

毒。miRNA 是一种含有 18 ~ 22 个核苷酸的非编码小 RNA。成熟的 miRNA 是由 miRNA 的初级转录本经 Drosha 和 Dicer 的顺序加工而形成的^[4]。EBV 编码 miRNA 通过完全或不完全的碱基配对与病毒或宿主 mRNA 的 3'-UTR 区域结合, 诱导靶 mRNA 降解或者翻译抑制。miRNA 的前体分布在 EBV 基因组的两个区域, BamHI-H 右向开放读码框 1 (BamHI fragment H rightward open reading frame 1, BHRF1) 产生 3 个 miRNA 前体, 生成 4 个成熟的 miRNAs, BART 产生 22 个 miRNA 前体, 生成 40 个成熟的 miRNA^[5]。其中 BART 分成 BART cluster 1 和 BART cluster 2 这两个簇。BART cluster 1 包含 8 个 miRNA 前体, 包括 BART1, BART3, BART4, BART5, BART6, BART15, BART16 和 BART17。BART cluster 2 包含 14 个 miRNA 前体, 包括 BART2, BART7, BART8, BART9, BART10, BART11, BART12, BART13, BART14, BART18,

作者简介: 王巧祎 (1997-), 女, 硕士, 检验技师, 研究方向: 病毒致病机制, E-mail:wangqy9797@163.com。

通讯作者: 成军 (1967-), 男, 主任医师, 研究方向: 感染性疾病实验室诊断, E-mail:cj1171967@163.com。

BART19, BART20, BART21 和 BART22。BART miRNA 在淋巴瘤中的表达相对较低, 在 NPC 和 EBVaGC 中的表达较高^[6]。越来越多的研究表明, BART miRNAs 可以通过靶向宿主细胞或病毒的相关基因, 抑制基因的表达, 在胃癌的发生发展中发

挥重要的调节作用, 包括维持病毒潜伏感染、细胞转移、细胞凋亡、细胞增殖、免疫逃逸甚至化疗敏感性, 见表 1。本文的目的是对 BART miRNAs 在 EBVaGC 发生发展中的作用机制进行总结, 为胃癌患者寻找潜在的治疗靶点提供新思路。

表 1 EBV BART miRNA 在胃癌细胞中的作用

EBV BART miRNA	靶点	在胃癌细胞中的作用	参考文献
EBV-miR-BART1-3p	E2F3	G0/G1 停滞、抑制增殖	[16]
EBV-miR-BART1-5p	GCNT3	抑制增殖、迁移	[13]
EBV-miR-BART2-3p	ULK1	参与自噬、抑制迁移	[14]
EBV-miR-BART6-3p	LOC553103	抑制迁移、侵袭、增殖	[32,33]
EBV-miR-BART11-3p	eIF4E	促进凋亡、S 期停滞、抑制迁移	[15]
EBV-miR-BART12	Snail	G2/M 期停滞、促进凋亡、抑制增殖和迁移	[30]
EBV-miR-BART15-3p	BRUCE	促进凋亡、抑制增殖	[19]
	TAX1BP1	促进凋亡、增加对 5-FU 的化学敏感性	[40]
EBV-miR-BART16		抑制增殖	[43]
EBV-miR-BART1-3p	DAB2	抑制凋亡、促进迁移	[12]
EBV-miR-BART3-3p	TP53	促进增殖	[7]
EBV-miR-BART4-5p	Bid	抑制凋亡	[18]
EBV-miR-BART5	PUMA	抑制凋亡	[17]
EBV-miR-BART5-3p	TP53	加速细胞周期进程、抑制凋亡	[6]
EBV-miR-BART5-5p	PIAS3	促进增殖、侵袭、迁移、免疫逃逸、抑制凋亡	[36]
EBV-miR-BART9	E-cadherin	促进增殖、侵袭	[29]
EBV-miR-BART10-3p	DKK1	促进增殖、迁移	[9]
EBV-miR-BART10-3p 和 EBV-miR-BART22	APC 和 DKK1	促进增殖、迁移、侵袭	[26]
EBV-miR-BART11	FOXP1	促进增殖、迁移、侵袭、免疫逃逸	[8,10,35]
EBV-miR-BART12	TPPP1	促进侵袭、迁移	[31]
EBV-miR-BART17-3p	PBRM1	促进免疫逃逸	[35]
EBV-miR-BART17-5p	KLF2	促进迁移	[11]
EBV-miR-BART19-3p	WIF1, NLK 和 APC	促进增殖、抑制凋亡	[28]
EBV-miR-BART20-5p	BAD	维持潜伏期、抑制凋亡、促进增殖、增加对 5-FU 和多西紫杉醇的耐药性	[39,42]

1 BART miRNAs 对胃癌细胞增殖转移的影响

部分研究表明 BART miRNA 在胃癌细胞的增殖转移中起促进作用。例如, EBV-miR-BART3-3p 和 EBV-miR-BART11 分别靶向 TP53^[7] 和 FOXP1^[8] 促进胃癌细胞增殖。EBV-miR-BART10-3p, EBV-miR-BART11, EBV-miR-BART17-5p 和 EBV-miR-BART1-3p 分别靶向 DKK1^[9], FOXP1^[10], KLF2^[11] 和 DAB2^[12] 促进胃癌细胞转移。然而, 并不是所有 BART miRNA 都能促进胃癌细胞的增殖或转

移, 部分研究表明 BART miRNA 在胃癌细胞的增殖转移中起负调控的作用。EBV-miR-BART1-5p, EBV-miR-BART2-3p 和 EBV-miR-BART11-3p 分别靶向 GCNT3^[13], ULK1^[14] 和 eIF4E^[15] 均抑制了胃癌细胞的迁移生长。此外, 某些 BART miRNA 靶向不同的宿主基因却能起到相反的调控作用, 靶向 DAB2 促进胃癌迁移的 EBV-miR-BART1-3p, 它在靶向 E2F3 后却诱导了胃癌细胞 G0/G1 期停滞, 抑制了胃癌细胞的增殖^[16]。BART miRNA 影响胃癌

细胞的增殖转移能力,因此,通过人为干预 BART miRNA 的表达可能可以抑制胃癌的发生发展,最终达到治疗的目的。

2 BART miRNAs 靶向促凋亡基因/抗凋亡基因

细胞凋亡是指机体为了维持内环境的稳态,在基因的调控下,细胞产生主动、有序的死亡。细胞凋亡由促凋亡基因和抗凋亡基因共同调控。促凋亡蛋白包括 BAD, BID, BIM, PUMA, BAX 和 BAK 等,它们介导细胞色素 C 从线粒体释放到细胞质,激活 Caspase 的级联反应,在诱导细胞凋亡的过程中起到了重要的作用。研究显示 EBV-miR-BART5 通过靶向抑制促凋亡蛋白 PUMA,抑制胃癌细胞凋亡,促进细胞存活^[17]。EBV-miR-BART4-5p 靶向促凋亡蛋白 BID 在 EBVaGC 细胞中发挥抗凋亡作用^[18]。抗凋亡基因包括 BCL2, BCL2L2, DDX42 和 BRUCE 等, BART miRNA 也可以靶向一些凋亡抑制剂诱导细胞凋亡。例如, EBV-miR-BART15-3p 通过靶向凋亡抑制剂 BRUCE 诱导胃癌细胞凋亡,抑制了胃癌细胞的增殖^[19]。这说明 BART miRNA 可以通过靶向下调这些与凋亡相关的基因,影响胃癌细胞凋亡,改变胃癌细胞的结局。

3 BART miRNA 参与信号通路

胃癌中 miRNA 参与 Wnt/ β -catenin, PTEN/PI3K/AKT, JAK/STAT, NF- κ B 等多种信号通路的调控^[20-24]。Wnt 信号通路在组织胚胎发育、组织内环境稳态以及肿瘤中发挥重要作用^[25],研究表明 EBV-miR-BART10-3p 和 EBV-miR-BART22 同时靶向 APC 和 DKK1,激活 Wnt 信号通路,促进 EBVaGC 细胞增殖、迁移和侵袭^[26]。NF- κ B 信号通路在肿瘤性炎症中起关键作用^[27],EBV-miR-BART11 可以通过靶向 FOXP1 激活 NF- κ B 信号通路诱导肿瘤相关巨噬细胞的分化,增强肿瘤局部炎症反应,促进胃癌细胞增殖^[8]。BART miRNA 参与信号通路的调节,通过激活或抑制相应的信号通路可以改变胃癌细胞的表型,从而发挥促进或者抑制胃癌发生发展的作用。

4 BART miRNA 诱导宿主基因甲基化

DNA 甲基化是肿瘤最常见的表观遗传调控机制之一,它通常发生在富含 CpG 岛的启动子区域,正常情况下该区域处于非甲基化状态,在癌细胞中该区域发生甲基化阻碍了转录因子与启动子结合,从而导致基因转录水平降低或转录沉默。相较于 EBV 阴性胃癌细胞 (EBV-negative gastric carcinoma, EBVnGC),高甲基化在 EBVaGC 中更加普遍。宿主基因高甲基化是 EBVaGC 一个独特的分子特征,也是导致基因转录沉默的潜在机制。其中,PIK3CA, ARID1A 和 CDKN2A 基因启动子在

EBVaGC 中甲基化的比例较高。有研究证实 BART miRNA 如 EBV-miR-BART19-3p 也可以诱导宿主基因 WIF1, NLK 和 APC 的启动子发生甲基化,增强 Wnt 通路的活性,促进细胞的增殖能力,抑制细胞的凋亡能力^[28]。这提示 BART miRNA 诱导某些宿主基因的高甲基化会促进 EBV 感染的胃癌细胞恶性生长,应用去甲基化剂 5-氮杂胞苷可能可以成为治疗的策略。

5 BART miRNA 与 EMT 相关

上皮-间充质转变 (epithelial to mesenchymal transition, EMT) 的主要过程是上皮细胞通过特定程序转化为间充质样细胞,上皮细胞丧失极性,中断了细胞与细胞之间的黏附作用,从而获得了较高的转移能力。细胞间的黏附作用是由 E-cadherin 维持的,在 EMT 过程中, E-cadherin 在 Snail, Twist, ZEB1 和 ZEB2 等转录因子的介导下转变为 N-cadherin。BART miRNA 靶向 EMT 相关蛋白在 EBVaGC 中发挥作用, TSAI 等^[29]人的研究表明 EBV-miR-BART9 直接靶向 EMT 相关蛋白 E-cadherin,下调 miR-200a 和 miR-141 的表达,从而促进胃癌细胞的增殖和侵袭能力。LI 等^[30]人的研究表明 EBV-miR-BART12 直接靶向 EMT 诱导物 Snail,诱导 G2/M 期停滞,促进胃癌细胞凋亡,抑制细胞的增殖和迁移。此外, BART miRNA 也可以影响 EMT 过程,研究表明 EBV-miR-BART12 与 TPPP1 结合并下调它的表达,进而抑制 α -tubulin 的乙酰化,促进微管的动态组装,重塑细胞骨架,增强 β -catenin 的乙酰化。 β -catenin 激活 EMT 过程,从而促进胃癌细胞的侵袭和迁移^[31]。EBV-miR-BART6-3p 可以靶向和下调一种长非编码 RNA (long non-coding RNA, LncRNA) LOC553103,逆转 EMT 过程抑制胃癌细胞的迁移和侵袭^[32], LOC553103 可以直接结合 STMN1 mRNA 的 3'-UTR 区调节细胞周期相关蛋白,从而抑制胃癌细胞的增殖^[33]。了解 EMT 相关 BART miRNA 的作用有助于进一步探索其在胃癌中潜在的治疗价值。

6 BART miRNA 削弱免疫系统的攻击

肿瘤免疫逃逸对肿瘤的生存和发展至关重要,这有助于它们避免被免疫系统识别和攻击。PD-L1 过表达是 EBVaGC 一个独特的分子特征。EBVaGC 通过 PD-L1/PD-L1 通路逃避 T 淋巴细胞的免疫监视^[34]。PD-L1 在胃癌细胞表面形成屏障,与 T 细胞表面受体 PD-L1 相互作用,从而抑制 T 细胞的毒性。WANG 等^[35]人研究表明 EBV-miR-BART11 和 EBV-miR-BART17-3p 分别通过靶向 FOXP1 和 PBRM1 来上调 PD-L1 的表达,从而促进胃癌的免疫逃逸。SYOON 等^[36]人的研究表明 EBV-miR-

BART5-5p 直接靶向 PIAS3, 并通过 EBV-miR-BART5-5p/PIAS3/pSTAT3/PD-L1 途径调控, 有助于 EBV 相关胃癌细胞抗凋亡、增殖、侵袭、迁移和免疫逃逸, 最终促进胃癌发生发展, 恶化临床结果。这使 PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂作为 EBVaGC 的潜在治疗方法成为可能。

7 BART miRNAs 改变胃癌细胞对化疗的敏感性

目前, 对 EBVaGC 的治疗尚无特殊的方法, 手术切除是大多数患者获得根治的唯一可能方法, 手术与一般胃癌相同, 且术后容易复发。所以, 联合放化疗仍是胃癌有效的治疗手段, 胃癌对放化疗的耐药性是胃癌难以治疗的重要原因。耐药性的潜在机制十分复杂, 有研究表明 miRNA 通过影响药物外排、细胞凋亡、自噬、EMT、癌症干细胞 (cancer stem cells, CSCs) 和细胞周期等胃癌细胞功能调节胃癌对化疗药物的敏感性^[37-38]。已经观察到 BART miRNAs 的异常表达可以改变胃癌细胞对化疗的敏感性, EBV-miR-BART20-5p 通过直接靶向 BAD 增加了对 5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5-FU) 和多西紫杉醇的耐药性^[39]。EBV-miR-BART15-3p 通过靶向 TAX1BP1 增加了胃癌细胞对 5-FU 的化学敏感性^[40]。TP53 可以被 EBV-miR-BART5-3p 直接靶向抑制, 下调对化疗药物敏感和诱导电离辐射的 p53 的表达, 最终导致加速细胞周期进程, 抑制细胞凋亡^[6]。总之, BART miRNA 的异常表达可能改变药物反应, 甚至逆转细胞耐药, 改善患者的不良预后。

8 BART miRNA 调节 EBV 编码的基因

BART miRNA 可以调节 EBV 编码基因的表达。EBV 有潜伏期和裂解期两种状态, BRLF1 和 BZLF1 这两个 EBV 编码的立即早期基因与 EBV 感染由潜伏期向裂解期转变密切相关^[41]。研究发现 EBV-miR-BART20-5p 通过抑制 BAD 介导的 caspase-3 依赖性细胞凋亡, 间接抑制 EBV 即刻早期基因 BRLF1 和 BZLF1 的表达, 在维持 EBV 相关胃癌的潜伏期和肿瘤持续性发展中发挥重要作用^[42]。EBV 潜伏膜蛋白 LMP1 在 EBVaGC 中不表达, EBV-miR-BART16 在 EBVaGC 中表达丰富, ZHANG 等^[43]人的研究表明 EBV-miR-BART16 可能是 LMP1 在 EBVaGC 表达缺失的原因, 它的表达抑制了细胞的增殖和存活。这表明, BART miRNA 与某些 EBV 编码基因具有拮抗作用, 它们之间互相形成复杂的调控网络, 影响胃癌的进展, 但具体机制仍需进一步研究阐明。

9 展望

近年来, BART miRNA 在 EBVaGC 中的致病机制已经受到了越来越多的关注, 并且取得了许多重大的进展。然而同时存在一些问题: ① EBV

与胃癌和 NPC 等上皮细胞肿瘤密切相关, 部分 BART miRNA 例如 EBV-miR-BART8-3p^[44] 和 EBV-miR-BART13-3p^[45] 已经被证实可以在 NPC 中促进肿瘤的发生发展, 但是它们在胃癌中的作用尚未见报道, 还有待于进一步研究; ②不同的 BART miRNA 靶向同一种宿主基因起到的作用不同, 同一种 BART miRNA 靶向不同宿主基因起到的作用也不相同, 它们之间存在着复杂的调控网络, 深入研究具体的调控机制对科研工作者仍是一个巨大的挑战; ③ BART miRNA 与 EBVaGC 治疗的关系均停留在基础研究阶段, 在应用于临床之前仍需要进行大规模实验来进行验证。胃癌的转移是胃癌患者死亡的主要原因, 这给胃癌的临床治疗带来了很大的困难。目前尚无胃癌的靶向治疗药物, 对 BART miRNAs 在 EBVaGC 中的作用机制的总结有助于理解肿瘤转移的分子机制, 可以为 EBVaGC 的靶点治疗提供新的线索。BART miRNA 有望成为胃癌潜在的诊断或预后的生物标志物, 也可能成为 EBVaGC 免疫治疗的重要靶点。

参考文献:

- [1] CUI Xinle, SNAPPER C M. *Epstein Barr Virus: Development of vaccines and immune cell therapy for EBV-associated diseases*[J]. Front Immunol, 2021, 12:734471.
- [2] NISHIKAWA J, IIZASA H, YOSHIYAMA H, et al. Clinical importance of *Epstein-Barr virus*-associated gastric cancer[J]. Cancers, 2018, 10(6): 167.
- [3] TANGYE S G. Genetic susceptibility to EBV infection: insights from inborn errors of immunity[J]. Human Genetics, 2020, 139(6/7): 885-901.
- [4] TORRES K, LANDEROS N, WICHMANN I A, et al. EBV miR-BARTs and human LncRNAs: Shifting the balance in competing endogenous RNA networks in EBV-associated gastric cancer[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2021, 1867(4): 166049.
- [5] ŽIDOVEC L S, MATULIĆ M, GRŠKOVIĆ P, et al. MiRNAs: EBV mechanism for escaping host's immune response and supporting tumorigenesis[J]. Pathogens, 2020, 9(5): 353.
- [6] ZHENG Xiang, WANG Jia, WEI Lingyu, et al. *Epstein-Barr virus* microRNA miR-BART5-3p inhibits p53 expression[J]. Journal of Virology, 2018, 92(23): e01022-18.
- [7] WANG Jia, ZHENG Xiang, QIN Zailong, et al. *Epstein-Barr virus* miR-BART3-3p promotes tumorigenesis by regulating the senescence pathway in gastric cancer[J]. Journal of Biological Chemistry, 2019, 294(13): 4854-4866.
- [8] SONG Yali, LI Xiaoling, ZENG Zhaoyang, et al. *Epstein-Barr virus* encoded miR-BART11 promotes inflammation-induced carcinogenesis by targeting FOXP1[J]. Oncotarget, 2016, 7(24): 36783-36799.

- [9] MIN K, LEE S K. EBV miR-BART10-3p promotes cell proliferation and migration by targeting DKK1[J]. International Journal of Biological Sciences, 2019, 15(3): 657-667.
- [10] SONG Yali, LI Qiao, LIAO Shan, et al. *Epstein-Barr* virus-encoded miR-BART11 promotes tumor-associated macrophage-induced epithelial-mesenchymal transition via targeting FOXP1 in gastric cancer [J]. Virology, 2020, 548: 6-16.
- [11] YOON J H, MIN K, LEE S K. *Epstein-Barr* virus miR-BART17-5p promotes migration and Anchorage-Independent growth by targeting kruppel-like factor 2 in gastric cancer[J]. Microorganisms, 2020, 8(2): 258.
- [12] MIN K, KIM J Y, LEE S K. *Epstein-Barr* virus miR-BART1-3p suppresses apoptosis and promotes migration of gastric carcinoma cells by targeting DAB2[J]. International Journal of Biological Sciences, 2020, 16(4): 694-707.
- [13] LIU Juanjuan, ZHANG Yan, LIU Wen, et al. MiR-BART1-5p targets core 2 β -1,6-acetylglucosaminyl-transferase GCNT3 to inhibit cell proliferation and migration in EBV-associated gastric cancer [J]. Virology, 2020, 541: 63-74.
- [14] SHI Duo, ZHANG Yan, MAO Tao, et al. MiR-BART2-3p targets Unc-51-like kinase 1 and inhibits cell autophagy and migration in *Epstein-Barr* virus-associated gastric cancer [J]. Virus Research, 2021, 305: 198567.
- [15] WANG Hanqing, LIU Juanjuan, ZHANG Yan, et al. Eukaryotic initiating factor eIF4E is targeted by EBV-encoded miR-BART11-3p and regulates cell cycle and apoptosis in EBV-associated gastric carcinoma[J]. Virus Genes, 2021, 57(4): 358-368.
- [16] PARK M C, KIM H, CHOI H, et al. *Epstein-Barr* virus miR-BART1-3p regulates the miR-17-92 cluster by targeting E2F3[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(20): 10936.
- [17] CHOY E Y, SIU K L, KOK K H, et al. An *Epstein-Barr* virus-encoded microRNA targets PUMA to promote host cell survival[J]. Journal of Experimental Medicine, 2008, 205(11): 2551-2560.
- [18] SHINOZAKI-USHIKU A, KUNITA A, ISOGAI M, et al. Profiling of virus-encoded microRNAs in *epstein-barr* virus-associated gastric carcinoma and their roles in gastric carcinogenesis[J]. Journal of Virology, 2015, 89(10): 5581-5591.
- [19] CHOI H, LEE H, KIM S R, et al. *Epstein-Barr* virus-encoded microRNA BART15-3p promotes cell apoptosis partially by targeting BRUCE[J]. Journal of Virology, 2013, 87(14): 8135-8144.
- [20] 张金刚, 齐普良, 吴刚, 等. miR-505-3p 对胃癌细胞增殖、克隆形成及迁移、侵袭的影响及机制研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(4): 69-74, 153.
- ZHANG Jingang, QI Puliang, WU Gang, et al. Effect and mechanism of miR-505-3p on proliferation, clone formation, migration and invasion of gastric cancer cells[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(4): 69-74, 153.
- [21] 郭殿华, 程芑, 陈卿奇, 等. 下调 miR-572 抑制人胃癌细胞株凋亡、迁移和侵袭机制的实验研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(3): 157-161.
- GUO Dianhua, CHENG Peng, CHEN Qingqi, et al. Study on the mechanism of down-regulation of miR-572 in inhibiting apoptosis, migration and invasion of human gastric cancer cell lines[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(3): 157-161.
- [22] XU Xiangqian, DANG Zhongqin, ZHANG Junping, et al. The miRNA, miR-125b, inhibited invasion and metastasis of gastric-cancer cells by triggering the STAT3 signaling pathway [J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 8569-8580.
- [23] XU Xiaodong, XIA Yingjie, MA Jie, et al. Upregulation of miRNA-301a-3p promotes tumor progression in gastric cancer by suppressing NKRF and activating NF- κ B signaling[J]. International Journal of Oncology, 2020, 57(2): 522-532.
- [24] LUO Yin, LIU Yitong, WANG Chengkun, et al. Signaling pathways of EBV-induced oncogenesis[J]. Cancer Cell International, 2021, 21(1): 93.
- [25] ZHOU Yang, XU Jiang, LUO Haichang, et al. Wnt signaling pathway in cancer immunotherapy [J]. Cancer Letters, 2022, 525: 84-96.
- [26] DONG Min, GONG Liping, CHEN Jianning, et al. EBV-miR-BART10-3p and EBV-miR-BART22 promote metastasis of EBV-associated gastric carcinoma by activating the canonical Wnt signaling pathway[J]. Cellular Oncology (Dordrecht), 2020, 43(5): 901-913.
- [27] YU Hui, LIN Liangbin, ZHANG Zhiqiang, et al. Targeting NF- κ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2020, 5(1): 209.
- [28] ZHAO Zhenzhen, LIU Wen, LIU Jincheng, et al. The effect of EBV on WIF1, NLK, and APC gene methylation and expression in gastric carcinoma and nasopharyngeal cancer[J]. Journal of Medical Virology, 2017, 89(10): 1844-1851.
- [29] TSAI C Y, LIU Yuyin, LIU Kenghao, et al. Comprehensive profiling of virus microRNAs of *Epstein-Barr* virus-associated gastric carcinoma: highlighting the interactions of ebv-Bart9 and host tumor cells[J]. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2017, 32(1): 82-91.
- [30] LI Jun, ZHANG Yan, LIU Juanjuan, et al. EBV-miR-BART12 inhibits cell migration and proliferation by targeting Snail expression in EBV-associated gastric cancer[J]. Archives of Virology, 2021, 166(5): 1313-1323.
- [31] WU Yingfen, WANG Dan, WEI Fang, et al. EBV-miR-BART12 accelerates migration and invasion in EBV-associated cancer cells by targeting tubulin polymerization-promoting protein 1[J]. FASEB Journal, 2020, 34(12): 16205-16223.
- [32] HE Baoyu, LI Weiming, WU Yingfen, et al. *Epstein-*

- Barr* virus-encoded miR-BART6-3p inhibits cancer cell metastasis and invasion by targeting long non-coding RNA LOC553103[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(9): e2353.
- [33] WANG Dan, ZENG Zhao-yang, ZHANG Shanshan, et al. *Epstein-Barr* virus-encoded miR-BART6-3p inhibits cancer cell proliferation through the LOC553103-STMN1 axis[J]. *FASEB Journal*, 2020, 34(6): 8012-8027.
- [34] SASAKI S, NISHIKAWA J, SAKAI K, et al. EBV-associated gastric cancer evades T-cell immunity by PD-1/PD-L1 interactions[J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(3): 486-496.
- [35] WANG Jie, GE Junshang, WANG Yian, et al. EBV miRNAs BART11 and BART17-3p promote immune escape through the enhancer-mediated transcription of PD-L1[J]. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 866.
- [36] YOON C J, CHANG M S, KIM D H, et al. *Epstein-Barr* virus-encoded miR-BART5-5p upregulates PD-L1 through PIAS3/pSTAT3 modulation, worsening clinical outcomes of PD-L1-positive gastric carcinomas[J]. *Gastric Cancer*, 2020, 23(5): 780-795.
- [37] ZENG Xi, WANG Haoying, BAI Suyang, et al. The roles of microRNAs in multidrug-resistance mechanisms in gastric cancer[J]. *Current Molecular Medicine*, 2020, 20(9): 667-674.
- [38] LIU Ying, AO Xiang, JI Guoqiang, et al. Mechanisms of action and clinical implications of microRNAs in the drug resistance of gastric cancer [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 768918.
- [39] KIM H, CHOI H, LEE S K. *Epstein-Barr* virus miR-BART20-5p regulates cell proliferation and apoptosis by targeting BAD[J]. *Cancer Letters*, 2015, 356(2 Pt B): 733-742.
- [40] CHOI H, LEE S K. TAX1BP1 downregulation by EBV-miR-BART15-3p enhances chemosensitivity of gastric cancer cells to 5-FU[J]. *Archives of Virology*, 2017, 162(2): 369-377.
- [41] MURATA T, SUGIMOTO A, INAGAKI T, et al. Molecular basis of *Epstein-Barr* virus latency establishment and lytic reactivation[J]. *Viruses*, 2021, 13(12): 2344.
- [42] KIM H, CHOI H, LEE S K. *Epstein-Barr* virus microRNA miR-BART20-5p suppresses lytic induction by inhibiting BAD-Mediated caspase-3-Dependent apoptosis[J]. *Journal of Virology*, 2015, 90(3): 1359-1368.
- [43] ZHANG Yan, ZHANG Wen, LIU Wen, et al. *Epstein-Barr* virus miRNA-BART16 modulates cell proliferation by targeting LMP1 [J]. *Virus Research*, 2018, 256: 38-44.
- [44] ZHOU Xiaohan, LIN Yanling, CHEN Yuting, et al. *Epstein-Barr* virus(EBV)encoded microRNA BART8-3p drives radioresistance-associated metastasis in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2021, 236(9): 6457-6471.
- [45] HUANG Jing, QIN You, YANG Chensu, et al. Downregulation of ABI2 expression by EBV-miR-BART13-3p induces epithelial-mesenchymal transition of nasopharyngeal carcinoma cells through upregulation of c-JUN/SLUG signaling[J]. *Aging*, 2020, 12(1): 340-358.
- 收稿日期: 2023-03-11
修回日期: 2023-04-02

- (上接第174页) related disease reflect different prognostic outcomes [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59 (9): 2435-2442.
- [12] WANG Li, CHU Xinmin, MA Yan, et al. A comparative analysis of serum IgG4 levels in patients with IgG4-related disease and other disorders[J]. *American Journal of the Medical Sciences*, 2017, 354(3): 252-256.
- [13] 尚丽婧, 李芳瑜, 崔舜. IgG4 相关性疾病的研究进展 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(4): 436-440.
- SHANG Lijing, LIU Fangyu, CUI Shun. Research progress of IgG4-related diseases[J]. *Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases*, 2022, 21(4): 436-440.
- [14] 孟德静, 张俊, 吴晓平, 等. 罕见耳廓罗道病合并可疑 IgG4 相关疾病 1 例 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2022, 28(5): 100-101, 106.
- MENG Dejing, ZHANG Jun, WU Xiaoping, et al. A case of rare auricular Rosai-Dorfman disease complicated with suspected IgG4 related diseases[J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery*, 2022, 28(5): 100-101, 106.
- [15] HAJ MOHAMAD EBRAHIM KETABFOROUSH A, BAHADORINIA M, DOLATSHAHI E, et al. IgG4-related disease associated with the primary manifestation of recurrent cerebral venous thrombosis: A rare case report[J]. *Clinical Case Reports*, 2022, 10(9): e6324.
- [16] TERZI A, SERCAN Ç, ŞAHINTÜRK F. A unique case of isolated thoracic spinal Rosai-Dorfman disease related to IgG4[J]. *Neuropathology*, 2023, 43(2): 176-180.
- [17] 蒋筠斐, 须静, 钟政荣. 支气管哮喘患者外周血 TIM4, IgG4 及 EOS 水平表达与其肺功能、哮喘发病严重程度及预后的相关性研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(5): 148-152.
- JIANG Junfei, XU Jing, ZHONG Zhengrong. Correlation of peripheral blood TIM4, IgG4 and Eos expression levels with the prognosis in bronchial asthma patients[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36(5): 148-152.
- [18] WADIWALA M F, ALI L, KHAN A, et al. The great imposter: A case report of IgG4-RD hypertrophic pachymeningitis with skull lytic lesion and pulmonary nodules[J]. *Clinical Case Reports*, 2022, 10(4): e05470.
- 收稿日期: 2023-02-07
修回日期: 2023-04-22