

EB病毒与相关性胃癌研究进展

李晓, 孙自勤, 江学良

李晓, 孙自勤, 江学良, 中国人民解放军济南军区总医院消化科 山东省济南市 250031
李晓, 辽宁医学院 辽宁省锦州市 121001
作者贡献分布: 李晓、孙自勤及江学良对本文所作贡献均等。
通讯作者: 江学良, 教授, 250031, 山东省济南市师范路25号, 中国人民解放军济南军区总医院消化科。
jiangxueliang68@126.com
收稿日期: 2011-08-02 修回日期: 2011-11-08
接受日期: 2011-11-10 在线出版日期: 2011-11-18

Advances in research of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma

Xiao Li, Zi-Qin Sun, Xue-Liang Jiang

Xiao Li, Zi-Qin Sun, Xue-Liang Jiang, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Xiao Li, Liaoning Medical University, Jinzhou 121001, Liaoning Province, China

Correspondence to: Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Region of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China. jiangxueliang68@126.com
Received: 2011-08-02 Revised: 2011-11-08
Accepted: 2011-11-10 Published online: 2011-11-18

Abstract

Epstein-Barr virus (EBV), discovered >40 years ago from a Burkitt's lymphoma biopsy, was the first virus to be directly associated with human cancer. It is a ubiquitous human pathogen that usually maintains a harmonious relationship with its host. Rarely, this host-virus balance is perturbed, causing a diverse group of malignancies in both immunocompetent and immunosuppressed patients. The association of EBV with epithelial cell tumors, specifically nasopharyngeal carcinoma and EBV-positive gastric carcinoma, is less clear and is currently considered to be a consequence of the aberrant establishment of virus latency in epithelial cells displaying pre-malignant genetic changes. About 10% of gastric carcinomas harbor clonal EBV. In this paper, we discuss the roles of EBV in gastric carcinogenesis, reviewing mainly epidemiological and clinicopathological studies.

Key Words: Epstein-Barr virus; Gastric Carcinoma;

EBV associated gastric carcinoma

Li X, Sun ZQ, Jiang XL. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(32): 3323-3326

摘要

EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)于40年前从1个伯基特淋巴瘤活组织切片中发现, 是发现的第1个与人类癌症直接相关的病毒。他是一个常见的人类病原体, 与宿主保持平衡的状态, 在极少数情况下, 宿主-病毒之间的平衡被打乱, 从而造成不同群体的恶性肿瘤。EBV与上皮细胞肿瘤特别是鼻咽癌和EBV阳性胃癌相关性还不是太清楚, 目前认为是病毒在上皮细胞中显示癌前病变的基因变化的后果。约10%的胃癌中有克隆的EBV。本文对EBV在胃癌发生发展中的作用进行了讨论, 包括流行病学和临床研究。

关键词: EB病毒; 胃癌; EBV相关胃癌

李晓, 孙自勤, 江学良. EB病毒与相关性胃癌研究进展. *世界华人消化杂志* 2011; 19(32): 3323-3326
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3323.asp>

0 引言

胃癌(gastric carcinoma, GC)是死亡率居第2位的恶性肿瘤, 并成为全球公共卫生问题^[1]。GC具有鲜明的地域分布, 在亚洲和南美洲发病率最高, 西方国家发病率最低^[1-3]。但迄今为止, 胃癌的病因尚不十分清楚, 可能与机体免疫缺陷、病毒、遗传易感性、电离辐射、有害化学物质接触等因素有关。近年来, EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)作为致癌的生物因素备受关注, 已经证明他与多种恶性肿瘤的发展有关, 包括鼻咽癌和Burkitt淋巴瘤^[4]。EBV是一种γ-DNA疱疹病毒, 在世界各地正常人群中普遍存在, 据估计, 全球超过90%的人口已暴露于EBV存在的环境中, 但不是所有感染者都会患与EBV病毒有关的疾病^[4]。EBV感染后仍处于潜伏状态, 大多数入呈无症状感染B细胞, 并且感染后终生存在^[5]。

■背景资料

近年来, EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)作为致癌的生物因素倍受关注, 已经证明他与多种恶性肿瘤的发展有关, 包括鼻咽癌和Burkitt淋巴瘤。

■同行评议者

樊晓明, 主任医师, 复旦大学附属金山医院消化科; 黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)有限责任公司总医院消化内科

■应用要点

血清中的EBV抗体的升高可作为早期胃癌筛选的血清学肿瘤标志物,为胃癌诊断及研发抗病毒治疗和免疫治疗均有积极的临床意义。

1993年日本的Tokunaga等^[6]将“经EBER-ISH证实胃癌细胞EBER阳性者”定义为EBV相关胃癌(EBV associated gastric carcinoma, EBVaGC)。

1 EBV生物学特性

EBV属于 γ -DNA疱疹病毒科,在细胞外成熟的病毒颗粒为球形,最外面为蛋白囊膜,囊膜内是核衣壳,核衣壳内是携带病毒基因组的线状双链DNA。在受感染的细胞核内多数以游离体(episome)形式存在。EBV感染靶细胞主要有3种形式:潜伏感染(latent infection)、裂解性感染和缺损性感染。其中以潜伏感染方式最常见。有90%以上的人EBV终身潜伏感染。

2 EBV传染途径

2.1 唾液 大多数研究者^[7-9]认为EBV通过唾液传播,原发性EB病毒感染主要发生在口咽部黏膜。EB病毒在人类宿主的两种截然不同的生命周期^[10]:一种是产生新的感染性病毒颗粒的裂解形式,感染的B淋巴细胞溶解而死亡,释出病毒颗粒,繁殖出的EBV进而感染周边上皮细胞与B淋巴细胞,将感染扩大;另一种是使病毒处于休眠状态的持续感染的潜伏感染的形式。EB病毒已经演化出生命周期,即模仿抗原激活B细胞的分化途径,使病毒进入机体成为隐性感染者,作为记忆B细胞而保留下来生命周期。通过淋巴细胞分化的各个阶段感染细胞,EBV能够进入适合长期潜伏的持久性和定期激活的细胞类型。然而,他存在于B细胞生长的各个阶段,能够感染某些上皮细胞,可以有致病性的后果,可以促进不同群体的淋巴瘤和癌的发展。

2.2 血液 也有研究^[11,12]发现,在淋巴瘤、鼻咽癌患者血清检出病毒DNA,提示病毒在人体可能存在其他感染途径,如:血液传染等。

3 EBVaGC流行病学

EBVaGC在全世界普遍存在,有研究表明^[13]在地域上存在差距,中西亚和中亚国家明显比东南欧国家高,美国阳性率最高,欧洲最低。张文杰等^[14]经统计学分析,提示EBV感染与胃癌有关,且EBV感染与从慢性胃炎到胃癌的等级分型中呈正相关性。同时表明EBV感染与性别相关,这与Hsieh等^[15]的研究结果相类似,但与Gulley等^[16]的研究相悖。其中Hsieh认为在幼年患有传染性单核细胞增多症的患者,由于X染色体上存在缺陷,使机体对EBV感染的抵抗能力丧失,在相应的遗传背景下,EBV相关性胃癌的发生率也会升

高。也有研究^[17]认为,饮食习惯也会对EBVaGC的发生发展产生一定的影响。EBVaGC患者多有高盐饮食习惯,而与吸烟等关系不大。EBVaGC在低分化腺癌的发病率高于中分化腺癌、高分化腺癌和黏液腺癌,印戒细胞癌中也具有较高的发病率,高于黏液腺癌,EBVaGC和EBVnGC在淋巴结转移的差异无显著性^[18]。EBVaGC最常发生在近端胃,包括贲门胃底部和胃体^[19-21],提示EBV与近贲门端胃癌的发生关系更为密切,这与胃癌的另一感染性致癌因子幽门螺杆菌相反,幽门螺杆菌相关的胃癌主要病变部位是胃窦部^[22,23]。

4 EBVaGC病理分型与预后

显微镜下,根据宿主细胞免疫反应EBVaGC可以细分为3个组织学亚型:淋巴样癌(lymphoepithelioma-like carcinoma, LELC),克罗恩样淋巴细胞反应样癌(carcinoma with Crohn's disease-like lymphocytic reaction, CLR)和传统的胃腺癌^[19]。LELC被定义为:(1)肿瘤边缘有明确的界定;(2)密集淋巴细胞浸润程度,即肿瘤浸润淋巴细胞的数量大于整个肿瘤的肿瘤细胞;(3)细胞质边界模糊,有一个合胞增长方式形成不良的腺体结构;(4)没有结缔组织生成,特别是在胃黏膜内的阶段,LELC显示了“花边图案”的连接和融合的肿瘤腺体组成。克罗恩病样淋巴反应(CLR)的淋巴癌定义为:(1)每个组织切片的肿瘤边缘有3个或更多淋巴细胞滤泡的生发中心的片状淋巴细胞浸润;(2)与肿瘤细胞数相比,淋巴细胞少;(3)不停地有小管或腺体形成;(4)很少或没有结缔组织生成;在此病理亚型,突出的特点是促纤维增生性反应比传统的腺癌少。相比LELC或CLR有更广泛的淋巴细胞浸润,传统胃腺癌表现很少的淋巴细胞浸润,显著的结缔组织增生,很少形成具有突出的生发中心的淋巴滤泡。EBVaGC中LELC亚型的患者表现出最好的预后和无病生存率,其次是CLR亚型,最差的是传统的胃腺癌^[19,24,25]。

5 EBV致癌可能的机制

在EBVaGC中首先出现的分子异常是在许多癌症相关的基因的启动子区CpG岛甲基化^[26],使用GC细胞系的重组EBV感染的实验系统表明,病毒潜伏膜蛋白2A(LMP2A)负责促进DNA甲基化。LMP2A通过磷酸化STAT3上调细胞DNMT1,从而使抑癌基因PTEN基因CpG甲基化^[27]。EB病毒感染的胃细胞中DNA甲基化可能是由于细胞过度防御外源DNA,最终导致EBVaGC的发展。

EBV癌基因LMP1在EBVaGC中表达很少,

而EBV编码的小分子RNA几乎在每一个EBVaGC细胞中表达, 表明了小RNA在癌的发生和发展中的重要作用. 此外, 在EBVaGC中频繁观察到甲基化驱动的抑癌基因下调, 可能给了癌细胞选择性的优势. 可能EB病毒在EBVaGC发生之前被激活因为抗EBV相关抗原的抗体包括EB病毒衣壳抗原(VCA)在诊断前血清中表现增高. 在EBVaGC中人类白细胞抗原-DR11的频率较高, 认为组织相容性复合体限制EBV核抗原1抗原表位识别可能提高EB病毒活化. 淋巴细胞激活EB病毒感染胃癌细胞的EB病毒被认为是EBVaGC发展的第一步^[28].

最近的研究^[29,30]表明, 在胃癌组织中EB病毒表达的蛋白质不同于在伯基特淋巴瘤和鼻咽癌那些, 提示在胃癌中不同的致癌机制. Kume等^[31]发现EB病毒阳性的胃癌组织中肿瘤细胞凋亡数量显著降低, 而BEI-2的蛋白表达明显增高, 提示EB病毒感染后可能通过BCI-2抑制细胞凋亡的作用参与胃癌的发生. 姜可伟等^[32]研究结果显示, EB病毒感染胃癌BGC823细胞后, 胃癌细胞的增殖能力显著提高, 细胞周期中S期细胞比例增高, 提示EB病毒感染有可能通过促进细胞增殖和干扰细胞周期参与胃癌的发生.

许多研究都集中在病毒潜伏蛋白的功能分析和解释, 以便更好地了解他们在肿瘤发生过程中的作用. 最近, 人们的注意力已指向表达于潜伏感染细胞中的miRNA, miRNA是短的非编码RNA, 平均长度为22个核苷酸, 后转录调节其基因的表达^[33,34]. 有研究^[35]表明, miRNA在肿瘤中上调, 意味着他们在肿瘤的发展中可以发挥类似的生存期的作用.

6 EBVaGC与幽门螺杆菌感染

EBV相关性胃癌与非EBV相关性胃癌(EBVnGC)的肿瘤组织均被萎缩性黏膜及肠化生组织包围, 且癌组织及周围黏膜常常伴有幽门螺杆菌感染. 研究发现EBV感染发生在转化之前, EBV蛋白往往在恶性上皮细胞、萎缩或发育不良的上皮细胞中表达^[36]. 尽管越来越多的研究证实幽门螺杆菌感染后的胃往往进一步感染EBV并最终导致EBVaGC, 但EBV和幽门螺杆菌在胃癌发生发展中是否具有协同作用及其具体协同机制尚有待进一步研究.

7 EBVaGC的诊断

从临床角度讲, 诊断EBVaGC最有力的手段是胃

镜检查^[19], 虽然没有区分镜下所见的描述, 但有些黏膜下癌结节淋巴基质的报道^[37,38]. 在这种情况下, 有描述说特征性黏膜下瘤样突起没有明确的肿瘤边缘. LELC亚型的其中一种表现为黏膜下肿块, 可误诊为黏膜下肿瘤^[38]. 在这种情况下, 内镜超声显示低回声黏膜下肿块(相应的淋巴瘤肿瘤细胞和淋巴细胞浸润间质组成)位于胃壁的黏膜下层的回声是LELC从而与其他黏膜下肿瘤区分^[37,39]. 若黏膜下肿瘤的内镜诊断经验少, 可以多次深挖活检从而证实癌的存在.

8 结论

目前临床上使用的抗EBV药物, 大部分为广谱的抗疱疹病毒和巨细胞病毒的药物. 同绝大多数病毒一样, 防治EBV最具前景的途径之一是EBV疫苗. 国际上目前对于EBV疫苗的研究集中在两个方面, 预防性和治疗性. 对于预防性疫苗, 主要目的为诱导EB病毒中和抗体的产生. 对于治疗性的疫苗, 主要在于提高细胞免疫应答. 不论是预防性还是治疗性疫苗, 选择合适的能有效激发体液免疫或CTL反应的靶抗原至关重要. 用于EBV疫苗研制的抗原成分主要有: (1)人工合成的EBNA3, 是一种多肽, 是制备EBV疫苗的基础. 他能刺激机体免疫系统产生T淋巴细胞, 保护机体免于EBV感染; (2)EBV膜抗原(MA)的成分, gp350/220、gp250/200、gp340已用于研制亚单位疫苗, 用分子克隆技术在大肠杆菌内表达的MA已获成功; 用痘苗病毒为载体制备EBV疫苗的进展很快, 已成功地用痘苗病毒重组编码EBV的gp340, 并已开展了兔与人的抗癌实验. EBV预防性疫苗多以EBV膜抗原gp350为靶抗原, 并尝试使用重组蛋白、亚单位疫苗以及痘苗病毒等不同的疫苗方式. 另外, 血清中的EBV抗体的升高可作为早期胃癌筛选的血清学肿瘤标志物, 为胃癌诊断及研发抗病毒治疗和免疫治疗均有积极的临床意义.

9 参考文献

- 1 Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18: 581-592
- 2 Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 33-64
- 3 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108
- 4 Küppers R. B cells under influence: transformation of B cells by Epstein-Barr virus. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 801-812
- 5 Young LS, Rickinson AB. Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 757-768

■同行评价

本文综述了EB病毒与胃癌的研究概况, 对临床有一定参考价值.

- 6 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
- 7 Delecluse HJ, Feederle R, O'Sullivan B, Taniere P. Epstein Barr virus-associated tumours: an update for the attention of the working pathologist. *J Clin Pathol* 2007; 60: 1358-1364
- 8 Thompson MP, Kurzrock R. Epstein-Barr virus and cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 803-821
- 9 Thorley-Lawson DA, Allday MJ. The curious case of the tumour virus: 50 years of Burkitt's lymphoma. *Nat Rev Microbiol* 2008; 6: 913-924
- 10 Pattle SB, Farrell PJ. The role of Epstein-Barr virus in cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2006; 6: 1193-1205
- 11 Suzuki R, Yamaguchi M, Izutsu K, Yamamoto G, Takada K, Harabuchi Y, Isobe Y, Gomyo H, Koike T, Okamoto M, Hyo R, Suzumiya J, Nakamura S, Kawa K, Oshimi K; the NK-cell Tumor Study Group. Prospective measurement of Epstein-Barr virus-DNA in plasma and peripheral blood mononuclear cells of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Blood* 2011; 118: 6018-6022
- 12 Baizig NM, Morand P, Seigneurin JM, Boussen H, Fourati A, Gritli S, Oueslati Z, Touati S, Gamoudi A, Abdallah MB, El May M, May AE. Complementary determination of Epstein-Barr virus DNA load and serum markers for nasopharyngeal carcinoma screening and early detection in individuals at risk in Tunisia. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011; 2011 Jul 30. [Epub ahead of print]
- 13 Sousa H, Pinto-Correia AL, Medeiros R, Dinis-Ribeiro M. Epstein-Barr virus is associated with gastric carcinoma: the question is what is the significance? *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4347-4351
- 14 张文杰, 唐世孝, 王健. EB病毒、幽门螺杆菌cagA和vacA基因型感染与胃癌的关系研究. *西南军医* 2009; 11: 188-192
- 15 Hsieh LL, Lin PJ, Chen TC, Ou JT. Frequency of Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinoma in Taiwan. *Cancer Lett* 1998; 129: 125-129
- 16 Gulley ML, Pulitzer DR, Eagan PA, Schneider BG. Epstein-Barr virus infection is an early event in gastric carcinogenesis and is independent of bcl-2 expression and p53 accumulation. *Hum Pathol* 1996; 27: 20-27
- 17 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
- 18 王云. EB病毒相关肿瘤中病毒基因多态性研究. 青岛: 青岛大学, 2010
- 19 Song HJ, Kim KM. Pathology of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma and its relationship to prognosis. *Gut Liver* 2011; 5: 143-148
- 20 Uozaki H, Fukayama M. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma--viral carcinogenesis through epigenetic mechanisms. *Int J Clin Exp Pathol* 2008; 1: 198-216
- 21 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
- 22 Wu MS, Chen SY, Shun CT, Lee WJ, Wang HP, Wang TH, Chen CJ, Lin JT. Increased prevalence of Helicobacter pylori infection among patients affected with intestinal-type gastric cancer at non-cardiac locations. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 425-428
- 23 Hansson LR, Engstrand L, Nyrén O, Lindgren A. Prevalence of Helicobacter pylori infection in subtypes of gastric cancer. *Gastroenterology* 1995; 109: 885-888
- 24 Herath CH, Chetty R. Epstein-Barr virus-associated lymphoepithelioma-like gastric carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 706-709
- 25 Song HJ, Srivastava A, Lee J, Kim YS, Kim KM, Ki 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
- 26 Fukayama M, Hino R, Uozaki H. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma: virus-host interactions leading to carcinoma. *Cancer Sci* 2008; 99: 1726-1733
- 27 Fukayama M, Ushiku T. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Pathol Res Pract* 2011; 207: 529-537
- 28 Akiba S, Koriyama C, Herrera-Goepfert R, Eizuru Y. Epstein-Barr virus associated gastric carcinoma: epidemiological and clinicopathological features. *Cancer Sci* 2008; 99: 195-201
- 29 Luo B, Wang Y, Wang XF, Liang H, Yan LP, Huang BH, Zhao P. Expression of Epstein-Barr virus genes in EBV-associated gastric carcinomas. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 629-633
- 30 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
- 31 Kume T, Oshima K, Shinohara T, Takeo H, Yamashita Y, Shirakusa T, Kikuchi M. Low rate of apoptosis and overexpression of bcl-2 in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Histopathology* 1999; 34: 502-509
- 32 姜可伟, 王杉, 杜如昱, 郭秀婵, 曾毅. EB病毒感染上调胃癌BGC823细胞的增殖和侵袭能力. *中华普通外科杂志* 2006; 21: 69-71
- 33 Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116: 281-297
- 34 Cullen BR. Viruses and microRNAs. *Nat Genet* 2006; 38 Suppl: S25-S30
- 35 Qiu J, Cosmopoulos K, Pegtel M, Hopmans E, Murray P, Middeldorp J, Shapiro M, Thorley-Lawson DA. A novel persistence associated EBV miRNA expression profile is disrupted in neoplasia. *PLoS Pathog* 2011; 7: e1002193, 21901094
- 36 Ojima H, Fukuda T, Nakajima T, Nagamachi Y. Infrequent overexpression of p53 protein in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas. *Jpn J Cancer Res* 1997; 88: 262-266
- 37 Yanai H, Nishikawa J, Mizugaki Y, Shimizu N, Takada K, Matsusaki K, Toda T, Matsumoto Y, Tada M, Okita K. Endoscopic and pathologic features of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 236-242
- 38 Kim SW, Shin HC, Kim IY, Kim CJ, Lee JH, Lee CK, Jeong DJ. Epstein-Barr virus-associated lymphoepithelioma-like gastric carcinoma presenting as a submucosal mass: CT findings with pathologic correlation. *Korean J Radiol* 2010; 11: 697-700
- 39 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