

本文引文格式:张靖悦.EBV 编码产物在 EBV 相关胃癌中的研究进展[J].
右江民族医学院学报,2025,47(4):684-687,701.

【医学综述】

EBV 编码产物在 EBV 相关胃癌中的研究进展

张靖悦

(广西医科大学第八附属医院检验科,广西 贵港 537100)

摘要: Epstein-Barr 病毒(Epstein-Barr virus,EBV)是重要的致癌病毒,与伯基特淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、NK/T 细胞淋巴瘤、鼻咽癌、胃癌等多种人类恶性肿瘤的发生发展密切相关。其中部分胃癌与 EBV 感染密切相关,称为 EBV 相关胃癌(EBV-associated gastric carcinoma,EBVaGC)。EBVaGC 具有独特的临床病理特征和分子遗传学改变。EBV 通过其编码产物在 EBVaGC 的进展中发挥着重要作用,可调控细胞凋亡、迁移侵袭和血管生成。本文主要围绕 EBV 编码产物与 EBVaGC 之间的调控关系及在 EBVaGC 的研究进展方面进行综述,旨在为 EBVaGC 的早期诊断、治疗和预后提供新的思路。

关键词: 疱疹病毒 4 型,人;EBV 编码产物;EBV 相关胃癌

中图分类号: R373.9

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2025)04-0684-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2025.04.022

Epstein-Barr 病毒(Epstein-Barr virus,EBV)是第一个发现与人类肿瘤相关的 DNA 病毒^[1]。EBV 在健康人群中普遍存在,约 90% 成人血清中可检测到 EBV 抗体。EBV 感染开始于口咽部位,唾液中游离 EBV 首先与 B 淋巴细胞的细胞膜结合,通过 B 淋巴细胞介导的细胞间直接接触进入上皮细胞。大部分 EBV 感染者没有明显的临床症状,只有少部分人最终发展为恶性肿瘤^[2]。EBV 与多种肿瘤有关,如 B 细胞来源的淋巴瘤(Burkitt 淋巴瘤、经典霍奇金淋巴瘤、B 细胞淋巴瘤、脓胸相关淋巴瘤、免疫功能低下宿主的淋巴增生性疾病);NK/T 细胞来源的淋巴瘤(NK/T 细胞淋巴瘤-鼻型);上皮细胞肿瘤(鼻咽癌、胃癌);间质细胞来源的肿瘤(平滑肌肉瘤)等^[3]。

1 Epstein-Barr 病毒相关胃癌

1990 年 BURKE A P 等^[4]首次对胃的淋巴上皮瘤样癌的临床标本进行 PCR 分析,发现胃癌细胞中存在 EBV 感染。为了排除淋巴细胞内的 EBV,降低假阳性诊断,1993 年 TOKUNAGA M 等^[5]采用 EBV 编码的小 RNA 1/2 原位杂交(EBER1/2-ISH),在胃癌细胞中检测到 EBERs 的存在,并命名为 EBV 相关胃癌(Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma,EBVaGC)。2014 年 The Cancer Genome Atlas 工作组利用基因组和分子平台对 295 例胃腺癌进行分析,首次将胃腺癌按分子亚型分为 4 类,即:基因稳定型

(GS)、EBV 相关型(EBVaGC)、微卫星不稳定型(MSI)、染色体不稳定型(CIN)^[6],明确表明 EBVaGC 是胃癌的一种独立亚型。流行病学调查发现,EBVaGC 约占所有胃癌的 10%,但不同地域之间存在一定差异。EBVaGC 具有独特的分子遗传学改变和临床病理特征,与 EBV 阴性胃癌(Epstein-Barr virus negative gastric carcinoma,EBVnGC)相比,EBVaGC 好发于青年男性、发病部位多见于胃的贲门和胃底部、肿瘤类型为溃疡型、组织学分型多见于弥漫型和淋巴上皮瘤样癌形态,此外还具有淋巴细胞浸润较多、淋巴结转移率较低和预后相对较好等特点^[7]。此外,EBVaGC 还具有独特的分子标记,如 ARID1A 和 PIK3CA 基因的高频率突变、PD-L1、PD-L2 和 JAK2 基因的扩增和启动子区域 CpG 岛的 DNA 超甲基化^[8]。然而,目前关于 EBV 在 EBVaGC 中的具体作用机制尚不清楚。

2 EBV 产物

EBV 在宿主细胞中存在两种感染状态,即潜伏感染和裂解感染。EBV 在潜伏感染状态时,可编码多种潜伏基因产物:6 种 EBV 核抗原(Epstein-Barr virus nuclear antigens,EBNA1、EBNA2、EBNA3A、EBNA3B、EBNA3C、EBNALP);3 种潜伏膜蛋白(LMP1、LMP2A、LMP2B);2 种 EBV 编码的小 RNA(EBV-encoded small RNA,EBER1、EBER2)和 BamHI-A 区编码的向右转录产物(EBV BamHI-A rightward tran-

基金项目: 广西自然科学基金项目(2024GXNSFBA010056);广西自治区卫生健康委自筹经费项目(Z-R20231938,Z-R20231933);广西医科大学青年科学基金项目(GXMUYSF202333)

第一作者:张靖悦,博士,主管技师,研究方向:EBV 相关胃癌,E-mail:zhangjy79@mail2.sysu.edu.cn

scripts, BARTs, RPMS1)^[9]。根据 EBV 编码产物的表达差异,分为 3 种潜伏感染类型: I 型潜伏感染主要表达产物有 EBNA1、EBER 和 BARTs^[10]; II 型潜伏感染主要表达产物有 EBNA1、EBER、BARTs、LMP1 和 LMP2^[11]; III 型潜伏感染主要表达产物有 6 种 EBNAs, 3 种 LMP、2 种 EBER 和 BARTs^[12]。在不同的肿瘤中,EBV 表达特定的编码产物,并参与宿主细胞的恶性转化。在 EBVaGC 中,EBV 感染处于 I 型和 II 型潜伏类型之间,是一种独特的潜伏类型。EBVaGC 主要表达 EBNA1、EBERs(包括 EBER1 和 EBER2)以及 BARTs(包括 BARF0、BARF1 和 ebv-miR-BARTs),部分还表达 LMP2A^[13]。EBV 感染的胃癌细胞 EBER-ISH 均为阳性,而周围正常上皮细胞为阴性,这提示 EBV 感染发生在恶性转化前。此外,EBV 在癌细胞内均以单克隆性方式扩增,提示 EBVaGC 是 EBV 感染细胞单克隆增殖的结果,说明 EBV 在 EBVaGC 发生发展中的重要作用。EBV 诱导胃癌发生的分子机制主要有 3 个方面:①EBV 编码产物的促瘤作用;②EBV 促进抑癌基因启动子区 CpG 岛高度甲基化;③EBV 编码 miRNAs 的调控作用。

2.1 EBV 编码产物的促瘤作用 研究深入揭示了 EBV(Epstein-Barr 病毒)编码的三大关键癌基因——EBNA1、EBERs 及 LMP2A 在恶性肿瘤中的复杂作用机制。EBNA1 作为普遍表达的癌基因,不仅调控癌基因与抑癌基因的表达平衡,还通过干扰 p53 稳定性及直接抑制胃因子 GKN 的转录活性,促进宿主细胞恶性转化。EBERs 则在 EBVaGC 中高度表达,通过上调 IL-6 及激活 STAT3 信号通路,扰乱细胞周期调控,并抑制抗转移基因表达,增强胃癌细胞的侵袭性^[14]。LMP2A 作为膜蛋白,在约 40% 的 EBVaGC 组织中表达,展现出促进细胞增殖与抑制凋亡的双重功能。其通过外泌体途径促进肿瘤生长与迁移,并调控肿瘤微环境,加速 EBV 相关癌症的进展^[15]。在特定淋巴瘤类型中,LMP2A 激活 NF- κ B 及 PI3K/Akt 通路,上调 Survivin 表达以抑制凋亡,同时促进 Survivin-CDK4 复合物形成,进一步抑制凋亡并驱动细胞周期异常^[16]。此外,LMP2A 还通过增强 cyclin D1 转录及诱

导 ERK 磷酸化,调控细胞周期蛋白表达与 AQP3 转录抑制,从而多途径促进肿瘤进展与转移^[17]。综上所述,EBV 编码的癌基因 EBNA1、EBERs 及 LMP2A 通过精密调控细胞周期、凋亡、基因表达及信号传导网络,在 EBV 相关恶性肿瘤的发生、发展及侵袭转移过程中发挥核心作用。

2.2 抑癌基因启动子区 CpG 岛高度甲基化 在 EBVaGC 中,抑癌基因启动子区 CpG 岛的高度甲基化构成了一个显著的分子异常特征,涉及锌指蛋白 4(CXXC4)、金属蛋白酶抑制剂 2(TIMP2)及丛状蛋白 D1(PLXND1)等关键基因的转录沉默。这种甲基化事件不仅加速了 CXXC4 介导的肿瘤恶性进程,还促进了 TIMP2 缺失相关的肿瘤转移能力^[18]。同时,EBV 通过上调 DNA 甲基转移酶 DNMT1,进一步加剧了 TGFBI 等转录因子的甲基化抑制,从而干扰了 DNA 修复与细胞凋亡等关键生理过程,推动 EBV 感染细胞向恶性表型转化^[19]。

2.3 EBV 编码的 miRNA 调控作用 EBV 编码的两组 miRNAs,特别是 BART 家族成员,在调控肿瘤进程中展现出复杂而关键的作用。BART-miRNAs 作为重要的调控因子,广泛参与上皮细胞存活与凋亡的调节,通过靶向促凋亡基因及 EMT 相关通路(如 NF- κ B 和 Erk1/2),促进鼻咽癌(NPC)等 EBV 相关癌症的转移与进展^[20]。值得注意的是,BART-miRNAs 不仅直接作用于病毒自身基因(如 LMP1),调节病毒生命周期与疾病进程,还通过靶向宿主细胞中的关键抑癌基因(如 DKK1、TP53)及其下游效应子(如 CDKN1A、BAX、FAS),深刻影响细胞周期、凋亡及增殖等核心生物过程,加速鼻咽癌与胃癌等疾病的恶性演变^[21]。尤为引人注目的是,EBV-miR-BART5-3p 通过直接抑制 TP53 的 3'-UTR,不仅下调了多个凋亡相关基因的表达,还促进了 p53 蛋白的降解,进一步强化了其致癌潜力(详见表 1)。综上所述,EBV 通过其编码的 miRNAs 与 DNA 甲基化机制,精密调控宿主细胞的基因表达与生理功能,从而在 EBV 相关恶性肿瘤的发生与发展中扮演了至关重要的角色^[22]。

表 1 EBVaGC 的基因和表现遗传学异常

病毒潜伏基因产物	分子功能
潜伏蛋白	
EBNA1	EBV-DNA 的复制抗凋亡,减少 NRF1 核小体 ^[23]
LMP2A	抗凋亡(上调 NF- κ B, 上调 cyclin E) ^[24] , 上皮到间质转化(上调 Drp-1)CpG 甲基化(上调 STAT3 和 DNMT1/3b、下调 TET2) ^[25]
BARF0	CpG 甲基化(下降 TET2) ^[26]
BARF1	抗凋亡(上调 Bcl2) ^[27] , 细胞增殖(上调 NF- κ B 和细胞周期蛋白 D1)

表 1(续) EBVaGC 的基因和表观遗传学异常

病毒潜伏基因产物	分子功能
非编码 RNA	
EBER1/2	自分泌(上调 IGF1) ^[28] 上皮到间质转化(上调 has-miR200a/200β)
microRNA	
BART4-5p	抗凋亡(下调 Bid)
BART15-3p	诱导凋亡(下调 Bruce)
表观遗传异常	
CpG 甲基化表型	CDKN2A(P16INK4A)、TP73、E-cad 等表达缺失 ^[29]
MLH1 启动子	保持 MLH1 微卫星稳定表达 ^[30]
基因突变	
ARID1A	ARID1A 表达缺失
PIK3CA	突变
AKT2	缩短 EBVaGC 患者的生存时间
JAK2/PD-L1/PD-L2	PD-L1 的过表达 ^[6]

2.4 EBV 来源的 circRNA 当前, circRNA 的研究前沿已扩展至病毒领域, 特别是 EBV 编码的 circRNA (ebv-circRNAs) 成为新的研究热点。UNGERLEIDER N 等^[31] 于 2018 年的开创性工作首次揭示了 EBV 能够产生并表达多样化的 ebv-circRNAs, 这些分子在病毒的不同感染阶段(潜伏与裂解)展现出不同的表达模式, 预示着其在病毒生命周期中的潜在作用。随后, TOPTAN T 等^[32] 研究进一步确认了包括卡波西肉瘤疱疹病毒(KSHV)在内的多种 γ -疱疹病毒均能编码 v-circRNAs, 强调了病毒 circRNA 的普遍性与重要性。针对 EBV, 研究发现其 BART 位点为 ebv-circBARTs 的主要来源, 同时 LMP2A 和 BHLF1 基因也编码特定的 ebv-circRNA (ebv-circLMP2A 和 ebv-circBHLF1), 这些发现极大地丰富了 EBV 非编码 RNA 的多样性。HUANG J T 等^[33] 的 circRNA 测序研究在多种 EBV 感染细胞株中鉴定了多种新型 ebv-circRNAs, 并在 EBV 相关的恶性肿瘤(如 Burkitt 淋巴瘤、EBVaGC、NPC)中验证了其存在, 进一步确认了 ebv-circRNAs 在病毒相关肿瘤中的普遍性。作为病毒 circRNA 研究的先驱之一, 其揭示了 EBV 编码的 ebv-circRPM51 在 EBVaGC 中的特异性表达, 提示该 circRNA 可能作为 EBVaGC 进展的关键调控分子。尽管目前关于病毒 circRNA 功能的研究尚处于起步阶段, 但已有证据表明, 如 ebv-circLMP2A 能调控肿瘤干细胞的干性维持及血管生成, 显示了其在肿瘤进展中的潜在作用^[34-35]。此外, HPV 编码的 circE7 能通过翻译 E7 癌蛋白促进宫颈癌进展; KSHV 来源的环状 RNA 则与病毒裂解感染的诱导相关, 这些发现共同指向了病毒 circRNA 在肿瘤发生发展中的重要作用^[36-37]。综上, 病毒编码的 circRNA, 特别是 ebv-circRNAs, 不仅扩展了对病毒非编码 RNA 生物学的认

识, 而且提示了这些分子在维持肿瘤进展中的新角色, 为肿瘤治疗与病毒相关疾病干预提供了新的策略与靶点。

3 总结与展望

EBVaGC 作为胃癌亚型, 尽管占比低(10%), 却因胃癌高发病率而导致高死亡率^[38]。当前治疗缺乏特异性, 但研究显示 EBV 普遍存在于 EBVaGC 细胞, 其编码产物对肿瘤进展关键。深入探究这些产物致病机制对治疗意义重大。本文阐明 EB 病毒与 EBVaGC 复杂交互, 揭示其独特临床病理及分子遗传特征, 为精准医疗提供新视角。特别是 EBV 编码的 circRNA 与 EBVaGC 预后的关联研究, 有望为靶向治疗新策略的开发提供方向。

参考文献:

- [1] FARRELL P J. Epstein-Barr virus and cancer [J]. Annu Rev Pathol, 2019, 14: 29-53.
- [2] BU G L, XIE C, KANG Y F, et al. How EBV infects; the tropism and underlying molecular mechanism for viral infection [J]. Viruses, 2022, 14(11): 2372.
- [3] YU H, ROBERTSON E S. Epstein-Barr virus history and pathogenesis [J]. Viruses, 2023, 15(3): 714.
- [4] BURKE A P, YEN T S, SHEKITKA K M, et al. Lymphoepithelial carcinoma of the stomach with Epstein-Barr virus demonstrated by polymerase chain reaction [J]. Mod Pathol, 1990, 3(3): 377-380.
- [5] TOKUNAGA M, UEMURA Y, TOKUDOME T, et al. Epstein-Barr virus related gastric cancer in Japan; a molecular patho-epidemiological study [J]. Acta Pathol Jpn, 1993, 43(10): 574-581.
- [6] Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma [J]. Nature, 2014, 513(7517): 202-209.

- [7] YANG J, LIU Z F, ZENG B, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric cancer; a distinct subtype [J]. *Cancer Lett*, 2020, 495: 191-199.
- [8] SUN Q, FU Y, CHEN X B, et al. Prognostic perspectives of STING and PD-L1 expression and correlation with the prognosis of Epstein-Barr virus-associated gastric cancers [J]. *Gut Liver*, 2022, 16(6): 875-891.
- [9] DE RE V, CAGGIARI L, DE ZORZI M, et al. Epstein-Barr virus BART microRNAs in EBV-associated Hodgkin lymphoma and gastric cancer [J]. *Infect Agent Cancer*, 2020, 15: 42.
- [10] MARCUCCI S B, OBEIDAT A Z. EBNA1, EBNA2, and EBNA3 link Epstein-Barr virus and hypovitaminosis D in multiple sclerosis pathogenesis [J]. *J Neuroimmunol*, 2020, 339: 577116.
- [11] BANKO A, MILJANOVIC D, LAZAREVIC I, et al. A systematic review of Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 (LMP1) gene variants in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Pathogens*, 2021, 10(8): 1057.
- [12] AYEE R, OFORI M E O, WRIGHT E, et al. Epstein Barr virus associated lymphomas and epithelia cancers in humans [J]. *J Cancer*, 2020, 11(7): 1737-1750.
- [13] DONG M, CHEN J N, HUANG J T, et al. The roles of EBV-encoded microRNAs in EBV-associated tumors [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019, 135: 30-38.
- [14] LU F, TEMPERA I, LEE H T, et al. EBNA1 binding and epigenetic regulation of gastrokine tumor suppressor genes in gastric carcinoma cells [J]. *Virology*, 2014, 11: 12.
- [15] HUANG X Q, ZHANG M L, ZHANG Z W. The role of LMP1 in Epstein-Barr virus-associated gastric cancer [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2024, 24(2): 127-141.
- [16] SUN L, ZHAO Y, SHI H R, et al. LMP-1 induces survivin expression to inhibit cell apoptosis through the NF- κ B and PI3K/Akt signaling pathways in nasal NK/T-cell lymphoma [J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(5): 2253-2260.
- [17] YU C X, ZHANG X, WANG J Y, et al. Molecular mechanism of aquaporin 3 (AQP3) regulating by LMP2A and its crosstalk with 4E-BP1 via ERK signaling pathway in EBV-associated gastric cancer [J]. *Virus Res*, 2022, 322: 198947.
- [18] SICILIANO M C, TORNAMBÈ S, CEVENINI G, et al. EBV persistence in gastric cancer cases conventionally classified as EBER-ISH negative [J]. *Infect Agent Cancer*, 2022, 17(1): 57.
- [19] MANARA F, JAY A, ODONGO G A, et al. Epigenetic alteration of the cancer-related gene *TGFBI* in B cells infected with Epstein-Barr virus and exposed to aflatoxin B1: potential role in burkitt lymphoma development [J]. *Cancers*, 2022, 14(5): 1284.
- [20] WANG Q Y, HE H J, JI X Q, et al. BART-D2 subtype of EBV encoded BART miRNA cluster 1 region is strongly associated with endemic nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Med Virol*, 2023, 95(3): e28667.
- [21] DONG M, GONG L P, CHEN J N, 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]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2020, 43(5): 901-913.
- [22] ŽIDOVEC LEPEJ 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.
- [23] LIANG Y, LIU W, ZHAO M H, et al. Nuclear respiratory factor 1 promotes the progression of EBV-associated gastric cancer and maintains EBV latent infection [J]. *Virus Genes*, 2023, 59(2): 204-214.
- [24] QIN N, ZHANG Y, XU L, et al. Maintenance of Epstein-Barr virus latency through interaction of LMP2A with CXCR4 [J]. *Arch Virol*, 2022, 167(10): 1947-1959.
- [25] LI W Z, OKABE A, USUI G, et al. Activation of EHF *via* STAT3 phosphorylation by LMP2A in Epstein-Barr virus-positive gastric cancer [J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(8): 3349-3362.
- [26] FUNATA S, MATSUSAKA K, YAMANAKA R, et al. Histone modification alteration coordinated with acquisition of promoter DNA methylation during Epstein-Barr virus infection [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(33): 55265-55279.
- [27] WYŻEWSKI Z, MIELCARSKA M B, GREGORCZYK-ZBOROCH K P, et al. Virus-mediated inhibition of apoptosis in the context of ebv-associated diseases: molecular mechanisms and therapeutic perspectives [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 7265.
- [28] BAIZIG N M, WIDED B A, EIAMINE O, et al. The clinical significance of IGF-1R and relationship with Epstein-Barr virus markers: LMP1 and EBERs in Tunisian patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2020, 129(10): 1011-1019.
- [29] KONDO A, SHINOZAKI-USHIKU A, ROKUTAN H, et al. Loss of viral genome with altered immune microenvironment during tumour progression of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma [J]. *J Pathol*, 2023, 260(2): 124-136.
- [30] LV K P, LI R C, CAO Y F, et al. Lymphocyte-activation gene 3 expression associates with poor prognosis and immunoevasive contexture in Epstein-Barr virus-positive and MLH1-defective gastric cancer patients [J]. *Int J Cancer*, 2021, 148(3): 759-768.

- [23] HUANG T, CAI J F, WANG P P, et al. Ponatinib represses latent HIV-1 by inhibiting AKT-mTOR[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2023, 67(6): e0006723.
- [24] HAYNES B F, WIEHE K, BORROW P, et al. Strategies for HIV-1 vaccines that induce broadly neutralizing antibodies[J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(3): 142-158.
- [25] PROMSOTE W, XU L, HATAYE J, et al. Trispecific antibody targeting HIV-1 and T cells activates and eliminates latently-infected cells in HIV/SHIV infections [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 3719.
- [26] ROTHEMEJER F H, LAURITSEN N P, SØGAARD O S, et al. Strategies for enhancing CAR T cell expansion and persistence in HIV infection [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1253395.
- [27] CHOU T C, MAGGIRWAR N S, MARSDEN M D. HIV persistence, latency, and cure approaches: where are we now? [J]. *Viruses*, 2024, 16(7): 1163.
- [28] MAO Y Y, LIAO Q B, ZHU Y W, et al. Efficacy and safety of novel multifunctional M10 CAR-T cells in HIV-1-infected patients; a phase I, multicenter, single-arm, open-label study[J]. *Cell Discov*, 2024, 10(1): 49.
- [29] OU B S, BAILLET J, FILSINGER INTERRANTE M V, et al. Saponin nanoparticle adjuvants incorporating Toll-like receptor agonists drive distinct immune signatures and potent vaccine responses [J]. *bioRxiv*, 2024: 2023.07.16.549249.
- [30] KARAKOESE Z, INGOLA M, SITEK B, et al. IFN α subtypes in HIV infection and immunity [J]. *Viruses*, 2024, 16(3): 364.
- [31] NATALIE HOWARD J, BOSQUE A. IL-15 and N-803 for HIV cure approaches [J]. *Viruses*, 2023, 15(9): 1912.
- [32] GUBSER C, CHIU C, LEWIN S R, et al. Immune checkpoint blockade in HIV [J]. *EBioMedicine*, 2022, 76: 103840.
- [33] KING HAD, LEWIN S R. Immune checkpoint inhibitors in infectious disease [J]. *Immunol Rev*, 2024, 328(1): 350-371.
- [34] ASSOUMOU L, BALDÉ R, KATLAMA C, et al. Safety and tolerability of immune checkpoint inhibitors in people with HIV infection and cancer: insights from the national prospective real-world OncoVIHAC ANRS CO₂4 cohort study [J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(8): e009728.
- [35] 杨欣怡, 苏琛, 刘晶晶, 等. 中医药治疗艾滋病的进展 [J]. *中药药理与临床*, 2024, 40(4): 4-8, 26.
- 收稿日期: 2025-02-24; 修回日期: 2025-03-16
(本文编辑 钟琳)

(上接第 687 页)

- [31] UNGERLEIDER N, CONCHA M, LIN Z, et al. The Epstein Barr virus circRNAome [J]. *PLoS Pathog*, 2018, 14(8): e1007206.
- [32] TOPTAN T, ABERE B, NALESNIK M A, et al. Circular DNA tumor viruses make circular RNAs [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(37): E8737-E8745.
- [33] HUANG J T, CHEN J N, GONG L P, et al. Identification of virus-encoded circular RNA [J]. *Virology*, 2019, 529: 144-151.
- [34] GONG L P, CHEN J N, DONG M, et al. Epstein-Barr virus-derived circular RNA LMP2A induces stemness in EBV-associated gastric cancer [J]. *EMBO Rep*, 2020, 21(10): e49689.
- [35] DU Y, ZHANG J Y, GONG L P, et al. Hypoxia-induced ebv-circLMP2A promotes angiogenesis in EBV-associated gastric carcinoma through the KHSRP/VHL/HIF1 α /VEGFA pathway [J]. *Cancer Lett*, 2022, 526: 259-272.
- [36] ZHAO J W, LEE E E, KIM J, et al. Transforming activity of an oncoprotein-encoding circular RNA from human papillomavirus [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2300.
- [37] TAGAWA T, GAO S J, KOPARDE V N, et al. 15-Discovery of Kaposi's sarcoma herpesvirus-encoded circular RNAs and a human antiviral circular RNA [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(50): 12805-12810.
- [38] ZEBARDAST A, TEHRANI S S, LATIFI T, et al. Critical review of Epstein-Barr virus microRNAs relation with EBV-associated gastric cancer [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(9): 6136-6153.
- 收稿日期: 2025-03-15; 修回日期: 2025-04-31
(本文编辑 覃洪含)