DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201306028

· 综述 ·

miRNA 与鼻咽癌侵袭转移关系的研究进展

周世平 张 哲 综述,黄光武 审校

(广西医科大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科,广西 南宁 530021)

关键词:微小 RNA (miRNA);鼻咽癌;侵袭;转移

中图分类号:R739.63 文献标识码:C 文章编号:1007-1520(2013)06-0568-05

微小 RNA (micro RNA, miRNA) 是一类由内源基因编码长度为 17 ~ 25 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子,它们主要参与在基因转录后水平的调控。早在 1993 年, Lee 等^[1] 在秀丽新小杆线虫 (*C. elegans*) 体内发现 miRNA 存在。它不属编码蛋白质,具有高度保守性、时序性和组织特异性。miRNA 已成为人体内最大的基因调控家族,参与细胞分化、增殖、凋亡、血管生成和细胞周期等进程^[2-5],影响肿瘤的发生发展和侵袭转移。鼻咽癌 (NPC) 是常见的头颈部恶性肿瘤,在中国两广地区高发,易早期发生侵袭转移。鼻咽癌最主要的治疗手段是放化疗,对于没有发生远处转移的鼻咽癌患者控制率高达 90%,而发生了远处转移的晚期鼻咽癌患者生存率仅为 15% ~ 20%^[6]。目前只能对鼻咽癌进行二级预防,通过 EB 病毒 (epstein-barr virus, EBV) 血清学筛查寻找鼻咽癌高危人群。目前很多研究表明 miRNA 在鼻咽癌细胞和组织中表达量异常,扮演类似癌基因或者抑癌基因的角色,在 NPC 的发生、发展、侵袭转移等发挥重要作用。它们极其可能成为未来 NPC 的生物标志物和治疗靶点,本文就 miRNA 在 NPC 侵袭及转移方面综述最新研究进展。

1 miRNA 的作用机制与生物学功能

miRNA 通常由 RNA 聚合酶 II 转录,最初产物为约数百个核苷酸的初始 miRNA,在胞核内被处理成约 70 个核苷酸的 miRNA 前体,然后

输送到胞质后被剪切产生 20 个左右核苷酸的双链 miRNA,在解螺旋酶的作用下,其中一条结合到 RNA 诱导沉默复合体中,通过与其互补的靶信使 RNA (message RNA, mRNA) 通过完全或者不完全配对的形式调控其靶基因来发挥作用,另一条则被降解^[7]。miRNA 的作用方式主要有 3 种:① miRNA 的 5' UTR 与靶 mRNA 的 3' UTR 不完全互补配对,从而抑制蛋白翻译过程,此时 mRNA 水平并不会下降;② 若发生完全互补配对,通过经典的 RNA 干扰途径降解靶 mRNA,从而调节细胞的增殖、分化和凋亡等^[7];③ 指导靶向 mRNA 快速脱腺苷化,快速衰减 mRNA 和降低其表达水平^[8]。

2 与 NPC 侵袭转移相关的 miRNA

肿瘤的侵袭转移是宿主与肿瘤细胞之间一系列多因素相互作用的结果,这些因素包括癌基因、抑癌基因、信号转导基因、细胞因子、基质金属蛋白酶和黏附分子等。研究发现多种与 NPC 侵袭转移相关的 miRNA; EBV 病毒编码的 miRNA (EBV-miRNA)、宿主编码 miRNA (host encoded miRNA, hmiRNA)、无细胞 miRNA (cell free miRNA) (表 1),它们通过各种信号通路促进或者抑制 NPC 侵袭转移,有可能成为 NPC 诊断和预后相关的生物学标志物。

2.1 与 NPC 侵袭转移相关的 EBV-miRNA

EBV 除了表达潜伏膜蛋白 (latent membrane protein, LMP) 以外,还可以通过表达 miRNA 促进 NPC 的发展。EBV 是目前发现第一个编码 miRNA 的病毒,至今为止共发现 40 多个 EBV 编码的 miRNA,它们除调控病毒本身外也调控宿主细胞的生物学行为^[9]。EBV 的 BamHI-A

作者简介:周世平,男,硕士研究生。
通讯作者:黄光武,Email: hgw1288@126.com

右向转录物 (BamHI-A rightward transcripts, BART) 是经过转录后选择性剪接的基因产物, 存在于 EBV 的所有潜伏状态, 在 NPC 的演进过程中至关重要。BART 可产生 2 簇 miRNAs, 即 BART1 簇 (12 个 miRNA) 和 BART2 簇 (15 个 miRNA)。EBV 编码的 LMPs 在 NPC 中同样发挥促癌作用。Tsao 等^[10] 利用 RT-PCR 分析发现在 NPC 中 EB 病毒潜伏膜蛋白 1 (LMP1) mRNA 大部分表达, 而行免疫组化检测仅有 20% ~ 68% 可以检测 LMP1。miRNA 在转录水平调节 LMP1 和 EBV 潜伏膜蛋白 2A (LMP2A), 为 NPC 中 LMP 在 mRNA 和蛋白差异方面提供一个更完善的解释。LMP1 和 LMP2 参与 B 细胞信号转导, 尤其是 LMP2 可以促使 B 细胞向黏膜上皮迁移运动^[11], 这种迁移特性可能跟 NPC 侵袭转移有关。EBV 编码的 miR-BART1-5p, miR-BART16, miR-BART17-5P 属于 BART1 簇, 研究表明它们可作用于 LMP1 基因的 3' UTR, 在转录和转录后水平上抑制 LMP1 蛋白质的表达, 从而抑制 LMP1 介导的 NF- κ B 信号通路^[12]。这些 EBV-miRNA 还通过降低胶原蛋白减弱 LMP1 对 NPC 细胞的顺铂敏感性, 促进 NPC 的侵袭转移。这表明了 EBV-miRNA 借助 LMP1 来改变 NPC 细胞的生物学行为。LMP2A 是一种强大的被细胞毒性 T 细胞识别的免疫病毒抗原, EBV 编码的 miR-BART22 属于 BART2 簇, 它可以下调 LMP2A 的水平可以使 EBV 感染的细胞免受宿主免疫监视, 从而增强 NPC 侵袭转移的能力^[13]。

2.2 与 NPC 侵袭转移相关的 hmiRNA

hmiRNA 也是一种重要的调节因子, 50% 以上的编码人类 miRNA 定位于肿瘤的相关基因组区域 (包括杂合子缺失区、染色体扩增区以及脆性位点), 它们通过很多重要的信号通路调节 NPC。miR-10b、miR-29c、miR-200a、miR-141、miR-216b、miR-18a、miR-144 和 miR-155 等在 NPC 侵袭转移上发挥促进或者抑制肿瘤作用。见表 1。

2.2.1 miR-10b miR-10b 定位于人类染色体 2q, 即 HOXD4 与 HOD8 基因之间, 由 has-miR-10b 编码, 其前体为一发夹结构。Ma 等^[14] 发现在一个侵袭性很强的人乳腺癌细胞系中阻断 miR-10b 的活动, 则侵袭性较强的乳腺癌细胞的侵袭力将降为原来的 10%, 而将

miR-10b 导入一些非侵袭性乳腺癌细胞后, 该种肿瘤细胞的侵袭力将明显增加。miR-10b 会通过调控阻遏抑制同源异型盒 D10 蛋白 (homeobox D10, HOXD10) 的表达, 提高 Ras 同系物家族成员 C (ras homolog gene family member C, RHOC) 的表达水平来影响肿瘤的转移和侵袭能力。miR-10b 在肝癌中通过不同的途径上调 miR-10b, 从而促进癌细胞的侵袭与转移^[15]。同样, miR-10b 在 LMP1 表达阳性的 NPC 细胞系中高水平表达, 沉默 LMP1 或者 Twist 可以引起其表达水平下调^[16]。Twist 是一种与 NPC 转移有关的转录因子, LMP1 通过 Twist 诱导上皮间质化, 由此促进 NPC 的高转移特性^[17]。Li 等^[16] 研究表明可能存在着 LMP-1/Twist/miR-10b 信号通路。LMP1 通过诱导 Twist 上调 miR-10b 的表达水平, 从而增加 NPC 细胞的侵袭及转移性。

2.2.2 miR-29c Sengupta 等^[18] 研究 31 例 NPC 及 10 例正常鼻咽上皮组织的 miRNA 表达情况。他们从 207 个 miRNAs 中筛选出 8 个有意义的 miRNA: 2 个表达上调 (miR-151、miR-192), 6 个表达下调 (miR-29c、miR-34b、miR-34c、miR-212、miR-216、miR-217)。经比较发现 miR-29c 在 NPC 中的表达明显降低, 构建相关细胞模型, 将 miR-29c 的前体 RNA 转染至 HeLa 细胞和 HepG-2 细胞, 以未转染细胞为对照组, 检测转染组与对照组细胞内多个编码细胞外基质蛋白 (胶原蛋白、层黏连蛋白 γ 1 等) 的 mRNA 水平, 发现 miR-29c 的导入后多个细胞外基质蛋白的 mRNA 水平下调, 同时根据荧光素酶报告基因系统明确了 miR-29c 作用位点在于编码细胞外基质蛋白 mRNA 的 3' UTR。miR-29c 下降后引起多种细胞基质外蛋白的 mRNA 水平上调, 在 NPC 的侵袭与转移中发挥重要作用。

2.2.3 miR-200a 和 miR-141 miR-200a 和 miR-141 均属于 miR-200 家族成员, 该家族在上皮来源肿瘤的增殖、侵袭、转移中发挥重要作用。Xia 等^[19] 发现 miR-200a 的表达水平与 NPC 细胞的分化程度呈正相关, 过表达 miR-200a 抑制 NPC 细胞 C666-1 (未分化) 的生长、侵袭及转移, 而在 CNE1 (高分化) 中敲除 miR-200a 后则会促进这些过程。他们进一步研究 miR-200a 的功能性下游目标锌指结构蛋白

(zinc finger E-box binding homeobox 2, ZEB2) 和 β 1 连接素 (catenin beta 1, CTNNB1), 结果显示单独敲除 ZEB2 会影响 NPC 的侵袭与转移, 而抑制 CTNNB1 会抑制 NPC 生长, 表明 miR-200a 通过靶目标和旁路途径抑制 NPC 的生长、侵袭和转移。 β 1 连接素在 NPC 的发生发展中起着重要作用^[20]。另一项实验发现 miR-200a 通过 ZEB2 和 β 连环蛋白信号通路可将 NPC 上皮间叶细胞转为干细胞样, 这就更深一步阐明 miR-200a 在 NPC 中的作用^[21]。Zhang 等^[22] 发现 miR-141 在 NPC 组织中表达上调, 而抑制 miR-141 的表达则抑制 NPC 细胞的细胞周期、凋亡、生长、侵袭及转移。它在敲除原癌基因 c-myc 或者表达抑癌基因上腭、肺及鼻咽上皮克隆 1 (short palate, lung and nasal epithelium clone 1, SPLUNC1) 后表达下调。溴区包含蛋白 3 (bromodomain-containing protein 3, BRD3)、泛素相关蛋白 1 (ubiquitin associated protein 1, UBAP1) 和磷酸酶及张力蛋白同源基因 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 都是 miR-141 的靶目标。他们实验中发现抑制 miR-141 可以影响 Rb/E2F、丝裂原活化蛋白激酶 9 (mitogen-activated protein kinase 9, JNK2) 和蛋白激酶 B (protein kinase B, AKt) 旁路的部分重要分子。这些结果提示 miR-141 与肿瘤相关基因 c-myc、SPLUNC1、BRD3、UBAP1 和 PTEN 组成一个基因-miRNA 网络, 共同促进 NPC 的发展。

2.2.4 miR-149 在成年脊椎动物, E-钙黏素是保持上皮细胞相互粘合的主要钙黏素, 是黏合带的主要构成成分, 被视为重要的肿瘤转移抑制因子, 与上皮细胞间质转化密切相关。很多种癌组织中细胞表面的 E-钙黏素减少或消失, 以致癌细胞易从瘤块脱落, 成为侵袭与转移的前提。Luo 等^[23] 发现 miR-149 可下调 E-钙黏素的表达水平, 从而促进 NPC 细胞生长、侵袭及转移, 而敲除 miR-149 后 E-钙黏素的表达水平显著升高。miR-149 可能通过调控上皮间叶化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 促进 NPC 的侵袭与转移。可见 miR-149 也是一种促进 NPC 侵袭转移的重要因子。

2.2.5 miR-216b miR-216b 的表达水平在 NPC 细胞与正常鼻咽上皮相比减少 85%, 其表

达水平降低可导致 NPC 临床分期程度加深以及淋巴结转移^[24]。研究人员通过一系列裸鼠体内实验发现, miR216b 通过与 K-ras 基因 (v-Ki-ras2 kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, KRAS) 的 3' UTR 结合抑制 KRAS 蛋白的表达, 其表达水平与 KRAS 蛋白表达呈负相关。其机制为 miR-216b 抑制 KRAS 相关的 AKt 和丝裂原活化蛋白激酶 1 (mitogen-activated protein kinase 1, ERK) 旁路信号通路, 从而抑制 NPC 细胞的增殖、侵袭和转移。miR-216b 是一个 NPC 侵袭转移相关的抑制因子。

2.2.6 miR-18a miR-18a 是 miR-17-92 家族成员之一, 该家族成员在多种人类肿瘤组织中普遍高表达, 并作为癌基因促进细胞增殖、抑制细胞凋亡、诱导血管生成, 在肿瘤的发生发展中起重要作用。miR-18a 高水平表达与 NPC 临床分期、淋巴结转移密切相关。研究发现 miR-18a 下调 Dicer1, 而 Dicer1 可以下调 miR-200 家族和 miR-143 并引起 K-RAS 下游信号通路和 E-钙黏素改变, 从而促进 NPC 发展^[25]。

2.2.7 miR-144 Zhang 等^[26] 发现 miR-144 在 NPC 中表达上调, 抑制 miR-144 可以明显减少 NPC 细胞增殖、侵袭转移。它主要通过抑制靶基因 PTEN 来增加 pAkt 和周期素 D1 (cyclinD1) 向 G1 期转化, 降低 E-钙黏素促进 NPC 细胞侵袭转移。可见 miR-144 作为一个激活癌基因的 miRNA, 通过抑制 PTEN 表达来激活 PI3K/Akt 信号通路发挥作用。

2.2.8 miR-155 miR-155 与人类头颈鳞状细胞癌、黑色素瘤等多种肿瘤相关。Du 等^[27] 发现 LMP1 及 LMP2A 可上调 mi-155, 从而引起 miR-155 的靶基因组蛋白去甲基化酶 (jumoni domain-containing protein 1A, JMJD1A) 下调, 而 JMJD1A 的下调与肿瘤的 N 期密切相关。miR-155 在 NPC 细胞 CNE1 和 TWO3 中上调, 而 LMP1 和 LMP2A 可以诱导 miR-155 在 CNE1 和 TWO3 细胞中表达。其模拟物可以抑制 JMJD1A 和转录因子 BTB-CNC 同源异构体 1 (basic leucine zipper transcription factor 1, BACH1) 的表达, 而 miR-155 抑制剂可以促进 JMJD1A 的表达。这些表明 miR-155 在 NPC 的侵袭转移中起重要的作用。

表1 与 NPC 侵袭转移相关的 miRNA

miRNA	染色体定位	在 NPC 中表达	靶基因	功能
miR-BART1-5p	-	LMP1	下调 NF-kB 信号通路	-
miR-BART16	-	LMP1	下调 NF-kB 信号通路	-
miRBART17-5P	-	LMP1	下调 NF-kB 信号通路	-
miR-BART22	-	LMP2A	逃逸宿主细胞免疫	-
miR-10b	2q31.1	下调	HOXD10	促进 RHOC 的表达
miR-29c	1q32.2	下调	多个编码细胞外基质蛋白的基因	具体调控机制不清
miR-200a	1p36.33	下调	ZEB1/ZEB2	调控上皮间质化
miR-141	12p13.31	下调	BRD3、UBAP1、PTEN	调控上皮间质化
miR-149	2q37.3	上调	E-钙黏素	调控上皮间质化
miR-216b	2p16.3	下调	KRAS	抑制 AKT 和 ERK 旁路
miR-18a	13q31.3	上调	Dicer1	促进侵袭转移
miR-144	17q11.2	上调	PTEN	激活 PI3K/Akt 信号通路
miR-155	21q.21.3	上调	JMJD1A	促进侵袭转移

2.3 与 NPC 侵袭转移相关的 cell free miRNA

近年来,除了最受关注的宿主细胞里面的 miRNA 以外,从 EBV 阳性^[28]的 NPC 细胞中分泌出来的 cell free miRNA 也引起许多学者的兴趣。这些循环中的 cell free miRNA 在肿瘤细胞的微环境中发挥其生物学功能。Rechavi 等^[29]报道含有 EBV-miRNA 的小 RNA 分子可以从 EBV 感染的 B 细胞中转到无 EBV 感染的 T 细胞,更重要的是,它们在受体 T 细胞中沉默靶基因的表达。另外一个研究在 NPC 组织、NPC 细胞系(C15,C17 和 C666-1)以及 NPC 移植瘤的裸鼠血清中发现大量促进侵袭转移的 BART-miRNA(1 簇和 2 簇)^[30]。最近,Wong 等^[31]比较 5 个早期 NPC 和对应的正常鼻咽组织中 miRNA 的差异表达图谱,发现包括 miR-BART3、miR-BART5、miR-BART9 在内的 29 个 EBV-miRNA 表达上调。同时,他们还发现患者血清中 EBV-miRNA 的比例与鼻咽组织细胞中的 EBV-miRNA 拷贝数量呈正相关,更深一步的研究提示 EBV-miRNA 调节相应的靶基因引起不同信号通路改变,在 NPC 的发生、发展侵袭转移中起着重要作用。Meckes 等发现 NPC 细胞编码的 EBV-miRNA 借助 LMP1 向细胞外分泌,上调 EGFR,进而激活 ERK 和 PI3K/Akt 信号通路,促进 NPC 侵袭与转移^[32]。

3 小结

近年来,miRNA 在肿瘤的形成过程、侵袭转移等发挥重要作用。本文总结了与 NPC 侵袭转移相关的 EBV-miRNA、hmiRNA、cell free miR-

NA 的作用机制:EBV-miRNA 主要通过影响 LMP1、LMP2 以及相应的信号通路来影响 NPC 细胞的发展;hmiRNA 主要通过作用肿瘤侵袭转移的各种信号分子及改变 NPC 的微环境来促进或者抑制 NPC 的进程;cell free miRNA 同样可以通过控病毒本身外也调控宿主细胞的生物学行为来影响 NPC 的发展。它们在 NPC 的演变进展中起着类似癌基因或者抑癌基因的作用,提示它们极有可能成为 NPC 侵袭转移相关的生物标志物。阐明这些 miRNA 在肿瘤转移的作用,有助于建立一个作为 NPC 诊断、治疗和预后监测生物标志物的 NPC miRNA 谱,以及开发基于 miRNA 的新一代治疗药物。

参考文献:

- [1] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14* [J]. *Cell*, 1993, 75 (5): 843 - 854.
- [2] Tsai LM, Yu D. MicroRNAs in common diseases and potential therapeutic applications [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2010, 37 (1): 102 - 107.
- [3] Nimmo RA, Slack FJ. An elegant miRror: microRNAs in stem cells, developmental timing and cancer [J]. *Chromosoma*, 2009, 118 (4): 405 - 418.
- [4] Olson P, Lu J, Zhang H, et al. MicroRNA dynamics in the stages of tumorigenesis correlate with hallmark capabilities of cancer [J]. *Genes Dev*, 2009, 23 (18): 2152 - 2165.
- [5] Lin CH, Jackson AL, Guo J, et al. Myc-regulated microRNAs attenuate embryonic stem cell differentiation [J]. *EMBO J*, 2009, 28 (20): 3157 - 3170.
- [6] Chan AT, Teo PM, Johnson PJ. Nasopharyngeal carcinoma [J]. *Ann Oncol*, 2002, 13 (7): 1007 - 1015.

- [7] Meltzer PS. Cancer genomics; small RNAs with big impacts [J]. *Nature*, 2005, 435(7043): 745 - 746.
- [8] Wu L, Fan J, Belasco JG. MicroRNAs direct rapid deadenylation of mRNA [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(11): 4034 - 4039.
- [9] Cosmopoulos K, Pegtel M, Hawkins J, et al. Comprehensive profiling of Epstein-Barr virus microRNAs in nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Virol*, 2009, 83(5): 2357 - 2367.
- [10] Tsao SW, Tramoutanis G, Dawson CW, et al. The significance of LMP1 expression in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Semin Cancer Biol*, 2002, 12(6): 473 - 487.
- [11] Casola S, Otipoby KL, Alimzhanov M, et al. B cell receptor signal strength determines B cell fate [J]. *Nat Immunol*, 2004, 5(3): 317 - 327.
- [12] Lo AK, To KF, Lo KW, et al. Modulation of LMP1 protein expression by EBV-encoded microRNAs [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(41): 16164 - 16169.
- [13] Lung RW, Tong JH, Sung YM, et al. Modulation of LMP2A expression by a newly identified Epstein-Barr virus-encoded microRNA miR-BART22 [J]. *Neoplasia*, 2009, 11(11): 1174 - 1184.
- [14] Ma L, Teruya-Feldstein J, Weinberg RA. Tumour invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer [J]. *Nature*, 2007, 449(7163): 682 - 688.
- [15] Ladeiro Y, Couchy G, Balabaud C, et al. MicroRNA profiling in hepatocellular tumors is associated with clinical features and oncogene/tumor suppressor gene mutations [J]. *Hepatology*, 2008, 47(6): 1955 - 1963.
- [16] Li G, Wu Z, Peng Y, et al. MicroRNA-10b induced by Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein-1 promotes the metastasis of human nasopharyngeal carcinoma cells [J]. *Cancer Lett*, 2010, 299(1): 29 - 36.
- [17] Horikawa T, Yang J, Kondo S, et al. Twist and epithelial-mesenchymal transition are induced by the EBV oncoprotein latent membrane protein 1 and are associated with metastatic nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(5): 1970 - 1978.
- [18] Sengupta S, den Boon JA, Chen IH, et al. MicroRNA 29c is down-regulated in nasopharyngeal carcinomas, up-regulating mRNAs encoding extracellular matrix proteins [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(15): 5874 - 5878.
- [19] Xia H, Ng SS, Jiang S, et al. miR-200a-mediated down-regulation of ZEB2 and CTNBN1 differentially inhibits nasopharyngeal carcinoma cell growth, migration and invasion [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 391(1): 535 - 541.
- [20] 郑军, 徐丽娜, 石磊, 等. β -连环蛋白表达在鼻咽癌癌变过程中作用的研究 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2012, 18(2): 85 - 89.
- [21] Xia H, Cheung WK, Sze J, et al. miR-200a regulates epithelial-mesenchymal to stem-like transition via ZEB2 and beta-catenin signaling [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(47): 36995 - 37004.
- [22] Zhang L, Deng T, Li X, et al. microRNA-141 is involved in a nasopharyngeal carcinoma-related genes network [J]. *Carcinogenesis*, 2010, 31(4): 559 - 566.
- [23] Luo Z, Zhang L, Li Z, et al. miR-149 promotes epithelial-mesenchymal transition and invasion in nasopharyngeal carcinoma cells [J]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2011, 36(7): 604 - 609.
- [24] Deng M, Tang H, Zhou Y, et al. miR-216b suppresses tumor growth and invasion by targeting KRAS in nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Cell Sci*, 2011, 124(Pt 17): 2997 - 3005.
- [25] Luo Z, Dai Y, Zhang L, et al. miR-18a promotes malignant progression by impairing microRNA biogenesis in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(2): 415 - 425.
- [26] Zhang LY, Ho-Fun LV, Wong AM, et al. MicroRNA-144 promotes cell proliferation, migration and invasion in nasopharyngeal carcinoma through repression of PTEN [J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(2): 454 - 463.
- [27] Du ZM, Hu LF, Wang HY, et al. Upregulation of MiR-155 in nasopharyngeal carcinoma is partly driven by LMP1 and LMP2A and downregulates a negative prognostic marker JMJD1A [J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e19137.
- [28] 张丽卫, 罗碧强, 窦晓清, 等. 鼻咽癌患者唾液和血清及外周血白细胞中 EBV-DNA 的定量检测 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2012, 18(1): 24 - 27.
- [29] Rechavi O, Erlich Y, Amram H, et al. Cell contact-dependent acquisition of cellular and viral nonautonomously encoded small RNAs [J]. *Genes Dev*, 2009, 23(16): 1971 - 1979.
- [30] Gourzones C, Gelin A, Bombik I, et al. Extra-cellular release and blood diffusion of BART viral micro-RNAs produced by EBV-infected nasopharyngeal carcinoma cells [J]. *Virol J*, 2010, 7: 271.
- [31] Wong AM, Kong KL, Tsang JW, et al. Profiling of Epstein-Barr virus-encoded microRNAs in nasopharyngeal carcinoma reveals potential biomarkers and oncomirs [J]. *Cancer*, 2012, 118(3): 698 - 710.
- [32] Meekes DJ, Shair KH, Marquitz AR, et al. Human tumor virus utilizes exosomes for intercellular communication [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(47): 20370 - 20375.

(修回日期: 2013-07-04)