

鼻咽癌患者血清 EB 病毒抗体表达及诊断价值研究

陈珊, 刘健, 姚艺雄

肇庆市第一人民医院检验科, 广东 肇庆 526020

【摘要】 目的 探讨鼻咽癌患者血清 EB 病毒抗体表达及诊断价值, 为患者临床诊疗提供依据。方法 选取 2017 年 6 月至 2019 年 6 月肇庆市第一人民医院收治的 60 例确诊为鼻咽癌患者为研究组, 选取同期就诊的 60 例鼻咽部良性疾病患者为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测两组患者血清 EB 病毒的 VCA-IgA、EA-IgA 及 EA-IgG 抗体表达水平, 比较两组患者血清 EB 病毒抗体检测阳性率, 并采用受试者工作特征曲线(ROC)分析 3 种 EB 病毒抗体对鼻咽癌患者的诊断价值。**结果** 研究组患者血清 EB 病毒 VCA-IgA、EA-IgA 及 EA-IgG 抗体检测阳性率分别为 93.33%、53.33%、73.33%, 明显高于对照组的 18.33%、3.33%、6.67%, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); VCA-IgA、EA-IgA、EA-IgG 及其联合检测的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.698、0.514、0.685、0.943; VCA-IgA 诊断鼻咽癌患者的灵敏度、特异度、准确度、阳性检测值和阴性检测值为 92.91%、86.51%、90.03%、35.83%、99.30%; EA-IgA 诊断鼻咽癌患者的灵敏度、特异度、准确度、阳性检测值和阴性检测值为 67.62%、95.82%、94.26%、48.48%、96.77%; EA-IgG 诊断鼻咽癌患者的灵敏度、特异度、准确度、阳性检测值和阴性检测值为 84.35%、93.43%、92.51%、43.27%、98.75%; 3 种 EB 病毒抗体联合诊断对鼻咽癌患者的灵敏度、特异度、阳性检测值和阴性检测值分别为 95.31%、97.62%、98.59%、82.64%、99.57%, 均明显高于 VCA-IgA、EA-IgA、EA-IgG 单独诊断, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 与鼻咽部良性疾病比较, 鼻咽癌患者血清 EB 病毒 VCA-IgA、EA-IgA 及 EA-IgG 抗体检测阳性率均较高, EB 病毒的三种抗体可以有效筛查鼻咽癌, 而三种 EB 病毒抗体联合诊断可以有效提高患者诊断的灵敏度、特异度和准确度。

【关键词】 鼻咽癌; 血清; EB 病毒; 抗体; 诊断价值

【中图分类号】 R739.63 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)02-0175-03

Expression and diagnostic value of EB virus antibodies in patients with nasopharyngeal carcinoma. CHEN Shan, LIU Jian, YAO Yi-xiong. Department of Laboratory, Zhaoqing First People's Hospital, Zhaoqing 526020, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the expression and diagnostic value of Epstein-Barr (EB) virus antibodies in patients with nasopharyngeal carcinoma, and provide evidence for clinical diagnosis and treatment of patients. **Methods** A total of 60 patients diagnosed with nasopharyngeal carcinoma admitted in Zhaoqing First People's Hospital from June 2017 to June 2019 were selected as the study group, and 60 patients with benign nasopharynx disease treated during the same period were selected as the control group. The levels of serum EB virus antibodies (VCA-IgA, EA-IgA, and EA-IgG) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The positive rates of serum EB virus antibody detection were compared between the two groups, and the diagnostic value of three EB virus antibodies in patients with nasopharyngeal carcinoma was analyzed by receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** The positive rates of VCA-IgA, EA-IgA, and EA-IgG in the study group were 93.33%, 53.33%, and 73.33%, which were significantly higher than 18.33%, 3.33%, and 6.67% the control group ($P < 0.05$); the area under the ROC curve (AUC) of VCA-IgA, EA-IgA, EA-IgG and their combined detection were 0.698, 0.514, 0.685, 0.943; the sensitivity, specificity, accuracy, positive detection value, and negative detection value in the diagnosis of nasopharyngeal carcinoma were 92.91%, 86.51%, 90.03%, 35.83%, and 99.30% for VCA-IgA; 67.62%, 95.82%, 94.26%, 48.48%, 96.77% for EA-IgA; 84.35%, 93.43%, 92.51%, 43.27%, and 98.75% for EA-IgG; 95.31%, 97.62%, 98.59%, 82.64%, and 99.57% for combined diagnosis. The indexes of combined diagnosis were significantly higher than those of VCA-IgA, EA-IgA, and EA-IgG alone ($P < 0.05$). **Conclusion** Compared with benign diseases of nasopharynx, EB virus antibodies VCA-IgA, EA-IgA, and EA-IgG in nasopharyngeal cancer patients have a higher positive detection rate. Combined detection of the three antibodies can effectively screen nasopharyngeal cancer, which can effectively improve the sensitivity, specificity and accuracy of diagnosis as compared with each antibody alone.

【Key words】 Nasopharyngeal carcinoma; Serum; Epstein-Barr virus; Antibody; Diagnostic value

鼻咽癌在我国属于常见的一种恶性肿瘤, 尤其是在我国南方地区的广东省一带, 发病率极高, 因此鼻咽癌又被称为“广东癌”^[1]。该疾病源于鼻咽部上皮组

织, 其发病位置隐蔽, 且发病早期患者体征症状不明显, 存在较高的误诊、漏诊情况, 约 75% 的患者在鼻咽癌确诊时已经为中期或中晚期, 且其五年生存率仅为

30%~45%,严重威胁到患者的生命安全^[2-3]。因此,能够有效进行鼻咽癌的早期诊断与早期治疗对于控制鼻咽癌的病情发展具有重要意义。近年来,随着对恶性肿瘤的研究逐步深入,发现鼻咽癌的发病机制可能与特殊的环境因素及遗传因素有关,且与EB病毒的感染具有一定的相关性,在鼻咽癌患者的血清检测当中,绝大多数患者检测到抗EB病毒抗原的抗体^[4-5]。通过对患者血清EB病毒抗体的检测可以对鼻咽癌进行早期的预警与筛查,为进行鼻咽癌的早期干预治疗提供诊断依据。本文选我院近年来收治的鼻咽癌和鼻咽部良性疾病患者为研究对象,探讨鼻咽癌患者血清EB病毒抗体表达及诊断价值,为患者临床诊疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年6月至2019年6月肇庆市第一人民医院收治的60例确诊为鼻咽癌患者为研究组,并选取同期就诊的60例鼻咽部良性疾病患者为对照组。对照组患者中女性27例,男性33例;年龄19~76岁,平均(40.32±7.28)岁;鼻咽炎27例,鼻息肉33例。研究组患者中女性23例,男性37例;年龄23~78岁,平均(43.77±7.93)岁;TNM临床分期:Ⅰ期7例,Ⅱ期17例,Ⅲ期16例,Ⅳ期20例。两组患者的年龄、性别比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:①所有患者均经病理诊断确诊且未经治疗;②所有患者资料完整。排除标准:①肝肾功能异常者;②精神障碍者;③妊娠或哺乳期者。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属知情并签署同意书。

1.2 观察指标与检测方法 比较两组患者血清EB病毒抗体检测阳性率。抽取两组患者清晨空腹肘静脉血5 mL,置于无抗凝剂的真空管,静置30 min后使用离心机器以3 000 r/min的速度常温状态下离心10 min,取其上清液,放置在-80℃冷冻环境中保存待

检。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)对两组患者3种EB病毒抗体(VCA-IgA、EA-IgA及EA-IgG)进行检测,检测试剂盒选自中山生物工程有限公司。使用酶标检测仪(深圳雷杜生命科学股份有限公司)检测3种抗体的吸光度值,Cut off=0.10+阴性对照A值均值(A值大于0.1时结果作废,重新实验)。标本A值 \geq Cut off值:患者被判断为EB病毒抗体阳性;标本A值 $<$ Cut off值:患者被判断为EB病毒抗体阴性。所有实验均由专业人员严格按照操作章程、制度进行。

1.3 统计学方法 应用SPSS19.0统计学软件分析数据,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析3种EB病毒抗体对鼻咽癌患者的诊断价值,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血清EB病毒抗体检测阳性率比较 研究组患者血清EB病毒VCA-IgA、EA-IgA及EA-IgG抗体检测阳性率均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组患者血清EB病毒抗体检测阳性率比较[例(%)]

组别	例	VCA-IgA	EA-IgA	EA-IgG
对照组	60	56 (93.33)	32 (53.33)	44 (73.33)
研究组	60	11 (18.33)	2 (3.33)	4 (6.67)
χ^2 值		15.627	9.729	12.615
P 值		0.001	0.008	0.004

2.2 三种EB病毒抗体对鼻咽癌患者的诊断效能比较 三种EB病毒抗体联合诊断的ROC曲线下面积(AUC)明显高于VCA-IgA、EA-IgA、EA-IgG单独诊断;三种EB病毒抗体联合诊断对鼻咽癌患者的灵敏度、特异度、阳性检测值和阴性检测值均明显高于VCA-IgA、EA-IgA、EA-IgG单独诊断,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 三种EB病毒抗体对鼻咽癌患者的诊断效能比较(%)

指标	AUC	灵敏度	特异度	准确度	阳性预测值	阴性预测值
VCA-IgA	0.698	92.91 ^a	86.51 ^a	90.03 ^a	35.83 ^a	99.30 ^a
EA-IgA	0.514	67.62 ^a	95.82 ^a	94.26 ^a	48.18 ^a	96.77 ^a
EA-IgG	0.685	84.35 ^a	93.43 ^a	92.51 ^a	43.27 ^a	98.75 ^a
三种抗体联合诊断	0.943	95.31	97.62	98.59	82.64	99.57
χ^2 值	12.236	15.052	12.079	7.134	16.14	4.612
P 值	0.004	0.001	0.005	0.012	0.001	0.034

注:与三种抗体联合诊断比较,^a $P<0.05$ 。

3 讨论

近年来,鼻咽癌的发病率逐年升高,尤其在在我国南方地区,发病率更是居高不下,其发病机制目前尚未完全明确,而医学界普遍认为,鼻咽癌的发病机制与患者的环境、遗传、EB病毒感染息息相关^[6-7]。研究

表明,患者EB病毒长期反复感染会导致其鼻咽部上皮永生化和进一步导致鼻咽部位的恶化^[8]。EB病毒在进入患者机体的鼻咽部上皮细胞内长期潜伏增殖,一旦患者恶性肿瘤病发导致其免疫功能下降或紊乱,潜伏在上皮组织细胞的EB病毒就会活化并且进

一步引发感染,从而使得患者机体做出应对反应,产生 VCA-IgA、EA-IgA、EA-IgG 等抗体^[9-10]。因此,针对 EB 病毒这一情况,对患者血清进行病毒抗体检测,有助于其鼻咽癌病情的早期诊断,并对其及时的治疗与干预起积极作用。

本研究采用 ELISA 法对 60 例鼻咽癌患者和 60 例鼻咽部良性疾病患者的三种 EB 病毒抗体进行检测,检测结果显示,鼻咽癌患者血清中 VCA-IgA、EA-IgA 及 EA-IgG 等 EB 病毒抗体的阳性率明显高于鼻咽部良性疾病的患者,说明 VCA-IgA、EA-IgA、EA-IgG 这三种 EB 病毒抗体能够对鼻咽癌的检测起到辅助诊断的作用,是十分重要的血清诊断标志物。鼻咽癌患者通常在出现临床症状 3 年前左右会出现 EB 病毒抗体的持续升高并能够通过仪器检测^[11-12]。有研究表明,对鼻咽癌患者予以有效治疗或手术,可使其血清中 VCA-IgA、EA-IgA 及 EA-IgG 等 EB 病毒抗体的阳性率明显下降;而鼻咽癌良性疾病患者或健康者血清 VCA-IgA、EA-IgA 及 EA-IgG 等 EB 病毒抗体呈阳性,将明显增加鼻咽癌的发病风险。所以,对鼻咽癌高发区人群进行 VCA-IgA、EA-IgA、EA-IgG 等 EB 病毒相关抗体筛查,对于鼻咽癌的早期诊断与干预治疗具有重要意义。

在 3 种 EB 病毒抗体诊断鼻咽癌中,VCA-IgA 是临床筛查鼻咽癌的经典指标,但在其检测中所表现出的高灵敏度存在假阳性的可能,需要在长期临床实践中验证其可靠性,但阳性患者出现鼻咽癌的概率不到十分之一,所以进行诊断排除阳性患者的患病率仍需要进行大量的实践工作,并且在排查中对患者经济造成较大压力^[13-14]。EA-IgA 单一诊断鼻咽癌患者的灵敏度低,在正常人体中基本不会被查出,而鼻咽癌患者抗体滴度低于 1.5 时也难以显示阳性,因此 EA-IgA 单一诊断鼻咽癌可能存在漏诊的情况^[15-16]。诊断使用 EA-IgG 抗体检测效果相对较好,具有较高的特异性,但 EA-IgG 阳性检测值较低。由检查结果可以得知,VCA-IgA 诊断鼻咽癌的灵敏度显著高于 EA-IgA、EA-IgG,但其特异度和准确度均明显低于 EA-IgA、EA-IgG;采用单一病毒抗体指标进行诊断时,各指标阳性检测值均达不到 50%,使用 3 种 EB 病毒抗体联合诊断时,阳性预测值可升高至 82.64%,AUC 也增高至 0.943,提升效果十分明显,说明采用三种病毒抗体联合检测能够有效的提高诊断准确度,弥补单一指标检测的不足,能够为鼻咽癌患者的诊断提供可靠依据,三种 EB 病毒抗体联合诊断的临床应用价值高,对于鼻咽癌患者的早期诊断和干预治疗意义重大^[17-18]。

综上所述,与鼻咽部良性疾病患者相比,鼻咽癌患者血清 EB 病毒 VCA-IgA、EA-IgA 及 EA-IgG 抗体检测阳性率均较高。VCA-IgA、EA-IgA 及 EA-IgG 抗体均可以有效筛查鼻咽癌患者,而三种 EB 病毒抗体联合诊断可以有效提高患者诊断的灵敏度、特异度和

准确度,有利于患者早期诊断、疗效判定及预后判断,为患者及时制定个性化治疗方案,进而提高鼻咽癌治愈率和患者生存时间。

参考文献

- [1] 伍玉,高向阳,张晓阳,等. EB 病毒 6 项抗体联合检测在临床诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(5): 683-685.
- [2] 杜云,俞霞,季明芳. EB 病毒血清抗体水平与鼻咽癌临床分期相关性研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(19): 869-872.
- [3] NAKANISHI Y, WAKISAKA N, KONDO S, et al. Progression of understanding for the role of Epstein-Barr virus and management of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2017, 36(3): 435-447.
- [4] 陈善昌,吴家恩,张小娟,等. 血清 VCA-IgA、NA1-IgA、Zta-IgA 检测在鼻咽癌筛查中的应用价值[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(13): 1883-1884, 1888.
- [5] RUMAYOR PIÑA A, DOS SANTOS HT, CARLOS R, et al. Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma of guatemalan and brazilian patients [J]. *Int J Surg Pathol*, 2017, 25(4): 304-309.
- [6] 潘继钊,黄海深,朱苑霞,等. 探讨三种 EB 病毒抗体检测在鼻咽癌筛查中的临床价值[J]. 中国医药科学, 2016, 6(19): 225-228.
- [7] RUUSKANEN M, IRJALA H, MINN H, et al. Epstein-Barr virus and human papillomaviruses as favorable prognostic factors in nasopharyngeal carcinoma: A nationwide study in Finland [J]. *Head Neck*, 2019, 41(2): 349-357.
- [8] 翁敬锦,司勇锋,邓卓霞,等. 鼻咽癌复发患者 EB 病毒 DNA 及抗体的表达情况及其临床意义[J]. 广西医学, 2016, 38(10): 1355-1358.
- [9] 娄雪茵. 检测血清 EB 病毒抗体对鼻咽癌的诊断价值[J]. 河南外科学杂志, 2016, 22(1): 54-55.
- [10] YIU SPT, HUI KF, CHOI CK, et al. Intracellular iron chelation by a novel compound, C7, reactivates Epstein-Barr virus (EBV) lytic cycle via the ERK-autophagy axis in EBV-positive epithelial cancers [J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(12): E505.
- [11] 李璐,王建红,黄辉,等. EB 病毒 miR-BART4 和 miR-BART18-3p 在鼻咽癌中的表达及意义[J]. 安徽医科大学学报, 2015, 50(9): 1267-1270.
- [12] KALRA M, GERDEMANN U, LUU JD, et al. Epstein-Barr virus (EBV)-derived BARF1 encodes CD4⁻ and CD8⁻ restricted epitopes as targets for T-cell immunotherapy [J]. *Cytotherapy*, 2019, 21(2): 212-223.
- [13] SENDA N, MIYAGAKI T, OKA T, et al. Case of extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type, accompanied by Epstein-Barr virus-positive nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Dermatol*, 2019, 46(5): e161-e163.
- [14] 陈善昌,吴家恩,陈栋,等. 17175 例体检人群中 EB 病毒抗体阳性结果分析[J]. 中国基层医药, 2016, 23(11): 1653-1655.
- [15] 付丽,李延忠. 鼻咽癌筛查中三种 EB 病毒抗体检测的应用价值分析[J]. 临床医药文献杂志, 2017, 4(84): 16450-16453.
- [16] TAN LSY, WONG B, GANGODU NR, et al. Enhancing the immune stimulatory effects of cetuximab therapy through TLR3 signalling in Epstein-Barr virus (EBV) positive nasopharyngeal carcinoma [J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(11): e1500109.
- [17] 叶倩,李筱莉,陈岩松,等. 联合检测 EB 病毒不同抗体及 EB 病毒 DNA 在鼻咽癌血清学诊断中的价值[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(19): 3045-3048.
- [18] 顾向明,李莹莹,吕蓉,等. 血清同型半胱氨酸与 EB 病毒 3 种抗体在鼻咽癌中的相关性及其诊断性能评价[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 26(2): 231-233.

(收稿日期:2019-07-11)