

EB 病毒抗体联合检测在鼻咽癌血清学诊断和筛查中的应用评价

李筱莉, 陈燕, 叶倩, 刘秀琴(福建医科大学附属福建省肿瘤医院检验科, 福州 350014)

【摘要】 目的 探讨单项和联合检测 EB 病毒(EBV) VCA-IgA、EA-D-IgG 和 EA-D-IgA 3 种抗体在鼻咽癌血清学诊断及筛查中的价值。**方法** 收集 300 例鼻咽癌患者血清, 选择鼻咽良性疾病 91 例及可能与 EB 病毒感染有关的其他癌症患者 100 例为对照研究对象。用酶联免疫吸附试验(ELISA)对所有患者同时检测血清 EBV VCA-IgA、EA-D-IgG 和 EA-D-IgA 3 种抗体, 评价单项和联合检测 EB 病毒抗体对鼻咽癌的血清学诊断和筛查的价值。**结果** 单项 EB 抗体对鼻咽癌诊断的敏感性和特异性分别为: VCA-IgA 82.0%、85.7%, EA-D-IgG 84.6%、95.6%, EA-D-IgA 44.0%、97.8%, 平行联合检测 VCA-IgA 和 EA-D-IgG 的敏感性为 97.2%, 大大高于各单项 EBV 抗体检测结果, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 阴性预测值也高于 VCA-IgA 和 EA-D-IgA, 差异也有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 联合检测 EBVCA-IgA 和 EA-D-IgG 有互补作用, 二者平行联合检测可提高鼻咽癌血清学诊断及筛查的敏感性, 序列联合检测可提高鼻咽癌血清学筛查的特异性。

【关键词】 鼻咽肿瘤/诊断; 抗体, 病毒; 疱疹病毒 4 型, 人; 普查

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.02.006 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)02-0140-02

Applicational value of combination detection of antibodies against Epstein-Barr virus in serological diagnosis and screening of nasopharyngeal carcinoma LI Xiao-li, CHEN Yan, YE Qian, LIU Xiu-qin (Department of Clinical Laboratory, Affiliated Fujian Tumor Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350014, China)

【Abstract】 Objective To investigate the value of combinational or separate detection of three antibodies against Epstein-Barr virus (EBV) VCA-IgA, EA-D-IgG and EA-D-IgA by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in the serological diagnosis and screening of nasopharyngeal carcinoma (NPC). **Methods** We measured VCA-IgA, EA-D-IgG and EA-D-IgA expression in 300 serum specimens of NPC, 91 serum specimens of benign nasopharyngeal diseases and 100 serum specimens of cancer by ELISA. To analyze the applicational value of combinational or separate detection of these antibodies in the serological diagnosis and screening of NPC. **Results** The separate diagnostic sensitivity and specificity to NPC were: 82.0% / 85.7%, for VCA-IgA; 84.6%, 95.6% for EA-D-IgG and 44.0%, 97.8% for EA-D-IgA. However, the sensitivity was 97.2% in parallelly detecting VCA-IgA and EA-D-IgG, which was much higher than anyother individual antibodies ($P < 0.05$). The negative predictive value was also higher than that of VCA-IgA and EA-D-IgA ($P < 0.05$). **Conclusion** Combinationally parallel detection of antibodies against EBV can improve the sensitivity in diagnosis and screening of NPC, and subsequent combination detection can improve the screening specificity.

【Key words】 nasopharyngeal neoplasms/diagnosis; antibodies, viral; herpesvirus 4, human; mass screening

鼻咽癌是我国南方人群高发的恶性肿瘤, 由于病变隐蔽、早期症状不明显, 常易误诊和漏诊。早期诊断、早期治疗是争取最佳治疗效果的关键。大量研究认为 EB 病毒(EBV)感染与低分化鼻咽癌密切相关, 绝大多数鼻咽癌患者血清中有抗 EBV 多种抗原的抗体存在^[1]。EBV 抗体的血清学检测已经成为鼻咽癌的重要辅助诊断指标。间接免疫荧光法是检测 EBV 抗体的金标准, 但需要荧光显微镜, 多数实验室难以开展, 而酶联免疫吸附试验(ELISA)简便、快速、高通量, 结果客观。本文采用 ELISA 同时检测 300 例鼻咽癌患者、100 例其他癌症患者及 91 例鼻咽部良性疾病患者血清 EBV VCA-IgA、EA-D-IgG 和 EA-D-IgA 3 种抗体, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 标本来源 鼻咽癌血清标本 300 份, 取自 2008 年 11 月至 2009 年 8 月在本院住院治疗、经鼻咽镜活检病理证实的鼻咽癌患者, 其中治疗前 267 例、治疗后 33 例, 男 233 例, 女 67

例, 年龄 12~78 岁, 中位年龄 53 岁。非鼻咽癌的其他癌症患者血清 100 例, 其中肝癌 12 例、乳癌 12 例、食管癌 14 例、肺癌 12 例、胃癌 9 例、肠癌 10 例、宫颈癌 14 例、淋巴瘤 12 例、其他 5 例; 男 56 例、女 44 例, 中位年龄 50 岁。鼻咽部良性疾病患者血清 91 例, 其中急慢性咽炎 17 例、鼻炎 18 例、耳鸣 18 例、中耳炎 13 例、口腔溃疡 10 例、鼻出血 15 例; 男 46 例, 女 45 例, 中位年龄 44 岁。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 试剂 EBV VCA-IgA 抗体、EA-D-IgA 抗体采用德国欧蒙(Euroimmun)的 ELISA 试剂盒; EA-D-IgG 抗体采用郑州安图 ELISA 试剂盒。

1.2.2 仪器 奥地利 Anthos Fruido 型洗板机、Anthos 2010 型酶标仪。

1.3 检测方法 严格按上述试剂盒说明书进行操作; 德国欧蒙 EB 病毒 VCA-IgA 抗体、EA-D-IgA 抗体均以吸光度/阳性

判定值(S/CO)≥1.1 为阳性,郑州安图 EA-IgA 抗体以 S/CO ≥1.0 为阳性。

1.4 统计学方法 运用 SPSS13.0 统计软件进行统计分析;平行检验敏感度=敏感度甲+(1-敏感度甲)×敏感度乙;平行检验特异度=特异度甲×特异度乙;序列检验敏感度=敏感度甲×敏感度乙;序列检验特异度=特异度甲+(1-特异度甲)×敏感度乙。率的比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 300 例鼻咽癌、91 例鼻咽部良性疾患及 100 例其他癌症患者血清 VCA-IgA、EA-D-IgG 和 EA-D-IgA 3 种抗体的阳性情况见表 1、2。

表 1 3 组患者血清 EB 病毒 3 种抗体阳性检测结果

组别	n	VCA-IgA	EA-D-IgG	EA-D-IgA
鼻咽癌	300	251	257	132
鼻咽良性疾病	91	13	4	2
其他癌症	100	9	8	0

表 3 EBV 抗体单项与联合检测对鼻咽癌患者的诊断价值比较

检测项目	灵敏度	特异性	阳性预测值	阴性预测值	阳性似然比	阴性似然比
VCA-IgA	82.0%(246/300) ^{△■}	85.7%(78/91)	91.8%(246/268)	59.5%(78/131)*	5.73	0.21
EA-D-IgG	84.7%(254/300) ^{△■}	95.6%(87/91)	95.5%(254/266)	65.4%(87/133)	19.23	0.12
EA-D-IgA	44.0%(132/300) [△]	97.8%(89/91)	98.5%(132/134)	40.0%(90/225)*	20.00	0.57
VCA-IgA+EA-D-IgG	97.2%■	81.9%	96.9%(280/289)	81.3%(87/107)	5.37	0.03

注:与 VCA-IgA+EA-D-IgG 平行联合检测的灵敏度比较,△ $P<0.05$;与 EA-D-IgA 灵敏度比较,■ $P<0.05$;阳性预测值各组间比较, P 值均大于 0.05;与 VCA-IgA+EA-D-IgG 联合检测组比较,* $P<0.05$ 。

表 4 VCA-IgA 与 EA-D-IgG 联合检测中平行试验与序列试验的灵敏度及特异性(%)

联合检测	灵敏度	特异性
VCA-IgA 与 EA-D-IgG 平行试验	97.2	81.9
VCA-IgA 与 EA-D-IgG 序列试验	69.4	97.8

3 讨 论

EBV 是嗜 B 细胞的人类疱疹病毒,EBV 所致疾病可涉及血液、呼吸、消化道等多个系统、多个脏器^[2],研究发现,EBV 的裂解感染状态与食管癌、胃癌和乳腺癌的发生具有一定相关性^[3]。本研究对 100 例非鼻咽癌的其他癌症患者血清的检测表明,淋巴瘤、肝癌、宫颈癌、食道癌,胃癌、肺癌等均有较高的 EBV 抗体阳性率也证实了上述观点。EBV 感染与鼻咽癌密切相关,其中针对病毒增殖性感染相关的 EA、VCA 的相应抗体检测对鼻咽癌有高度的特异性,通过这些抗体的测定对鼻咽癌的筛查和诊断有重要意义^[1]。

间接免疫荧光法是检测 EBV 抗体的金标准,但需要荧光显微镜,多数实验室难以开展。1982 年曾毅等在国内首先采用免疫酶法(IE)检测血清 VCA-IgA 滴度,使免疫酶法曾作为鼻咽癌血清学诊断的常规方法发挥了重要作用,但免疫酶法操作繁琐,结果判断受不同检测者主观因素影响,而 ELISA 操作简便,高通量、借助酶标仪判读结果,结果客观,重复性好,目前

表 2 鼻咽癌患者血清 EB 病毒 VCA-IgA 与 EA-D-IgG 检测结果

对比项目	EA-D-IgG 阳性	EA-D-IgG 阴性	合计
VCA-IgA 阳性	228	23	251
VCA-IgA 阴性	29	20	49
合计	257	43	300

结果显示,100 其他癌症组中有 9 例 VCA-IgA 抗体阳性,分别为淋巴瘤、宫颈癌、食管癌各 2 例,胃癌、肠癌、乳癌各 1 例;另有 8 例 EA-D-IgG 抗体阳性,分别为淋巴瘤 2 例,肝癌 2 例,宫颈癌 2 例,胃癌、肺癌各 1 例。

2.2 EBV VCA-IgA、EA-D-IgG 和 EA-D-IgA 3 种抗体单项与联合检测对鼻咽癌的血清学诊断和筛查结果比较见表 3、4。3 组病例所有检测结果中未发现 EA-D-IgA 阳性而 VCA-IgA 或 EA-D-IgG 阴性的情况,VCA-IgA 与 EA-D-IgA 联合检测结果与 VCA-IgA 单项检测结果相同,EA-D-IgG 与 EA-D-IgA 联合检测结果与 EA-D-IgG 单项检测结果相同。

多数国内外厂家生产的 ELISA 试剂与间接免疫荧光法具有很好的相关性。

根据循证检验医学对诊断性试验选择研究对象的要求^[4],本研究选择了容易与鼻咽癌混淆的鼻咽部良性疾病及可能与 EBV 感染有关的其他癌症患者^[3,5]为对照研究对象,结果显示 EBV 抗体 VCA-IgA、EA-D-IgG 和 EA-D-IgA 单项检测时对鼻咽癌的诊断灵敏度分别为 82.0%、84.7%、44.0%,特异性分别为 85.7%、95.6%、97.8%。VCA-IgA 与 EA-D-IgG 的灵敏度差异无统计学意义($P>0.05$)。但优于胡维维等^[6]用欧蒙试剂的间接免疫荧光法检测结果:VCA-IgA 71.7%、EA-IgG 50.9%;与李汉福等^[7]用免疫酶法检测这三项抗体的结果 97.78%、88.7%、67.83%比较,本研究的灵敏度稍低,特异性与其(81.38%、97.05%、99.15%)相近;本研究中 VCA-IgA、EA-D-IgA 两项结果与罗耀凌等^[8]用免疫酶法的研究结果比较上述情况类同,灵敏度存在差异的原因可能与本研究所采用的方法、试剂不同,或与所选取病例的地域差异有关。说明选用质量稳定可靠的 EBV 抗体 ELISA 试剂检测 EBV 抗体,其灵敏度、特异性等指标基本上能满足临床上进行鼻咽癌血清学辅助诊断和筛查的要求^[9]。

平行联合检测 VCA-IgA 和 EA-IgG 灵敏度可提高到 97.2%,明显高于单项 VCA-IgA、EA-IgG、EA-IgA 检测,差异有统计学意义($P<0.05$),阴性预测值也高于 VCA-IgA 和 EA-IgA 单项检测($P<0.05$);二者序列试验(下转第 144 页)