

4 种标记蛋白抗体测定在鼻咽癌体检筛查及诊断中的应用

汪 欣¹, 赵素萍², 吴 旋¹, 郑登滋² (福建中医药大学附属第二人民医院: 1. 体检中心; 2. 检验科, 福州 350003)

【摘要】 目的 检测 EB 病毒 Rta-IgG、病毒壳抗原 (VCA-IgA)、Zta-IgA、核抗原 (NA1-IgA) 抗体在鼻咽癌血清中的表达水平, 以及应用于体检中的最适指标。 **方法** 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 分别检测健康体检者和鼻咽癌患者血清中的 Rta-IgG、VCA-IgA、ZTA-IgA、NA1-IgA 抗体水平, 比较 4 项指标在鼻咽癌患者中的阳性预测值和健康体检者中的表达水平及阴性预测值。 **结果** 20 例确诊为鼻咽癌的患者检测结果数据可见, VCA-IgA 阳性预测值为 70%, NA1-IgA、Rta-IgG 阳性预测值为 85%, Zta-IgA 阳性预测值为 90%; 对 1 000 例健康体检者 4 种标记蛋白抗体检测结果数据分析可见, Zta-IgA 阴性预测值为 83.3%, VCA-IgA 阴性预测值为 89.5%, Rta-IgG 阴性预测值为 91.9%, NA1-IgA 阴性预测值为 91.5%。 **结论** 在 ELISA 检测 EB 病毒 4 种标记蛋白抗体中, 如果单独采用一种, 则以 Rta-IgG 或 NA1-IgA 为佳, 比较适合于健康体检人群的鼻咽癌体检筛查工作。如采用 NA1-IgA、Zta-IgA、VCA-IgA 或 Zta-IgA、VCA-IgA、Rta-IgG 3 项联合检测, 则可提高阳性检出率。

【关键词】 鼻咽癌; EB 病毒; 抗体; 诊断
DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2011.21.002 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)21-2563-02

The Application of the detection of four protein antibody markers in screening and diagnosis of nasopharyngeal carcinoma WANG Xin¹, ZHAO Su-ping², WU Xuan¹, ZENG Deng-zi² (1. Physical Examination Center; 2. Department of Clinical Laboratory, The Second Affiliated People's Hospital of Fujian Medical University, 350003, China)

【Abstract】 Objective To detect the levels of antibodies Rta-IgG, VCA-IgA, Zta-IgA, NA1-IgA in EB virus in nasopharyngeal carcinoma, and to find the best indicator for the medical examination. **Methods** We detected the antibodies Rta-IgG, VCA-IgA, Zta-IgA, NA1-IgA in the healthy people and nasopharyngeal carcinoma patients by Elisa. We compared the predicted positive ratio of the four indicators in nasopharyngeal carcinoma patients and the predicted negative ratio in the healthy people. **Results** The predicted positive ratio of VCA-IgA in twenty nasopharyngeal carcinoma patients was 70%. The predicted positive ratio of NA1-IgA, Rta-IgG was 85%, and the ratio of Zta-IgA was 90%. The predicted negative ratio of Zta-IgA in one thousand healthy people was 83.3%, with 89.5% of VCA-IgA, 91.9% of Rta-IgG, and 91.5% of NA1-IgA. **Conclusion** If only one kind of protein antibody marker is used among the the four protein antibody markers to detect EB virus, we recommend the Rta-IgG or NA1-IgA which is suit for screening the nasopharyngeal carcinoma in the healthy people. If the detection combines NA1-IgA, Zta-IgA, VCA-IgA or Zta-IgA, VCA-IgA, Rta-IgG, the chance to successfully detect positive cases will be improved.

【Key words】 nasopharyngeal carcinoma; EB virus; antibody; diagnosis

鼻咽癌是一种发生在鼻腔与咽部之间的恶性肿瘤, 占头颈部肿瘤的 78%。鼻咽癌多侵犯 35~50 岁的青壮年人群, 占总患病人数的 60%, 对社会、经济、劳力及家庭造成重大冲击, 危害性很大。据世界卫生组织统计, 约 80% 的鼻咽癌发生在中国, 尤其是在中国南方、香港、台湾、新加坡及其他东南亚华人区有大量病患者, 鼻咽癌的发病率约为十万分之三十到五十, 每年最少有 80 000 例新患者。鼻咽癌患者血清中抗 EB 病毒抗体水平升高^[1], 近年来, 临床上在利用血清学协助诊断鼻咽癌方面, 以重组 EB 病毒蛋白制备的酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测正在取代传统的病毒壳抗原 (VCA-IgA) 酶标检测^[2-3]。国内已有数篇采用 ELISA 血清学诊断鼻咽癌和评估患鼻咽癌风险的报道^[4]。由于鼻咽癌中大多 EB 病毒持续表达核抗原 1 (EBNA1) 以及 EB 病毒的立即早期基因 BRLF1 与 BZLF1 表达的 Rta 和 Zta 蛋白是 EB 病毒进入裂解期的关键蛋白和病毒壳抗原 VCA 等, 鼻咽癌患者主要产生 IgA 和 IgG 两种免疫球蛋白, 因此本研究设计 ELISA 检测 4 种标记蛋白抗体, 即核抗原 (NA1-IgA)、Zta-IgA、VCA-IgA、Rta-IgG, 比较其血清学用于鼻咽癌诊断和筛查方面的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取所有 2010 年 8~10 月在本院体检中心进行体检的 1 000 例体检人员的血清标本; 另选取 20 例诊断为鼻咽癌患者的血清标本。

1.2 方法 使用达安基因公司生产的 NA1-IgA、Zta-IgA 试剂盒, 同昕生物技术公司生产的 Rta-IgG 试剂盒, 北大吉比爱公司生产的 VCA-IgA 试剂盒。抽取体检人员静脉血 1~2 mL, 分离血清, 采用 ELISA, 严格按试剂盒说明书分别检测 4 种标记蛋白抗体。

1.3 统计学方法 应用 χ^2 分析, 分别对检测结果与项目的联系进行比较分析。

2 结 果

2.1 鼻咽癌患者 4 种标记蛋白抗体检测结果 见表 1。检测 3 项以上指标阳性的标本占 15 例, 这 15 例标本中 NA1-IgA、Zta-IgA、Rta-IgG 检测均为阳性, VCA-IgA 阳性有 12 例。从本次实验检测结果可见, 如采用 NA1-IgA、Zta-IgA、VCA-IgA 或 Zta-IgA、VCA-IgA、Rta-IgG 3 项联合检测, 如其中有 1 项或 1 项以上阳性就判断为阳性, 则此两种联合检测阳性检出率均

可达 100%。

表 1 鼻咽癌患者 4 种标记蛋白抗体检测结果(n=20)

项目	阳性数	阳性率(%)	阴性预测值(%)
NA1-IgA	17	85	15
Zta-IgA	18	90	10
VCA-IgA	14	70	30
Rta-IgG	17	85	15

2.2 健康体检者 4 种标记蛋白抗体检测结果 见表 2。

表 2 健康体检者 4 种标记蛋白抗体检测结果(n=1 000)

项目	阳性数	阳性率(%)	阴性预测值(%)
NA1-IgA	85	8.5	91.5
Zta-IgA	167	16.7	83.3
VCA-IgA	105	10.5	89.5
Rta-IgG	81	8.1	91.9

由表 2 可见,Rta-IgG、NA1-IgA 阳性率相对较低,分别为 8.1%和 8.5%,Zta-IgA 阳性率最高,达到 16.7%,VCA-IgA 阳性率也较高,达到 10.5%。

3 讨 论

EB 病毒是一种常见的疱疹病毒,主要通过唾液、飞沫传播,也可经输血传播。EB 病毒易感染 B 淋巴细胞,并可在口咽部上皮细胞内增殖。国际癌症研究中心于 1999 年在对致癌因子的分类标准中,EB 病毒已经被明确归为第 1 类致癌物,与鼻咽癌密切相关。研究表明,EB 病毒感染与鼻咽癌的发生密切相关,在大部分角化鳞状细胞癌和几乎所有未分化的鳞状细胞癌都有 EB 病毒的存在。与健康成人比较,鼻咽癌患者血清中各种 EB 病毒抗体水平普遍较高,并呈持续升高或保持高滴度,这一血清学特征在鼻咽癌临床症状出现之前即可检出。根据我国流行病学资料和 EB 病毒感染后产生抗体的基础理论证实,几乎所有 40 岁以上的人群均感染过 EB 病毒,80%以上的健康成人是 EB 病毒携带者。鼻咽癌在高发区的发病率约为 1/1 000,病死率居恶性肿瘤中的第 8 位,其特点是恶性程度高,常可在短期内或尚未出现耳、鼻症状时就已经到了晚期。晚期鼻咽癌患者病死率极高,5 年生存率仅 20%左右。即使生存,也因多次放疗和化疗带来的严重不良反应而使患者无法同健康人一样生活。

早期鼻咽癌治疗效果,放疗和化疗周期可以缩短而使患者少受不良反应之苦,5 年生存率高于 85%,可见鼻咽癌早期诊断是提高治疗效果、争取良好预后的关键。EB 病毒感染 B 淋巴细胞分为潜伏性感染和溶解性感染两种,潜伏性感染是多态性的,有 4 型,鼻咽癌是二型潜伏感染的主要病症之一。EB 病毒感染的血清学特征可以反映出 EB 病毒相关 IgA 抗体的免疫状态,对鼻咽癌诊断更具针对性。有关资料显示,连续数年检查 EB 病毒 IgA 抗体阳性的患者,3 年内发展为鼻咽癌者占 18.5%,5 年内发生鼻咽癌者为 33.3%。因此,在联合检测或单项检测中,两种或两种以上 IgA 抗体持续阳性的受检者属于“高危人群”,尤应高度关注并进行进一步的检查,对其中一种抗体阳性,而另外两种抗体阴性的人群要定期追踪复查。

提高早期无症状鼻咽癌检出率是医务人员追求的目标。抓住最佳治疗时机,定期体检和筛查是提高鼻咽癌早诊率、降低病死率的最好方法。

Rta 蛋白是 EB 病毒由潜伏期到裂解期立即早期 BRLF1 基因编码的产物,是 EB 病毒由潜伏期转向裂解期的关键性调

控因子,它能引起一系列的裂解早期基因的相继表达,最终引发 EB 病毒裂解感染。NA1 是大多数鼻咽癌细胞中呈潜伏性感染的 EB 病毒持续表达的核抗原,存在于细胞核内,是非结构性蛋白抗原。ZTA 是少数鼻咽癌细胞中的 EB 病毒由潜伏性感染转化为溶解性感染立即早期时相的产物。VCA 是 EB 病毒的衣壳抗原,是病毒的壳结构成分。

本实验室已开展了 4 个项目的检测工作,目前已完成了 20 例临床确诊为鼻咽癌患者 4 种标记蛋白抗体检测结果的比较和 1 000 例健康体检者 4 种标记蛋白抗体检测结果比较工作。对 20 例确诊为鼻咽癌的患者检测结果数据可见,VCA-IgA 阳性预测值为 70%,NA1-IgA、Rta-IgG 阳性预测值为 85%,Zta-IgA 阳性预测值为 90%。阳性预测值均低于 100%可能和该批患者经过治疗有关,也可能和检测例数太少有关。该批检测数据中 3 项以上阳性的标本占 15 例,这 15 例标本中 NA1-IgA、Zta-IgA、Rta-IgG 检测均阳性,VCA-IgA 阳性只有 12 例。由此可见,VCA-IgA 的阳性预测效果明显低于其他 3 项指标。从本次实验检测结果可见,如采用 NA1-IgA、Zta-IgA、VCA-IgA 或 Zta-IgA、VCA-IgA、Rta-IgG 3 项联合检测,如其中有 1 项或 1 项以上阳性就判断为阳性,则此两种联合检测阳性检出率均可达 100%^[4-5]。

对 1 000 例健康体检者 4 种标记蛋白抗体检测结果数据分析可见,Zta-IgA 阳性率为 16.7%,阴性预测值为 83.3%;VCA-IgA 阳性率为 10.5%,阴性预测值为 89.5%;Rta-IgG 阳性率为 8.1%,阴性预测值为 91.9%;NA1-IgA 阳性率为 8.5%,阴性预测值为 91.5%。由此可见 Zta-IgA 的阴性预测效果最差,而 Rta-IgG 和 NA1-IgA 阴性预测值均大于 90%。

综上所述,在 ELISA 检测 EB 病毒 4 种标记蛋白抗体中,如果单独采用一种,则以 Rta-IgG 或 NA1-IgA 为佳,比较适合于健康体检人群的鼻咽癌体检筛查工作。如采用 NA1-IgA、Zta-IgA、VCA-IgA 或 Zta-IgA、VCA-IgA、Rta-IgG 3 项联合检测,则可提高阳性检出率。

参考文献

[1] Chan JKC, Pilch BZ, Bray F, et al. Nasopharyngeal carcinoma. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. (Editors). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Head and Neck Tumours[M]. Lyon France: IARC-Press, 2005: 85-97.

[2] Ng MH, Chen HL, Luo RX, et al. Serological diagnosis of nasopharyngeal carcinoma by enzyme linked immunosorbent assay: optimization, standardization and diagnostic criteria[J]. Chin Med J Eng, 1998, 11(6): 531-536.

[3] Zong YS, Sham JS, Ng MH, et al. Immunoglobulin A against viral capsid antigen of Epstein-Barr virus and indirect mirror examination of the nasopharynx in the detection of the asymptomatic nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer, 1992, 69(1): 3-7.

[4] 朱文良. EB 病毒 Rta 蛋白抗体 IgG 在鼻咽癌诊断中的应用[J]. 中国癌症防治杂志, 2009, 1(3): 211-213.

[5] 李汉福, 钟建明, 廖建. 检测 EB 病毒 IgA/VCA, IgA/EA, IgG/EA 抗体对诊断鼻咽癌的价值[J]. 广西医学, 2007, 29(4): 500-501.