

## 血清 EB 病毒抗体水平与鼻咽癌患者预后的关系\*

令狐颖, 苗 燕, 谢 枫, 胡德峰<sup>△</sup>(贵州省人民医院体检中心, 贵阳 550002)

**【摘要】 目的** 分析治疗前 EB 病毒 Zta-IgA 与 VCA-IgA 抗体浓度与鼻咽癌预后的关系。**方法** 选取 2009 年 2 月至 2011 年 2 月收治的 130 例 EB 病毒 Zta-IgA 与 VCA-IgA 抗体阳性患者。根据抗体浓度分为低浓度组(1:5~1:20)、中浓度组(1:40~1:80)和高浓度组(>1:160)。随访 36 个月, 计算并比较各组患者生存情况。**结果** 不同抗体浓度组, 临床分期和分化程度之间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。Zta-IgA 抗体低、中、高滴度组的放疗近期总有效率分别为 90.32%、68.57%、51.56%, 差异具有统计学意义( $\chi^2 = 20.199, P = 0.003$ )。VCA-IgA 抗体低、中、高滴度组的放疗近期总有效率分别为 90.91%、71.88%、49.23%, 差异具有统计学意义( $\chi^2 = 26.370, P = 0.000$ )。Zta-IgA 抗体高滴度组、中滴度组、低滴度组平均生存时间分别为(23.78±1.10)、(27.39±2.45)、(31.11±2.10)个月, 差异具有统计学意义( $\chi^2 = 6.122, P = 0.047$ )。VCA-IgA 抗体高滴度组、中滴度组、低滴度组平均生存时间分别为(23.62±1.48)、(26.96±2.55)、(31.54±1.96)个月, 差异具有统计学意义( $\chi^2 = 6.857, P = 0.032$ )。**结论** EB 病毒 Zta-IgA 及 VCA-IgA 抗体水平与鼻咽癌患者放疗的近期疗效以及远期生存情况相关, 是鼻咽癌患者预后的独立危险因素。

**【关键词】** 鼻咽癌; EB 病毒; 抗体; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.17.004 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)17-2490-04

**Relationship between serum EB virus antibody level and prognosis in patients with nasopharyngeal carcinoma\*** LING Hu-ying, MIAO Yan, XIE Feng, HU De-feng<sup>△</sup> (Physical Examination Center, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550002, China)

**【Abstract】 Objective** To analyze the relationship between EB virus Zta-IgA and VCA-IgA antibody concentrations with the prognosis of nasopharyngeal cancer(NPC). **Methods** 130 NPC patients with EB virus Zta-IgA and VCA-IgA antibody-positive from February 2009 to February 2011 were selected and divided into the low concentration group (1:5-1:20), middle concentration group (1:40-1:80) and high concentration group (>1:160) according to the antibody concentration. The 36-month follow-up was performed. The survival rates were calculated and compared among 3 groups. **Results** There was statistically significant differences in clinical stages and degrees of differentiation among different groups( $P < 0.05$ ). The short term effective rates in the low, middle and high Zta-IgA antibody concentration groups were 90.32%, 68.57% and 51.56% respectively, the differences were statistically significant ( $\chi^2 = 20.199, P = 0.003$ ). The total short term effective rate of radiotherapy in the low, middle and high VCA-IgA antibody concentration groups were 90.91%, 71.88%, 49.23% respectively, the differences were statistically significant( $\chi^2 = 26.370, P = 0.000$ ). The average survival time in the high, middle and low Zta-IgA antibody concentration groups were (23.78±1.10), (27.39±2.45), (31.11±2.10) months respectively, the differences were statistically significant( $\chi^2 = 6.122, P = 0.047$ ). The average survival time in the high, middle and low VCA-IgA antibody concentration group were (23.62±1.48), (26.96±2.55), (31.54±1.96) months, the differences were statistically significant ( $\chi^2 = 6.857, P = 0.032$ ). **Conclusion** EB virus Zta-IgA and VCA-IgA antibody levels are related with the short-term efficacy and long-term survival of the NPC patients and the independent risk factors for the prognosis of the NPC patients.

**【Key words】** nasopharyngeal carcinoma; EB virus; antibodies; prognosis

鼻咽癌(NPC)是我国西南地区常见头颈部肿瘤之一, 贵州地区也是 NPC 的高发地区<sup>[1-2]</sup>。研究发现, Epstein-Barr(EB)病毒与 NPC 的发生、发展密切相关。作者的前期研究发现贵州省大部分地区、县的苗族布依族及汉族人群中 Zta-IgA 与 VCA-IgA 抗体水平与 NPC 的发病密切相关<sup>[3-4]</sup>。这些抗体常用于早期筛查 NPC 中。后有研究将其用于判断患者临床预后

中, 关于其对临床预后的指导意义, 很多研究也存在分歧。本研究旨在分析 NPC 患者 EB 病毒相关抗体阳性者, 其抗体水平与患者预后及生存时间之间的关系, 以便为此类抗体的临床应用打下理论基础。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2009 年 2 月至 2011 年 2 月在本院耳鼻

\* 基金项目:贵州省科技厅基金项目(黔科合 SY 字[2011]007 号)。

作者简介:令狐颖,女,本科,主任技师,主要从事临床检验及健康管理工作。△ 通讯作者,E-mail:569168069@qq.com。

喉科住院的 130 例初次检出并接受治疗的 NPC 患者纳入本研究中。其中男 92 例,女 38 例,平均年龄(46.4±11.4)岁。所有患者均经过病理活检证实为 NPC。病理类型均为鳞状细胞癌。患者接受治疗前完成心电图、胸线片、鼻咽部及颈部的 CT、MRI 检查以及血常规和肝肾功能检测。根据 2008 版 NPC 临床分期,其中 I 期 7 例,II 期 30 例,III 期 70 例,IV<sub>a</sub> 期 23 例。入选标准:所有患者 Zta-IgA、EBNA1-IgA 与 VCA-IgA 抗体滴度均大于 1:5,为阳性;所有患者签署知情同意书;所有患者均接受根治性放疗治疗。排除标准:伴有严重心肝肾功能障碍;复发性肿瘤;全身已大面积转移者。

**1.2 抗体水平检测** 清晨空腹抽取每例患者外周静脉血 5 mL 放入抗凝管中,分离上述标本的血清于 -20 °C 冻存待检。注意应嘱咐患者采血前忌食油腻食物,空腹 8 h 以上并如实填写个人信息。采用 ELISA 法联合检测研究对象血浆 EB 病毒的 Zta-IgA、EBNA1-IgA、VCA-IgA 抗体滴度。

**1.3 判断标准** 比较相对吸光度值与校正相对吸光度值有否差异及可能影响因素血清抗体水平用相对吸光度值(rOD)表示,即样本吸光度值(A)除以 2 份质控血清的平均吸光度值。临界值(cut off)=质控血清的平均吸光度(A)值×20%。当检测样本的吸光度值(A)≥临界值时定为阳性,当检测样本的吸光度值(A)<临界值时则为阴性。为了消除不同批次检测试剂对样本相对吸光度值和临界值的影响,将相对吸光度值按以下公式进行校准:校正相对吸光度(A<sub>r</sub>)=相对吸光度值(rOD)/该批次试剂检测得到的临界值。根据抗体滴度分为:低滴度组(1:5~1:20)、中滴度组(1:40~1:80)和高滴度组(>1:160)。各组间年龄、性别、临床分期等一般资料比较,差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。

**1.4 治疗方法** 所有患者接受放射性根治治疗。采用电子线外照射。面颈联合野及下颈前野给予 36 Gy 剂量。耳前野给予 65 Gy 剂量照射,如果颅底有所侵犯,给予颅底 8 Gy 剂量照射。如果乳突处颈及口咽部淋巴结肿大,可给予 58 Gy 剂量照射。颈部淋巴结预防剂量为 50 Gy。

**1.5 随访** 对所有患者出院后进行随访 36 个月,无失访病例。随访期间患者在门诊及病房行胸线片、腹部 B 超、鼻咽部 MRI、CT 等检查。记录患者的生存期,并进行分析。

**1.6 疗效评价标准** 近期客观临床疗效则按照世界卫生组织实体瘤疗效评定标准:完全缓解(CR):全部可测量病灶完全消失持续 4 周;部分缓解(PR):病灶的最大直径与最大垂直横径乘积总和减少大于 50%,持续至少 4 周;稳定(SD):病灶最大直径与最大垂直横径乘积总和减少小于 50%或增大小于 25%,持续至少 4 周且无新病灶出现;进展(PD):病灶的最大直径与最大垂直横径乘积总和增大大于 25%,或出现新的病灶。将 CR+PR 定义为有效,而 SD+PD 定义为无效。

**1.7 统计学处理** 所有数据采用 SPSS17.0 软件进行分析,计数资料采用  $\chi^2$ ,计量资料采用 *t* 检验,多组采用方差分析进行统计分析;生存分析采用 Kaplan-Meier 法进行,检验水准  $\alpha=0.05$ 。P<0.05 为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 不同滴度组一般资料比较** Zta-IgA 和 VCA-IgA 抗体滴度组的一般资料显示,3 个滴度组患者的年龄、性别、吸烟、饮酒差异均无统计学意义(P>0.05)。而临床分期和分化程度之间的差异均具有统计学意义(P<0.05)。临床分期越高,

其抗体水平越高,分化程度越低,其抗体水平越高。见表 1、2。

**表 1 Zta-IgA 抗体不同滴度组一般资料比较**

项目		低滴度 (n=31)	中滴度 (n=35)	高滴度 (n=64)	统计值
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)		45.9±10.3	46.6±11.2	46.1±10.7	F=2.452 P=0.194
性别(n)	男性	22	24	46	$\chi^2=0.120$ P=0.942
	女性	9	11	18	
临床分期(n)	I 期	5	2	0	$\chi^2=65.474$ P=0.000
	II 期	20	7	3	
	III 期	6	23	41	
	IV <sub>a</sub> 期	0	3	20	$\chi^2=95.802$ P=0.000
分化程度(n)	低	5	10	58	
	中	7	21	5	
	高	19	3	1	$\chi^2=0.427$ P=0.808
吸烟(n)	是	9	12	18	
	否	22	23	46	$\chi^2=0.197$ P=0.906
饮酒(n)	是	12	12	22	
	否	19	23	42	

**表 2 VCA-IgA 抗体不同滴度组一般资料比较**

项目		低滴度 (n=33)	中滴度 (n=32)	高滴度 (n=65)	统计值
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)		45.9±10.3	46.6±11.2	46.1±10.7	F=2.105 P=0.236
性别(n)	男性	23	22	47	$\chi^2=0.156$ P=0.925
	女性	10	10	18	
临床分期(n)	I 期	4	3	0	$\chi^2=74.064$ P=0.000
	II 期	22	6	2	
	III 期	7	22	41	
	IV <sub>a</sub> 期	0	1	22	$\chi^2=131.020$ P=0.000
分化程度(n)	低	3	7	63	
	中	9	23	2	
	高	21	2	0	$\chi^2=0.073$ P=0.964
吸烟(n)	是	10	9	20	
	否	23	23	45	$\chi^2=0.512$ P=0.774
饮酒(n)	是	11	13	22	
	否	22	19	43	

**2.2 不同抗体滴度组近期疗效评价** Zta-IgA 抗体低、中、高滴度组的放疗近期总有效率分别为 90.32%、68.57%、51.56%,差异具有统计学意义( $\chi^2=20.199$ ,P=0.003)。VCA-IgA 抗体低、中、高滴度组的放疗近期总有效率分别为 90.91%、71.88%、49.23%,差异具有统计学意义( $\chi^2=26.370$ ,P=0.000)。见表 3、4。

**2.3 EB 病毒 Zta-IgA 与 VCA-IgA 抗体不同水平组间总生存**

曲线分析 应用 Kaplan-Meier 生存分析法分析 Zta-IgA 与 VCA-IgA 抗体不同滴度组与 NPC 患者预后的关系。Zta-IgA 抗体高滴度组、中滴度组、低滴度组平均生存时间分别为 (23.78±1.10)、(27.39±2.45)、(31.11±2.10)个月,差异具有统计学意义( $\chi^2=6.122, P=0.047$ )。Zta-IgA 抗体滴度越

高,其患者生存预后越差,滴度越低,患者生存预后越好。VCA-IgA 抗体高滴度组、中滴度组、低滴度组平均生存时间分别为 (23.62±1.48)、(26.96±2.55)、(31.54±1.96)个月,差异具有统计学意义( $\chi^2=6.857, P=0.032$ )。VCA-IgA 抗体滴度越高,其患者生存预后越差,滴度越低,患者生存预后越好。

表 3 Zta-IgA 抗体不同滴度组近期临床疗效比较

组别	n	CR[n(%)]	PR[n(%)]	SD[n(%)]	PD[n(%)]	总有效率(%)
低滴度组	31	23(74.19)	5(16.13)	3(9.70)	0(0.00)	90.32
中滴度组	35	20(57.14)	4(11.43)	8(22.86)	3(8.57)	68.57
高滴度组	64	16(25.00)	17(26.56)	18(18.13)	13(20.31)	51.56

注: $\chi^2=20.199, P=0.003$ 。

表 4 VCA-IgA 抗体不同滴度组近期临床疗效比较

组别	n	CR[n(%)]	PR[n(%)]	SD[n(%)]	PD[n(%)]	总有效率(%)
低滴度组	33	24(72.73)	6(18.18)	3(9.09)	0(0.00)	90.91
中滴度组	32	18(56.25)	5(15.63)	7(21.88)	2(6.25)	71.88
高滴度组	65	16(24.62)	16(24.62)	21(32.31)	12(18.46)	49.23

注: $\chi^2=26.370, P=0.000$ 。

2.4 预后多因素 COX 模型分析 将 130 例 NPC 患者,采用 COX 模型,分析其年龄、性别、临床分期、病理分化程度、吸烟、饮酒以及两个抗体的水平与患者预后因素分析。结果显示临床分期、分化程度、Zta-IgA 和 VCA-IgA 与患者的总生存时间有关( $P<0.05$ ),为独立的预后因素。见表 5。

表 5 130 例 NPC 患者的预后多因素分析

因素	$\beta$	SE	Wald	P	Exp( $\beta$ )
性别	-0.05	0.11	0.02	0.87	0.95
年龄	0.07	0.05	0.27	0.44	1.04
临床分期	0.32	0.14	10.84	0.000	1.32
分化程度	0.27	0.24	9.68	0.000	1.39
Zta-IgA	0.45	0.10	14.82	0.000	1.56
VCA-IgA	0.41	0.19	13.17	0.000	1.53
吸烟	-0.06	0.04	0.84	0.13	0.88
饮酒	-0.09	0.01	0.66	0.20	0.91

### 3 讨论

EB 病毒是一种嗜 B 细胞的人类疱疹病毒,某些受 EB 病毒感染的 B 细胞可发生恶性转化为恶性肿瘤细胞<sup>[5-6]</sup>。由于 EB 病毒在人群中感染率高,与 NPC 的关系密切,而 NPC 又是我国高发癌瘤之一,世界上 80%左右的 NPC 发生在我国,尤以广东、广西、湖南、福建等发病率高,贵州也是高发区,其 NPC 病死率名列全国第 9 位,因此如何做好 NPC 的早期监测、早期发现、早期确诊,以便早期得到及时治疗是防控的重点<sup>[7]</sup>。自从 Old 等上世纪 60 年代首次发现 NPC 患者体内存在 EB 病毒抗体后,之后很多研究发现,此类患者体内存在不同水平,不同类型的抗体。这提示 NPC 的患病与 EB 病毒感染存在密切关系。目前研究较多的 EB 病毒相关抗体为 Zta-IgA 与 VCA-IgA 抗体<sup>[8-9]</sup>。作者前期的研究结果表明,Zta-

IgA 与 VCA-IgA 抗体在贵州少数民族地区出现概率较高。为了研究 Zta-IgA 与 VCA-IgA 抗体在 NPC 患者中的预后预测意义,本研究选取本院 Zta-IgA 与 VCA-IgA 抗体阳性的 NPC 患者 130 例,分析其预后之间的关系。

本研究结果发现,不同 Zta-IgA 和 VCA-IgA 抗体滴度组间,其在临床分期和分化程度上存在显著差异,可见临床分期越高,其抗体滴度越高,呈一定正相关,分化程度越低,其抗体滴度越高。这也充分说明 Zta-IgA 和 VCA-IgA 抗体与 NPC 的临床病理之间存在相关关系。作者对 130 例患者放疗后的短期疗效进行比较发现,Zta-IgA 抗体低、中、高滴度组的总有效率分别为 90.32%、68.57%、51.56% ( $\chi^2=20.199, P=0.003$ )。VCA-IgA 抗体低、中、高滴度组的总有效率分别为 90.91%、71.88%、49.23% ( $\chi^2=26.370, P=0.000$ )。提示这两种抗体,其滴度越高,放疗后短期疗效越差。为了验证 2 个抗体在远期生存中的作用,作者采用了生存曲线分析,结果显示 Zta-IgA 及 VCA-IgA 抗体滴度越高,其患者生存预后越差,总生存时间越短,滴度越低,患者生存预后越好,总生存时间越长。

刘孟忠等<sup>[10]</sup>报道,接受治疗前 NPC 患者的 VCA/IgA 高浓度抗体组患者 10 年生存率低于低浓度抗体组。Liu 等<sup>[11]</sup>研究发现治疗前 VCA/IgA 滴度可作为 NPC 患者生存的预后因子,而 VCA/IgG 则未见明显联系。Twu 等则指出,VCA/IgA 并不能够预测 NPC 患者的预后及生存情况。这可能由于其在选择病例数量较少,存在选择偏倚所致。

Zta-IgA 及 VCA-IgA 之所以和 NPC 患者的预后相关,这是由于这两种抗体能够反应患者体内肿瘤负荷的情况,能够较好地反映体内肿瘤及周围转移灶的情况。因此能够得到此两抗体滴度和患者预后相关的结论。

总之,NPC 患者治疗前 EB 病毒 Zta-IgA 及 VCA-IgA 抗体水平的高低可以作为 NPC 预后的独立危险因素,可以用来判断 NPC 患者放疗的近期疗效以及远期生存情况。早期检测

EB 病毒 Zta-IgA 及 VCA-IgA 抗体水平有助于临床早期制定合理的放化疗方案,为 NPC 的临床治疗提供有力的依据。

参考文献

[1] 罗耀凌,欧国萍,池沛冬,等. 联合检测 EB 病毒相关抗体和抗原对诊断鼻咽癌的价值[J]. 癌症, 2009, 28(1): 96-99.

[2] Ng SH, Chan SC, Yen TC, et al. Staging of untreated nasopharyngeal carcinoma with PET/CT: comparison with conventional imaging work-up[J]. Eur J Nuclear Med Mol Imaging, 2009, 36(1): 12-22.

[3] Hoebe EK, Hutajulu SH, van Beek J, et al. Purified hexameric epstein-barr virus-encoded barf1 protein for measuring anti-barf1 antibody responses in nasopharyngeal carcinoma patients[J]. Clin Vaccine Immunol, 2011, 18(2): 298-304.

[4] Li YD, Li YH, Zhao Y, et al. Preparation of human scfv antibody against nasopharyngeal carcinoma and identification of its specificity[J]. Acta Otolaryngol, 2012, 132(6): 663-670.

[5] Lin Z, Chen L, Fang Y, et al. Longitudinal study on the correlations of thyroid antibody and thyroid hormone levels after radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma with radiation-induced hypothyroidism [J]. Head Neck, 2014, 36(2): 171-175.

[6] 曾刚毅,唐孝亮,钟海军. 实时荧光定量 PCR 法检测鼻咽

癌患者血浆游离 EB 病毒 DNA 的临床应用[J]. 检验医学与临床, 2008, 5(10): 591.

[7] Wu Y, Deng J, Rychahou PG, et al. Stabilization of snail by NF-kappaB is required for inflammation-induced cell-migration and invasion [J]. Cancer Cell, 2009, 15(5): 416-428.

[8] Yang CF, Peng LX, Huang TJ, et al. Cancer stem-like cell characteristics induced by EB virus-encoded lmp1 contribute to radioresistance in nasopharyngeal carcinoma by suppressing the p53-mediated apoptosis pathway [J]. Cancer Lett, 2013, 344(2): 260-271.

[9] Zhang D, Mao Y, Xiong L, et al. Characterization of human fab antibody fragments specific to lmp1 (hleafab) in nasopharyngeal carcinoma for potential molecular diagnosis and therapeutic applications[J]. Oncol Lett, 2013, 5(5): 1694-1698.

[10] 刘孟忠,管迅行,高剑铭,等. EB 病毒 VCA-IgA 抗体水平与鼻咽癌患者远期疗效关系[J]. 癌症, 1998, 17(3): 48-50.

[11] Liu Z, Ji MF, Huang QH, et al. Two epstein-barr virus-related serologic antibody tests in nasopharyngeal carcinoma screening: results from the initial phase of a cluster randomized controlled trial in southern china[J]. Am J Epidemiol, 2013, 177(3): 242-250.

(收稿日期:2015-03-20 修回日期:2015-03-25)

(上接第 2489 页)

解<sup>[10]</sup>。本研究结果显示随着置管时间的延长干预早的患者的平均血流量会高于干预晚的患者,而平均静脉压会明显低于晚期干预患者;早期干预患者的凝血功能除 PT 延长外,其余的凝血功能指标与晚期干预者并没有显著的差异。以上结果进一步说明早期应用尿激酶能有效预防长期透析患者导管内纤维蛋白鞘的形成,还能治疗已经形成的导管内纤维蛋白鞘。早期进行尿激酶干预的长期透析患者除有个别出现瘀斑、瘀点外并没有出现其他的临床并发症,且出现的瘀斑及瘀点在尿激酶减量后均得到有效的缓解。

综上所述,对慢性肾功能衰竭长期血液透析患者早期应用尿激酶来进行预防和治疗导管内纤维蛋白鞘的临床疗效显著,未发生出血等不良反应,尿激酶在临床上对防止长期导管功能不良是一种很有效果的辅助手段,在临床工作中值得大力推广应用。

参考文献

[1] 蒋志伟,吕延英,夏结来,等. 肾康注射液治疗慢性肾功能衰竭的Ⅳ期临床观察研究[J]. 中国医科大学学报, 2011, 40(10): 941-945.

[2] 苏伟,尚有全,李西胜. 带袖套的中心静脉留置导管的相关临床研究[J]. 中国血液净化杂志, 2010, 9(6): 294-297.

[3] 薛志强,曾石养. 尿激酶 24 小时停留封管溶栓治疗对颈内静脉留置双腔透析导管内血栓形成的疗效研究[J]. 中国血液净化杂志, 2010, 9(5): 265-268.

[4] 孟秀云,姜立萍,杨敏,等. 尿激酶不同给药方法对隧道导管纤维蛋白鞘的影响[J]. 中华护理杂志, 2005, 40(10): 782-783.

[5] Glickman MH. HeRO vascular access device[J]. Semin Vasc Surg, 2011, 24(2): 108-112.

[6] 潘春勤,周学才,刘杰. 维持性血液透析慢性肾功能衰竭患者死亡原因调查及相关因素分析[J]. 中国医药导报, 2013, 10(19): 63-65.

[7] Gage SM, Katzman HE, Ross JR, et al. Multi-center experience of 164 consecutive hemodialysis reliable outflow [HeRO] graft implants for hemodialysis treatment [J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2012, 44(1): 93-99.

[8] 王琰,孙淑清,陈今,等. 中心静脉长期透析导管周围纤维蛋白鞘套形成伴钙化的诊治分析[J]. 中国血液净化杂志, 2014, 13(9): 666-668.

[9] 段青青,张丽红,王保兴. 中心静脉导管相关纤维蛋白鞘的研究进展[J]. 中华肾脏病杂志, 2011, 27(10): 12-13.

[10] Ni N, Mojibian H, Pollak J, et al. Association between disruption of fibrin sheaths using percutaneous transluminal angioplasty balloons and late onset of central venous stenosis [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2011, 34(9): 114-119.

(收稿日期:2015-03-25 修回日期:2015-04-19)