

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.23.002

Rta-IgG 联合 VCA-IgA 和 EA-IgA EB 病毒抗体 检测对湖南地区鼻咽癌的诊断价值研究^{*}

唐浩能,李翥冉,唐玲丽,任亚萍,陈远林,秦立新,胡 敏[△]

中南大学湘雅二医院检验科,湖南长沙 410011

摘 要:目的 探讨湖南地区 EB 病毒 Rta 蛋白抗体 IgG(Rta-IgG)联合抗 EB 病毒衣壳抗原 IgA(VCA-IgA)和抗早期抗原 IgA(EA-IgA)检测对鼻咽癌筛查和诊断的临床价值。方法 收集经病理确诊为鼻咽癌的患者 53 例作为初诊鼻咽癌组;收集健康者 213 例作为健康对照组;收集已确诊鼻咽癌且经过治疗的患者 104 例作为治疗组。3 组研究对象的血清标本均用 ELISA 定量检测血清中 Rta-IgG、VCA-IgA 和 EA-IgA 的抗体水平,并分析评价各指标在鼻咽癌诊断中的价值。结果 EB 病毒 Rta-IgG、VCA-IgA 和 EA-IgA 抗体检测鼻咽癌诊断的灵敏度分别为 81.13%、92.45%、75.47%,特异度分别为 96.71%、96.24%、98.59%,阳性预测值分别为 86.00%、85.96%、93.02%。Rta-IgG、VCA-IgA 和 EA-IgA 3 项指标联合检测将鼻咽癌诊断的灵敏度和特异度提高至 98.11%和 100.00%,且均显著高于单一的各项抗体检测。3 种抗体阳性率在鼻咽癌治疗组和初诊鼻咽癌组的变化差异无统计学意义($P>0.05$)。3 种抗体阳性率在各 TNM 分期及临床分期间差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 VCA-IgA 抗体对于湖南地区鼻咽癌的诊断效能相对最高,Rta-IgG、VCA-IgA 和 EA-IgA 三者联合检测能进一步有效提高灵敏度、特异度及阳性预测值,对鼻咽癌的筛查和诊断有极大帮助。

关键词:鼻咽癌; EB 病毒; Rta-IgG; VCA-IgA; EA-IgA

中图法分类号:R446.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)23-3396-05

Study on diagnostic value of Rta-IgG combined with VCA-IgA and EA-IgA EB viral antibodies detection in nasopharyngeal carcinoma in Hunan area^{*}

TANG Haoneng, LI Yuran, TANG Lingli, REN Yaping, CHEN Yuanlin, QIN Lixin, HU Min[△]

Department of Clinical Laboratory Medicine, Second Hospital of Xiangya,

Central South University, Changsha, Hunan 410011, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical value of EB virus Rta protein antibody (Rta-IgG) combined with VCA-IgA and EA-IgA detection in screening and diagnosis of nasopharyngeal carcinoma (NPC) in Hunan area. **Methods** Fifty-three cases of NPC definitely diagnosed by pathology were collected as the primary NPC group. Two hundreds and thirteen healthy people were collected as the healthy control group. One hundred and four patients with definitely diagnosed NPC and treatment were collected as the NPC treatment group. The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the levels of serum Rta-IgG, VCA-IgA and EA-IgA antibodies, and the value of each index in the diagnosis of NPC was analyzed. **Results** The sensitivities of EB virus Rta-IgG, VCA-IgA antibodies for detecting NPC were 81.13%, 92.45% and 75.47% respectively, the specificities were 96.71%, 96.24% and 98.59% respectively, the positive predictive values were 86.00%, 85.96% and 93.02% respectively. The sensitivity and specificity of the combined detection of Rta-IgG, VCA-IgA and EA-IgA in diagnosing NPC were increased to 98.11% and 100.00% respectively, which were significantly higher than the detection results of single antibody. The positive rate of the three antibodies had no significant difference between the NPC treatment group and non-treatment group ($P>0.05$). The positive rate of 3 kinds of antibodies had no difference between NPC treatment group and primary NPC group ($P>0.05$). **Conclusion** The efficiency of VCA-IgA antibody for diagnosing NPC in Hunan area is the highest, and the combined detection of Rta-IgG, VCA-IgA and EA-IgA can further effectively improve the sensitivity, specificity, and positive predictive value, which has the maximal help for the screening and diagno-

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(81600666)。作者简介:唐浩能,男,主管技师,主要从事代谢性疾病发病机制、免疫学诊断等方面研究。 [△] 通信作者, E-mail: huminjk@csu.edu.cn。

sis of NPC.

Key words: nasopharyngeal carcinoma; EB virus; Rta-IgG; VCA-IgA; EA-IgA

鼻咽癌是一种头颈部恶性肿瘤,在我国属于高发肿瘤。大量研究证实,应用 ELISA 检测血清相关标志物可以有效诊断鼻咽癌^[1]。其中,抗 EB 病毒衣壳抗原(VCA)、抗早期抗原(EA)的 IgA 抗体已普遍应用于鼻咽癌的筛查和诊断。近年研究发现,在鼻咽癌患者体内可检出 EB 病毒由潜伏期到裂解早期 BRLF1(EBV 裂解早期癌基因)基因表达的 Rta 蛋白,因此 EB 病毒 Rta 蛋白抗体 IgG(Rta-IgG)作为鼻咽癌筛查和诊断的新指标已引起临床关注^[2]。湖南省是我国鼻咽癌的高发省份之一,在恶性肿瘤发病率和病死率排名中,鼻咽癌分别位居第 7 位和第 6 位^[3]。有统计显示,2009—2012 年湖南省肿瘤登记地区居民鼻咽癌病死率为 3.69/10 万^[4]。目前少有关于 EB 病毒抗体对湖南地区鼻咽癌诊断价值的报道。本研究旨在通过检测湖南地区健康人群及鼻咽癌就诊人群中 EB 病毒 Rta-IgG、VCA-IgA、EA-IgA 血清抗体表达情况,探讨 Rta-IgG 抗体联合其他两种抗体对湖南地区鼻咽癌筛查、诊断及分期的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2017 年 10 月至 2018 年 6 月就诊本院且经病理确诊为鼻咽癌的患者 53 例作为初诊鼻咽癌组(初次确诊鼻咽癌且未经过任何抗肿瘤治疗),其中男 33 例、女 20 例,年龄 25~70 岁、平均(41.4±10.1)岁;收集已确诊为鼻咽癌且经过治疗的患者 104 例作为治疗组(确诊鼻咽癌且已进行规范的抗肿瘤治疗),其中男 69 例、女 35 例,年龄 22~73 岁、平均(39.4±13.4)岁;收集 2018 年 1—4 月于本院体检的健康人群 213 例作为健康对照组,其中男 129 例、女 84 例,年龄 16~75 岁、平均(41.2±12.5)岁。所有病例均经本院伦理委员会审批。初诊鼻咽癌组(53 例)中共有 49 例患者纳入 TNM 分期及临床分期^[5],其中根据原发肿瘤(T)分期:T1 期 2 例,T2 期 17 例,T3 期 17 例,T4 期 13 例;根据是否淋巴结转移(N)分期,N0 期 0 例,N1 期 2 例,N2 期 42 例,N3 期 5 例;根据是否远处转移(M)分期:M0 期 45 例,M1 期 4 例;临床分期中,Ⅱ期 1 例,Ⅲ期 24 例,Ⅳ期 24 例。治疗组患者(104 例)的治疗方案主要基于《2015 鼻咽癌 NCCN 临床实践指南》,根据其 TNM 分期及临床分期,采用单纯放疗、放疗+化疗综合治疗或化疗+姑息放疗等方案。以上所有病例的病历资料显示均来自湖南省各地区,可视为湖南地区的常住人口。

1.2 仪器与试剂 检测仪器为美国伯腾仪器有限公司

司 ELx800 酶标仪;Rta-IgG、VCA-IgA、EA-IgA 抗体检测试剂盒均购自同昕生物技术(北京)有限公司。

1.3 方法 采集所有受试者的静脉血样本,按照同昕生物技术(北京)有限公司试剂说明书使用 ELISA 检测抗体。基于试剂说明书,按照以下规则进行结果判读。Rta-IgG 抗体结果判读:计算临界值(Cut off, C.O)=0.06+阴性对照读数平均值(当阴性平均值<0.05 时,按 0.05 算;≥0.05 时,按实际值算)。标本吸光度(A 值)≥C.O 判断为阳性,A 值<C.O 判断为阴性;VCA-IgA、EA-IgA 抗体结果判读:以校准品 A 值作为 C.O,标本 A 值与校准品 A 值的比值(A 值/C.O)≥1.1 判断为阳性,A 值/C.O<0.8 判断为阴性;若 0.8≤A 值/C.O<1.1,则标本判定为可疑,应重新采集标本后检测两次。所有患者结果均与金标准(病理活检)进行对比后确诊。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据处理和统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验;计数资料以率表示,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 EB 病毒 Rta-IgG、VCA-IgA、EA-IgA 抗体检测结果 初诊鼻咽癌组和健康对照组血清 Rta-IgG、VCA-IgA、EA-IgA 3 种抗体的检测结果见表 1。结果显示初诊鼻咽癌组血清检测 EB 病毒 Rta-IgG、VCA-IgA、EA-IgA 的阳性率远高于健康对照组, χ^2 分别为 168.493、198.305、171.779,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。相比于健康对照组,初诊鼻咽癌组中 VCA-IgA 的阳性率最高,而 EA-IgA 的阳性率相对最低。

2.2 EB 病毒 Rta-IgG、VCA-IgA、EA-IgA 抗体单独及联合检测对鼻咽癌的诊断价值

2.2.1 3 种抗体对鼻咽癌诊断的评价分析 以初诊鼻咽癌组和健康对照组为研究对象,对 EB 病毒 3 种抗体(Rta-IgG、VCA-IgA、EA-IgA)单独进行诊断试验。通过与病理活检进行比较,综合评估了 3 种抗体血清学检测结果,见表 2。结果显示,VCA-IgA 抗体诊断鼻咽癌的灵敏度、阴性预测值、正确率、约登指数最高;Rta-IgG 的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、正确率与 VCA-IgA 相比,各项指标差异均无统计学意义(*P*>0.05);EA-IgA 的灵敏度、阴性预测值均显著低于 VCA-IgA,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。3 种抗体血清学检测的阳性似然比较高,均大于 10,而 VCA-IgA 的阴性似然比最小。

2.2.2 EB 病毒 3 种抗体联合检测对鼻咽癌的诊断效能 3 种抗体两两联合检测后的灵敏度、特异度和阳性预测值均高于单一抗体检测。Rta-IgG 抗体分别与 VCA-IgA 抗体、EA-IgA 抗体联合检测时,均高于单独检测时的特异度及阳性预测值;Rta-IgG+VCA-IgA 联合检测的特异度和阳性预测值分别为 99.53%和 98.04%,Rta-IgG+EA-IgA 联合检测的特异度和

阳性预测值分别为 99.53%、97.96%,与单一抗体检测相比,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Rta-IgG+VCA-IgA+EA-IgA 3 种抗体联合检测时,灵敏度达到 98.11%,特异度和阳性预测值均为 100.00%,且与诊断效能最优的单一 VCA-IgA 抗体检测相比,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 1 初诊鼻咽癌组和健康对照组 EB 病毒 3 种抗体检测结果

组别	n	Rta-IgG		VCA-IgA		EA-IgA	
		阳性数(n)	阳性率(%)	阳性数(n)	阳性率(%)	阳性数(n)	阳性率(%)
初诊鼻咽癌组	53	43	81.13 [*]	49	92.45 [*]	40	75.47 [*]
健康对照组	213	7	3.29	8	3.76	3	1.41

注:与健康对照组比较,^{*} $P<0.05$

表 2 3 种抗体对鼻咽癌诊断的评价分析

抗体	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	正确率(%)	约登指数	阳性似然比	阴性似然比
Rta-IgG	81.13	96.71	86.00	95.37	93.61	0.778	24.660	0.195
VCA-IgA	92.45	96.24	85.96	98.09	95.49	0.887	24.588	0.078
EA-IgA	75.47 [*]	98.59	93.02	94.17 [*]	93.98	0.741	53.525	0.249

注:与 VCA-IgA 比较,^{*} $P<0.05$

表 3 EB 病毒抗体联合检测鼻咽癌的诊断效能

抗体	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	约登指数
VCA-IgA+EA-IgA	96.23	99.06	96.23	0.953
Rta-IgG+VCA-IgA	94.34	99.53 [*]	98.04 [*]	0.939
Rta-IgG+EA-IgA	90.57	99.53 [*]	97.96 [*]	0.901
Rta-IgG+VCA-IgA+EA-IgA	98.11 [*]	100.00 [*]	100.00 [*]	0.981

注:与 VCA-IgA 比较,^{*} $P<0.05$

2.3 EB 病毒 Rta-IgG、VCA-IgA、EA-IgA 抗体在初诊鼻咽癌组和治疗组的水平差异 为了探讨 EB 病毒 3 种抗体水平在鼻咽癌治疗过程中是否具有显著差异,将初诊鼻咽癌组和治疗组患者作为研究对象,比较两组中抗体的阳性率。如表 4 所示,3 种抗体在治疗组的阳性率虽然高于初诊鼻咽癌组,但差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表 4 鼻咽癌治疗组和初诊鼻咽癌组抗体阳性情况比较[n(%)]

组别	n	Rta-IgG	VCA-IgA	EA-IgA
治疗组	104	77(74.04)	84(80.77)	67(64.42)
初诊鼻咽癌组	53	43(81.13)	49(92.45)	40(75.47)
χ^2		0.981	3.701	1.975
P		>0.05	>0.05	>0.05

2.4 EB 病毒 Rta-IgG、VCA-IgA、EA-IgA 抗体的阳性率与鼻咽癌 TNM 分期及临床分期的相关性 进

一步探讨了 EB 病毒相关抗体与鼻咽癌的 TNM 分期及临床分期的相关性。3 种抗体在鼻咽癌 TNM 分期及临床分期的阳性率分布见表 5。结果显示,3 种抗体的阳性率在各 TNM 分期及临床分期之间比较,差异均无统计学意义(Rta-IgG: $\chi^2=0.442、1.838、0.608、0.199、P=0.931、0.399、0.436、0.905$;VCA-IgA: $\chi^2=0.920、0.348、0.185、2.172、P=0.821、0.840、0.667、0.338$;EA-IgA: $\chi^2=3.732、0.769、1.413、2.134、P=0.292、0.681、0.235、0.344$)。

表 5 鼻咽癌组 3 种抗体阳性率与鼻咽癌 TNM 分期和临床分期的关系(n=49,%)

分期	n	Rta-IgG 阳性率	VCA-IgA 阳性率	EA-IgA 阳性率
T 期				
T1	2	100.00	100.00	100.00
T2	17	82.35	94.12	70.59
T3	17	82.35	94.12	88.24
T4	13	84.62	100.00	61.54
N 期				
N0	0	0.00	0.00	0.00
N1	2	50.00	100.0	50.00
N2	42	85.71	95.24	76.19
N3	5	80.00	100.00	80.00
M 期				
M0	45	86.67	95.56	73.33
M1	4	100.00	100.00	100.00

续表 5 鼻咽癌组 3 种抗体阳性率与鼻咽癌 TNM 分期和临床分期的关系 (n=49, %)

分期	n	Rta-IgG 阳性率	VCA-IgA 阳性率	EA-IgA 阳性率
临床分期				
I	0	0.00	0.00	0.00
II	1	100.00	100.00	100.00
III	24	83.33	83.33	83.33
IV	24	83.33	100.00	66.67

3 讨 论

鼻咽癌在确诊时大多已是中晚期,故早期诊断和治疗对提高患者 5 年生存率非常重要。鼻咽癌患者血清中常存在高滴度的 EB 病毒特异性抗体谱,血清流行病学调查表明,鼻咽癌确诊前即可检出一种或多种血清标志物,而病理检查作为诊断的金标准受病变部位及采样影响,漏检率较高。因此,EB 病毒血清学诊断作为一种更为简便、快速的方法在鼻咽癌早期诊断和防治上具有重要意义^[6]。

本研究中,53 例初诊鼻咽癌患者、213 例健康体检人群(健康对照组)和 104 例确诊鼻咽癌并经过治疗的患者(治疗组)均常驻湖南省,覆盖了长沙、株洲、湘潭、衡阳、永州、郴州、邵阳、娄底、岳阳、益阳等各个地区。对这些血清标本进行 EB 病毒 Rta-IgG、VCA-IgA、EA-IgA 3 种抗体的检测,结果显示,初诊鼻咽癌患者的 3 种抗体阳性率显著升高,表明 3 种抗体都是鼻咽癌血清学诊断的重要标志物。通过对 3 种抗体诊断鼻咽癌的综合评价分析显示,3 种抗体特异度差别不大,但灵敏度水平相差较大。VCA-IgA 的灵敏度最高,为 92.45%,EA-IgA 的灵敏度最低,只有 75.47%,低于华西医院报道的 89.00%^[7],但高于福建地区报道的 48.40%^[8]。Rta-IgG 的灵敏度为 81.13%,与其他高发地区(广东和广西)报道的 81.3%~89.3%^[9-12]接近,高于上海市的 64.08%^[13]。本次研究的特异度与其他地区无较大差异,灵敏度出现较大差异可能与地域因素有关。因此,就单一抗体对湖南地区鼻咽癌筛查效果而言,诊断效能最优的并不是 Rta-IgG,而是 VCA-IgA。后者的约登指数为 0.887,阳性似然比为 24.588>10,阴性似然比为 0.078<0.1,提示 VCA-IgA 抗体血清学试验对鼻咽癌有较高的综合诊断价值,这与国内部分地区相关报道一致^[14]。

VCA-IgA 单独检测虽然已具有较高的诊断价值,然而其阳性预测值仍不够理想,且国内已有单独检测易发生误诊、漏诊的报道^[15]。而 Rta-IgG 的诊断效能尽管不是最优,然而其能大大提高各抗体联合检测的特异度及阳性预测值;抗体联合检测在一定程度上均明显提高了灵敏度、特异度及阳性预测值。本研究结果显示,3 种抗体两两联合检测后的灵敏度、特异

度或阳性预测值高于单一抗体检测;而 Rta-IgG 与 VCA-IgA 联合检测提高的诊断效能尤为明显;当 Rta-IgG、VCA-IgA、EA-IgA 3 种抗体联合检测时将进一步提高诊断的灵敏度、特异度及阳性预测值,且均显著高于单一抗体检测最优的 VCA-IgA。因此,本研究结果初步表明,联合 Rta-IgG 能有效提高鼻咽癌诊断的特异度和阳性预测值。Rta-IgG 与 VCA-IgA 抗体联合检测或 Rta-IgG、VCA-IgA、EA-IgA 3 种抗体联合检测均可有效提高对鼻咽癌初诊患者的诊断价值,是初筛检查最值得推荐的组合。3 种抗体检测均为阳性能提示 EB 病毒的蛋白 Rta 表达,诱导鼻咽部上皮细胞发生癌变且 EB 病毒在 B 淋巴细胞中复制活跃。

同时,笔者初步探讨了 3 种抗体对治疗效果的临床价值,对确诊鼻咽癌的治疗组和初诊鼻咽癌组抗体阳性率分别进行分析比较,结果显示,3 种抗体在治疗组中的阳性率无明显差异。目前在全国其他地区已有相关报道。刘文俊^[16]的研究发现,治疗后 VCA-IgA 和 EA-IgA 抗体水平明显低于治疗前,而李仕伟等^[17]认为,VCA-IgA 和 EA-IgA 抗体在治疗后滴度虽有下降,但其治疗前后并无明显差异。其他地区的研究均未对 Rta-IgG 进行比较,且研究结果的矛盾可能与地域差异有关。需要注意的是,本研究对 3 种抗体关于疗效评价所选的治疗组和初诊鼻咽癌组二者间并无直接联系,并不是针对患者治疗前后的比对,故在未来的研究中还应追踪患者在治疗前及治疗后抗体水平的动态变化。同时,笔者推测,未来针对 Rta-IgG 和 VCA-IgA 进行的全自动定量检测用来评估疗效可能更有价值。

目前 EB 病毒抗体水平与鼻咽癌分期关系的研究尚不多且争议较大^[18],鉴于临床对其早期诊断的迫切性,本研究在有限的已确诊且分期的鼻咽癌病例中初步探讨了 3 种抗体对鼻咽癌早期诊断的临床价值。通过对 3 种抗体阳性率与鼻咽癌患者 TNM 分期和临床分期间的关系进行分析,结果显示,3 种抗体的阳性率在 T、N、M 各期及临床分期间比较,差异均无统计学意义 (P>0.05),初步表明,3 种抗体阳性率与 TNM 分期及临床分期可能并无相关性。但是值得注意的是,本次研究收集的患者临床分期多分布在Ⅲ、Ⅳ期,Ⅱ期患者例数较少,可能对试验结果造成影响。这也从另一个角度佐证湖南地区患者就诊时多半是中晚期的事实。因此,对湖南各级医院开展对鼻咽癌的早期筛查及诊断具有重要临床意义。

综上所述,湖南地区鼻咽癌发病与 EB 病毒感染关系密切,单一抗体检测最具诊断价值的仍然是 VCA-IgA。EB 病毒 Rta-IgG 的诊断效能虽然不是最优,但是 Rta-IgG 与其他两种抗体联合检测仍然可以大大提高检测的特异度及阳性预测值,对湖南地区鼻咽癌的筛查具有重要临床意义。3 种抗体的定性检测

在鼻咽癌疗效评估及 TNM 分期和临床分期中的价值尚有待进一步研究。

参考文献

[1] CHUA M L, WEE J T, HUI E P, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. Lancet, 2016, 387(10022): 1012-1024.

[2] XU X F, LU R Q, XIAO R, et al. Rta-IgG as a biomarker for diagnosis and post treatment prognostic of nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer Biomark, 2016, 16(3): 467-476.

[3] 许可葵, 史百高, 廖先珍, 等. 湖南省 2011 年肿瘤登记地区恶性肿瘤发病及死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2015, 24(5): 354-362.

[4] 邹艳花, 廖先珍, 许可葵, 等. 2009—2012 年湖南省肿瘤登记地区鼻咽癌的发病与死亡分析[J]. 实用预防医学, 2016, 23(12): 1415-1418.

[5] 中国鼻咽癌临床分期工作委员会. 中国鼻咽癌分期 2017 版(2008 鼻咽癌分期修订专家共识) [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2017, 26(10): 1119-1125.

[6] 祝元雪, 李晓江. EB 病毒 Rta 蛋白在鼻咽癌早期诊断中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(12): 2844-2846.

[7] AI P, WANG T, ZHANG H, et al. Determination of antibodies directed at EBV proteins expressed in both latent and lytic cycles in nasopharyngeal carcinoma [J]. Oral Oncol, 2013, 49(4): 326-331.

[8] 张晓琍, 周建林, 曹颖平, 等. 鼻咽癌筛查中三种 EB 病毒抗体检测的应用[J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38(2): 111-114.

[9] 许琴, 郑水华, 林素香, 等. Rta/IgG 在珠海地区鼻咽癌诊

断中的应用价值[J]. 医学信息, 2014, 27(7): 97-98.

[10] 杜满兴, 王伟佳. 联合检测 Rta-IgG、EBNA1-IgA 和 VCA-IgA 抗体对中山地区鼻咽癌的诊断价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(13): 1856-1857.

[11] 朱文良, 梁新强, 章阳, 等. 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.

[12] 唐国全, 沙慧芳, 唐玉竺, 等. 血清 EB 病毒 Rta-IgG 抗体检测对鼻咽癌的诊断价值[J]. 广西医学, 2014, 36(8): 1083-1085.

[13] 王朱健, 曹文俊, 陈浮, 等. 上海地区鼻咽癌患者血清 EB 病毒抗体检测结果分析[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2012, 12(1): 40-41.

[14] 李筱莉, 陈燕, 郑瑞卿, 等. EB 病毒 Rta 蛋白抗体 IgG 联合两种抗体在鼻咽癌诊断和筛查中的应用价值[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(3): 321-323.

[15] 邓洪, 曾毅, 郑裕明, 等. 自然人群 413164 人鼻咽癌血清学普查[J]. 中国癌症杂志, 2003, 13(2): 109-111.

[16] 刘文俊. 鼻咽癌放疗前后 EB 病毒 IgA 抗体水平变化及其临床意义[J]. 广西医学, 2016, 38(11): 1603-1605.

[17] 李仕伟, 林艳丽, 瞿卫, 等. 探讨 EB 病毒抗体对鼻咽癌筛查和疗效的临床价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(1): 113-114.

[18] 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.

(收稿日期: 2019-03-20 修回日期: 2019-06-12)

(上接第 3395 页)

[5] LIU X, TAN W, LIU Y, et al. The role of the beta2 adrenergic receptor on endothelial progenitor cells dysfunction of proliferation and migration in chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. Expert Opin Ther Targets, 2013, 17(5): 485-500.

[6] KÖKTÜRK N, GÜRGÜN A, SEN E, et al. The View of the Turkish Thoracic Society on the Report of the GOLD 2017 Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD[J]. Turk Thorac J, 2017, 18(2): 57-64.

[7] NON E. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1995, 152(3): 1107-1136.

[8] ZURFLUH S, NICKLER M, OTTIGER M, et al. Association of adrenal hormone metabolites and mortality over a 6-year follow-up in COPD patients with acute exacerbation[J]. Clin Chem Lab Med, 2018, 56(4): 669-680.

[9] EISENHOFER G, KOPIN I J, GOLDSTEIN D S. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine[J]. Pharmacol Rev, 2004, 56(3): 331-349.

[10] RINAMAN L. Hindbrain noradrenergic A2 neurons; di-

verse roles in autonomic, endocrine, cognitive, and behavioral functions [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2011, 300(2): R222-R235.

[11] MAHLER D A. Mechanisms and measurement of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Proc Am Thorac Soc, 2006, 3(3): 234-238.

[12] MAEKURA R, HIRAGA T, MIKI K, et al. Differences in physiological response to exercise in patients with different COPD severity [J]. Respir Care, 2014, 59(2): 252-262.

[13] SHIELDS R J. Functional anatomy of the autonomic nervous system[J]. J Clin Neurophysiol, 1993, 10(1): 2-13.

[14] CHISTIakov D A, ASHWELL K W, OREKHOV A N, et al. Innervation of the arterial wall and its modification in atherosclerosis[J]. Auton Neurosci, 2015, 193: 7-11.

[15] HIROTANI A, MAEKURA R, OKUDA Y, et al. Exercise-induced electrocardiographic changes in patients with chronic respiratory diseases: differential diagnosis by 99mTc-tetrofosmin SPECT [J]. J Nucl Med, 2003, 44(3): 325-330.

(收稿日期: 2019-03-16 修回日期: 2019-06-08)