

血清 EB 病毒抗体检测在鼻咽癌中的作用与地位*

魏世鸿 综述, 王小虎 审校

(甘肃省肿瘤医院放疗科, 甘肃兰州 730050)

关键词: 鼻咽癌; EB 病毒抗体; 诊断; 疗效预后

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.10.032

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)10-1380-03

鼻咽癌是我国常见的恶性肿瘤之一,尤其是在广东省和香港南部地区等讲粤语的人群中高发^[1-2]。EB 病毒(EBV)是一种传染性单核细胞增多症,与鼻咽癌、伯基特淋巴瘤以及多种淋巴瘤的发生密切相关^[3]。被病毒感染的细胞具有 EBV 的基因组,并可产生各种抗原,感染 EBV 的鼻咽癌患者根据 EBV 核抗原,早期抗原,膜抗原,衣壳抗原均产生相应的 IgG 和 IgA 抗体,故绝大多数鼻咽癌患者血清中有抗 EBV 抗体的存在^[4],其水平随着病情的变化而发生变化,是鼻咽癌的诊断、治疗后疗效判定和预后的可靠指标之一。

1 血清 EBV 抗体水平在鼻咽癌诊断中的作用

1.1 血清 EBV 抗体水平单独检测在鼻咽癌诊断中的作用

血清 EBV 抗体水平检测是潜在的肿瘤诊断方法,EBV 衣壳抗原抗体是伴随鼻咽癌发生发展的唯一生物标记,其作为单一检测在鼻咽癌中的作用是有限的,但其水平检测可作为鼻咽癌早期筛选的工具是可行的^[5-6]。在中山市进行的一项鼻咽癌人口普查研究报告,血清中 EBV 衣壳抗原抗体 IgA(EBV-VCA/IgA)阳性的人群其发生为鼻咽癌的相对危险度(RR)比健康人群高 5.8 倍^[7]。由 EBV-VCA/IgA 的检测有较高的假阳性,为鼻咽癌的诊断带来一定的困难。此外,EBV 早期抗原抗体 IgA(EBV-EA/IgA)是一个非常特殊的生物标记物,它的测定通常是与 EBV-VCA/IgA 同时用于鼻咽癌的诊断,联合检测可以提高鼻咽癌诊断的阳性率^[7]。

1.2 血清 EBV 抗体联合其他标志物检测在鼻咽癌诊断中的作用 人体感染 EBV 后,可产生对应的抗原,如 EBV 核抗原,早期抗原,膜抗原,衣壳抗原均可以产生相应的 IgG 和 IgA 抗体,并存在于鼻咽癌患者的血清中,由于单一抗体检测的价值有限,需要多个抗体进行联合检测的提高检测的敏感性。并且与其他标记物联合的抗体检测较单一抗体检测更能提高鼻咽癌诊断的准确性。

1.2.1 EBV-VCA/IgA、EBV-EA/IgG、EBV-EA/IgA 联合检测 为探讨鼻咽癌患者中 EBV-VCA/IgA 联合 EBV 早期抗原抗体 IgG(EBV-EA/IgG)检测在鼻咽癌诊断中的作用,李筱莉等^[8]用酶联免疫吸附试验对 300 例鼻咽癌患者同时检测血清 EBV-VCA/IgA、EBV-EA/IgG 和 EBV-EA/IgA 3 种抗体,评价在鼻咽癌的血清学诊断和筛查中单项和联合检测 EBV 抗体的价值,结果显示联合检测 EBV-VCA/IgA 和 EBV-EA/IgG 灵敏度可高达 97.2%,明显高于单项 EBV-VCA/IgA、EBV-EA/IgG 或 EBV-EA/IgA 的检测。EBV-VCA/IgA 联合 EBV-

EA/IgA 检测提高了鼻咽癌筛查的准确率,陈云等^[9]用酶联免疫吸附试验法检测 228 例鼻咽癌患者的血清标本,102 例正常健康体检者血清标本中 EBV 特异性 EBV-VCA/IgA 和 EBV-EA/IgA 抗体水平,结果显示联合检测 EBV 特异性 EBV-VCA/IgA 和 EBV-EA/IgA 诊断鼻咽癌,阳性预测值达到 99%,具有较高的诊断意义。

1.2.2 EBV-VCA/IgA、EBV-EA/IgA、EBV-特异性 DNA 酶及 EB 病毒 DNA 联合检测 罗耀凌等^[10]收集 160 例治疗前的鼻咽癌患者和 76 例健康成人的血清和血浆,应用免疫酶染色法检测血清 EBV-VCA/IgA、EBV-EA/IgA 及检测 EBV-特异性 DNA 酶抗体,同时用实时荧光定量聚合酶链反应(QR-PCR)分析血浆 EB 病毒 DNA 来评估其在诊断鼻咽癌中的价值,结果显示单项检测时对鼻咽癌患者诊断的敏感性和特异性 EBV-VCA/IgA 为 90.0% 和 89.5%,EBV-EA/IgA 为 75.0% 和 94.7%,EBV-特异性 DNA 酶为 76.3% 和 90.8%,EB 病毒 DNA 为 68.8% 和 88.2%;联合检测的敏感性和特异性分别为 98.8% 和 84.2%。因此可以看出联合检测可以明显提高血清学检测在鼻咽癌筛查和诊断中的价值。

1.2.3 EBV-VCA/IgA 与热休克蛋白 70 联合检测 Chen 等^[11]收集 38 例鼻咽活检的鼻咽癌患者的新鲜组织标本和血清学标本,结果 HSP70 表达和含量与血清 EBV-VCA/IgA 滴度呈正相关。也有研究报告提示鼻咽癌细胞中 EB 病毒随癌细胞增生加速而增多,可能是患者 EBV-VCA/IgA 滴度升高的原因^[12];也可能是 EB 病毒等因素刺激导致了热休克蛋白 70 的表达;亦可能与热休克蛋白 70 表达使 EBV 感染的肿瘤细胞得以大量增殖有关。热休克蛋白 70 在鼻咽癌组织中表达与鼻咽癌发生危险度有关^[13]。这些都为鼻咽癌的联合诊断提供了可靠的理论依据。

1.2.4 EBV-VCA/IgA、铁蛋白、细胞角蛋白 19 片段联合检测 黄玲莎等^[14]采用免疫酶法及电化学发光免疫分析等技术,检测 184 例鼻咽癌患者,其中 52 例鼻咽良性疾病患者、82 例正常对照者血清中的 EBV-VCA/IgA、铁蛋白及细胞角蛋白 19 片段的表达水平。结果鼻咽癌组 EBV-VCA/IgA、铁蛋白、细胞角蛋白 19 片段敏感性分别为 79.3%、46.7%、42.4%,3 项联合检测敏感性为 92.4%,与单项检测比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。EBV-VCA/IgA、铁蛋白、细胞角蛋白 19 片段联合检测对鼻咽癌的诊断具有较高的临床价值。

1.3 血清 EB 病毒抗体在鼻咽癌患者分期中的作用 鼻咽癌

* 基金项目:甘肃省科技厅创新团队资助项目(098TTCA009);甘肃省科技厅科技发展资助项目(0912TCXA009)。 作者简介:魏世鸿,男,副主任医师,主要从事胸部肿瘤放疗化疗方向的研究。 △ 通讯作者,E-mail:xhwanggs@yahoo.com.cn。

分期是根据个体内原发肿瘤以及播散程度来描述恶性肿瘤的严重程度和受累范围,临床上鼻咽癌的分期主要依据是 MR、CT、PET-CT 等影像学资料,蔡永林等^[15]收集 211 例未经治疗的鼻咽癌患者的血清,用酶联免疫吸附试验检测 Rta/IgG、EBV 核抗原抗体 IgA,用免疫酶法检测 EBV-VCA/IgA 及 EBV-EA/IgA 抗体,按“92 分期法”进行分期,分别计算各 T、N、M 分期及临床分期的各抗体阳性率及抗体水平并进行统计学分析。结果鼻咽癌各 T、N、M 分期及临床分期组 Rta/IgG 抗体 rA 值差异均无统计学意义($P>0.05$);T1 期的 EBV 核抗原抗体 IgA 的 Ra 值明显低于其他 T 分期,N0 期明显低于其他 N 分期,临床 I 期明显低于其他临床分期($P<0.05$);EBV-VCA/IgA、EBV-EA/IgA 抗体滴度各 N 分期及临床分期间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。在早期鼻咽癌中 EBV 核抗原抗体 IgA 表达水平相对较低;而 EBV-VCA/IgA、EBV-EA/IgA 水平与淋巴结转移程度呈相关性,对临床分期有一定的参考价值。罗耀凌等^[10]通过临床试验观察发现 EBV 特异性 DNA 酶抗体阳性率随着临床分期升高而增加,罗晚媛等^[16]研究发现血浆 EBV-DNA 拷贝数和鼻咽癌的分期有直接关系,证明了在不同分期的鼻咽癌患者中,EBV-DNA 的水平是有差异的。

1.4 血清 EB 病毒抗体在鼻咽癌组织分型中的作用 鼻咽癌以鳞状细胞癌较多,其分化程度越高,EBV-VCA/IgA 抗体滴度越低。有研究报道鼻咽癌多数为低分化鳞癌,产生 EBV-VCA/IgA 抗体滴度高,而高分化鳞癌患者 EBV-VCA/IgA 滴度较低。

1.5 血清 EB 病毒抗体在鉴别诊断中的作用 大量研究表明 EBV 感染与鼻咽癌的发生发展密切相关,EBV 相关抗体如 VCA-IgA、EA-IgA 和 RTA-IgG 等可作为鼻咽癌辅助诊断的血清学指标^[17-18]。多项研究结果显示:VCA-IgA 和 EA-IgA 联合检测,在鼻咽癌血清学诊断中虽然具有互补作用,但敏感度不高,检测时多项指标联合有互补的作用,可用于高发地区鼻咽癌人群的筛查和早期诊断,建议其中一项阳性者应该进行相关检查或定期复查,以便提高早期无症状鼻咽癌检出率;如果任意两项以上指标为阳性时,应当高度怀疑鼻咽癌可能,实现早期无症状鼻咽癌的准确诊断^[19-20]。

2 血清 EB 病毒抗体水平在鼻咽癌放疗效果及预后的判断

在临床中,鼻咽癌放疗效果及预后主要依靠磁共振(MR)、计算机断层扫描(CT)及功能影像如 PET-CT 等。而上述检查费用昂贵且对人体有损害。血清 EB 病毒抗体作为肿瘤临床标记物在鼻咽癌的筛查、早期诊断、鉴别诊断上已得到充分的肯定和广泛的应用。但其水平与疗效及预后的关系,在国内外尚存在一定的分歧^[21]。Neel 等^[22]报道,治疗前北美鼻咽癌患者的 VCA/IgG、EA/IgA 和 EA/IgG 水平均不能反映预后;长期随访结果提示,治疗后系列 EB 病毒血清学水平也不能准确地预测鼻咽癌患者的治疗效果^[23]。而国内凌伟等^[24]报道,中国广东省四会市鼻咽癌患者 EBV-VCA/IgA 抗体水平无论在单因素还是多因素分析均显示与患者的总生存时间有相关,在治疗前 VCA/IgA 效价越高,其生存时间越短。Liu 等^[25]研究发现,治疗前 VCA/IgA 效价水平是影响鼻咽癌患者生存的预后因素,而 VCA/IgG 则与局部控制相关,刘孟忠等^[26]则报道,治疗前 VCA/IgA 高水平组鼻咽癌患者的生存

期明显短于低水平组患者。蔡永林等^[27]研究发现,治疗前鼻咽癌患者高滴度的 EB 病毒 VCA/IgA、EA/IgA 抗体水平提示在治疗结束后,远处转移或其局部复发的风险较高,认为 VCA/IgA、EA/IgA 可为鼻咽癌患者预后判断、个体化治疗提供帮助。

3 EBV-VCA/IgA 与肿瘤相关物质群的鼻咽癌治疗前后检测意义

肿瘤相关物质群(TSGF)是一种新型的肿瘤标记物,是数种国际公认的与恶性肿瘤生长相关的糖类物质和代谢物的统称。当肿瘤产生时,血液中 TSGF 水平升高,是肿瘤早期发现及放疗、转移、复发的重要线索。聂林等^[28]研究发现,鼻咽癌患者放疗后血清肿瘤相关物质群水平和阳性率均明显下降,患者放疗前后血清 EBV-VCA/IgA 水平和阳性率降低,鼻咽癌患者血清 TSGF 水平与病变程度有关,临床各分期 TSGF 水平也升高,其中 I、II、III 期之间差别无显著性,但 IV 期与 I、II、III 期之间差异有显著性,说明 TSGF 水平可以反应病变程度,并且可以和血清 EB 病毒联合反映病变的程度,为临床诊断提供一定的参考。

4 EB 病毒血清检测在鼻咽癌随访中的作用

放疗为目前鼻咽癌最有效的治疗方法,随访中多借助 CT、MRI、正电子发射断层显像(FDG PET)等。但鼻咽癌放疗后局部复发和纤维化在平扫和常规增强的 CT 或 MRI 图像上呈相近的密度,造成影像学鉴别困难。目前 VCA-IgA 和 EA-IgA 在肿瘤普查和辅助诊断中有较大意义,也有学者发现定量检测血浆 EBV-DNA 水平对监测鼻咽癌放疗后有无复发及转移有意义,可作为鼻咽癌放疗后监测复发及转移的有效指标^[29]。谢莹等^[30]经过 Meta 分析发现定量 PCR 检测外周血中血浆和血清中的 EBV-DNA 是监控 NPC 治疗后肿瘤是否完全消退和是否发生复发及远处转移有效和可靠的方法。可考虑临床上推广应用。

综上所述,血清 EBV 抗体具有辅助诊断鼻咽癌的作用,其治疗前后血清 EBV 抗体滴度幅度的变化一定程度上可以提示鼻咽癌患者治疗的情况。并且对于鼻咽癌患者的放疗生物效果及预后做出辅助性的判断,可以更好的对患者进行综合治疗,并改善其预后。由于鼻咽癌患者晚期的治疗疗效和预后影响因素相对比较多,所以在其疗效预测和预后判断方面的研究相对较少,需要进一步研究探讨血清 EBV 抗体在晚期鼻咽癌中的应用价值。

参考文献

- [1] Chang ET, Adami HO. The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15(10):1765-1777.
- [2] Saika K, Sobue T. Comparison of time trends in Cancer incidence (1973-2002) in Asia, from Cancer Incidence in Five Continents Vols IV-IX[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2008, 38(12):872-873.
- [3] 蒋卫红,赵素萍,尹志华,等.定量和定位检测 EB 病毒在鼻咽癌组织中的感染状态[J]. *癌症*, 2005, 24(7):796-800.
- [4] Henle G, Henle W. Epstein-Barr virus-specific IgA serum antibodies as an outstanding feature of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 1976, 17(1):1-7.
- [5] Ng MH, Chan KH, Ng SP, et al. Epstein-Barr virus serology in

early detection and screening of nasopharyngeal carcinoma[J]. Ai Zheng, 2006, 25(2): 250-256.

[6] 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 asymptomatic nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer, 1992, 69(1): 3-7.

[7] Ji MF, Wang DK, Yu YL, et al. Sustained elevation of Epstein-Barr virus antibody levels preceding clinical onset of nasopharyngeal carcinoma[J]. Br J Cancer, 2007, 96(4): 623-630.

[8] 李筱莉, 陈燕, 叶倩, 等. 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[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(2): 140-141.

[9] 陈云, 刘根焰, 姚堃, 等. 定量检测 EB 病毒 VCA-IgA 和 EA-IgA 抗体对 EB 病毒相关鼻咽癌的诊断意义[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2009, 29(12): 1638-1642.

[10] 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.

[11] Chen K, Wang HQ, Zhang Z, et al. Correlation of heat shock protein 70 expression in nasopharyngeal carcinoma to immunoglobulin A against viral capsid antigen of Epstein-Barr virus in sera and its clinical significance[J]. Ai Zheng, 2008, 27(6): 650-653.

[12] 李群, 宗永生, 刘克拉, 等. 鼻咽癌组织 p53 蛋白积聚与血清 EB 病毒抗体 IgA/VCA 的关系[J]. 癌症, 1999, 18(S1): 1-2.

[13] Jalbout M, Bouaouina N, Gargouri J, et al. Polymorphism of the stress protein HSP70-2 gene is associated with the susceptibility to the nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer Lett, 2003, 193(1): 75-81.

[14] 黄玲莎, 朱波, 陈艳华, 等. 肿瘤标志物三项联合检测在鼻咽癌诊断中的意义探讨[J]. 检验医学, 2006, 21(5): 472-474.

[15] 蔡永林, 郑裕明, 成积儒, 等. EB 病毒 Rta/IgG、EBNA1/IgA、VCA/IgA 及 EA/IgA 抗体与鼻咽癌分期的关系[J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(3): 509-511.

[16] 罗晚媛, 唐莹, 何本夫. 血浆 EBV-DNA 表达水平与鼻咽癌分期的相关性分析[J]. 实用癌症杂志, 2015, 30(8): 1116-1118.

[17] Cai YL, Li J, Lu AY, et al. Diagnostic significance of combined detection of Epstein-Barr virus antibodies, VCA/IgA, EA/IgA, Rta/IgG and EBNA1/IgA for nasopharyngeal carcinoma [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(5): 2001-2006.

[18] 陈静平, 龙军, 张宏征. EB 病毒壳抗原抗体定性检测在鼻咽癌筛查中的作用[J]. 南方医科大学学报, 2011, 21(9): 1637-1638.

[19] 郭丽萍, 崔英, 梁新强, 等. EB 病毒抗体联合检测在筛查鼻咽癌高危人群中的应用价值[J]. 中国医药指南, 2012, 10(10): 26-27.

[20] 邱厚匡, 姚亚超, 李磊, 等. EB 病毒抗体及其 DNA 联合检测在鼻咽癌筛查和早期诊断中的价值[J]. 检验医学与临床, 2015, 5(10): 1339-1341.

[21] Twu CW, Wang WY, Liang WM, et al. Comparison of the prognostic impact of serum anti-EBV antibody and plasma EBV DNA assays in nasopharyngeal carcinoma [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, 67(1): 130-137.

[22] Neel HB, Pearson GR, Taylor WF. Antibody-dependent cellular cytotoxicity. Relation to stage and disease course in North American patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. Arch Otolaryngol, 1984, 110(11): 742-747.

[23] Neel HB, Taylor WF. Epstein-Barr virus-related antibody. Changes in titers after therapy for nasopharyngeal carcinoma [J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1990, 116(11): 1287-1290.

[24] 凌伟, 曹素梅, 黄启洪, 等. 广东四会鼻咽癌患者治疗前 EB 病毒 VCA/IgA 抗体水平与生存的关系[J]. 癌症, 2009, 28(1): 73-75.

[25] Liu MT, Yeh CY. Prognostic value of anti-Epstein-Barr virus antibodies in nasopharyngeal carcinoma (NPC) [J]. Radiat Med, 1998, 16(2): 113-117.

[26] 刘孟忠, 管迅行, 高剑铭, 等. EB 病毒 VCA-IgA 抗体水平与鼻咽癌病人远期疗效关系[J]. 癌症, 1998, 17(5): 48-50.

[27] 蔡永林, 李军, 陆爱英, 等. 血清 EB 病毒抗体水平与鼻咽癌患者预后的关系[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2013, 27(2): 119-122.

[28] 聂林, 王奕鸣, 李萍, 等. 鼻咽癌治疗前后 TSGF 与 VCA-IgA 的检测意义[J]. 暨南大学学报: 自然科学与医学版, 2006, 27(2): 284-286.

[29] 谭君武, 廖勇, 曹雪秋, 等. 血浆 EB 病毒定量测定对鼻咽癌放疗后监测复发及转移的价值[J]. 湖北民族学院学报: 医学版, 2010, 27(3): 20-21.

[30] 谢堂, 韦正波, 许坚. 外周血 EB 病毒 DNA 的检测在鼻咽癌治疗后监控作用的 Meta 分析[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(24): 4152-4154.

(收稿日期: 2015-12-18)

• 综 述 •

白假丝酵母菌生物膜的形成及耐药机制研究进展

刘林波¹, 李亚婷¹综述, 郭瑞林^{2△}审校

(陕西中医药大学: 1. 医学技术系; 2. 第二附属医院检验科, 陕西咸阳 712000)

关键词: 白假丝酵母菌; 生物膜; 耐药机制

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2016. 10. 033

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)10-1382-04

1976 年 Marshall 第一次提出了生物膜的概念, 指出“生物膜是生长于细菌表面非常细的外聚合物纤维”。时至今日, 人们对生物膜的研究取得了新的进展和认识, 新的定义指出生

物膜是微生物群落为了自我保护而产生的一种附着于组织表面、由其自身产生的细胞外基质 (ECM) 包裹的细胞菌群的一种形态。自然界中微生物主要是以生物膜的形式存在, 65%~