

· 临床研究 ·

鼻咽癌患者血清中 VCA-IgA、EA-IgA、EBV-DNA 评价的比较

谭毅菁, 苏锡康, 崔金环, 区文华, 薛雄燕
(广东省佛山市第一人民医院检验科 528000)

摘要:目的 比较分析外周血 EB 病毒衣壳抗原抗体(VCA-IgA)、早期抗原抗体(EA-IgA)和 EB 病毒 DNA(EBV-DNA)在鼻咽癌(NPC)诊断中的意义。方法 对 123 例鼻咽癌患者、50 例鼻炎患者、40 例健康成人血清用酶联免疫吸附反应(ELISA)法检测 VCA-IgA、EA-IgA 抗体, 荧光定量 PCR 法检测 EBV-DNA, 分析比较这 3 种检验方法的灵敏度与特异性。结果 VCA-IgA、EA-IgA、EBV-DNA 的灵敏度和特异性分别是 35.77% 和 97.78%, 71.54% 和 95.56%, 26.83% 和 97.78%。EA-IgA 的灵敏度最高, 其次是 VCA-IgA。VCA-IgA 和 EBV-DNA 的特异性均稍高于 EA-IgA。结论 VCA-IgA 和 EA-IgA 抗体测定与 EBV-DNA 联合检测可作为筛查鼻咽癌患者、观察鼻咽癌治疗效果和预测预后的辅助手段。

关键词:鼻咽癌; VCA-IgA; EA-IgA; EBV-DNA

中图分类号: R739.6; R730.43

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)06-0703-02

Comparison of detection of serum VCA-IgA, EA-IgA and EBV-DNA in nasopharyngeal carcinoma patients

TAN Yi-jing, SU Xi-kang, CUI Jin-huan, et al.

(Department of Clinical Laboratory, Foshan First People's Hospital, Foshan, Guangdong 528000, China)

Abstract: Objective To analyze the diagnostic significance of serum VCA-IgA, EA-IgA and EBV-DNA in nasopharyngeal carcinoma patients. **Methods** The serum of 123 nasopharyngeal carcinoma patients, 50 coryza patients and 40 healthy people were collected. Tests including VCA-IgA antibodies and EA-IgA antibodies tests by ELISA and EBV-DNA test by real time fluorescent quantitative polymerase chain reaction (FQ-PCR) were detected. The sensitivity and specificity of these tests were analyzed. **Results** The sensitivity and specificity of VCA-IgA, EA-IgA, EBV-DNA were 35.77% and 97.77%, 71.54% and 96.67%, 26.83% and 97.78%, respectively. The sensitivity of EA-IgA was the highest, and the next was VCA-IgA. The specificity of VCA-IgA and EBV-DNA was higher slightly than that of EA-IgA. **Conclusion** The combined detection of VCA-IgA, EA-IgA and EBV-DNA may have an important value in screening nasopharyngeal carcinoma, observing the therapy effects and predicting prognosis.

Key words: nasopharyngeal carcinoma; VCA-IgA; EA-IgA; EBV-DNA

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是中国南方五省常见的恶性肿瘤,自 Old 等 1996 年首先从鼻咽癌患者血清中检测到 EB 病毒(EBV)抗体,以及 DeThe 等 1969 年从鼻咽癌活检培养的类淋巴瘤细胞中分离到 EBV 后,EBV 便成为鼻咽癌病因中一个极受关注的问题,绝大多数患者血清中有 EB 病毒抗体存在。近年来,由于荧光定量聚合酶链反应(PCR)技术的发展,直接定量检测 EB 病毒 DNA(EBV-DNA)逐渐受到学者的注意。研究认为测定血清、血浆中 EBV-DNA 拷贝数也可作为诊断和监测患者病情变化的手段之一^[1]。EB 病毒仅能在 B 淋巴细胞中增殖,以环状 DNA 形式游离在胞浆中,并整合于染色体内。被病毒感染的细胞具有 EBV 的基因组,并可产生各种抗原,已确定的有:EBV 核抗原(EBNA),早期抗原(EA),膜抗原(MA),衣壳抗原(VCA),淋巴细胞识别膜抗原(LYDMA)^[2-4]。除 LYDMA 外,鼻咽癌患者 EBNA、MA、VCA、EA 均产生相应的 IgG 和 IgA 抗体,研究这些抗原及其抗体,对阐明 EBV 与鼻咽癌关系及早期诊断均有重要意义。本文通过对 123 例鼻咽癌患者、50 例鼻炎患者、40 例健康成人血清进行 VCA-IgA、EA-IgA 抗体和 EBV-DNA 定量检测,并对结果进行比较分析,以评价此 3 种方法在鼻咽癌诊断中的作用。

1 临床资料

1.1 一般资料 收集本院确诊为鼻咽癌患者血清 123 例,男 92 例,女 31 例,平均年龄 48(23~73)岁;全部患者均经鼻咽活

检病理组织学证实。鼻炎患者血清 50 例,男 36 例,女 14 例,平均年龄 35(18~52)岁;健康成人血清 40 例,男 20 例,女 20 例,平均年龄 35.5(29~42)岁。

1.2 试剂与仪器 VCA-IgA 酶联免疫吸附法检测试剂盒(北京贝尔生物工程有限公司);EA-IgA 酶联免疫吸附法检测试剂盒(德国 IBL International GMBH 公司);EB 病毒核酸扩增聚合酶链反应(PCR)荧光检测试剂盒(中山大学达安基因股份有限公司);EL-808 半自动酶标测试仪;德国 Roche LightCycler 实时荧光定量基因扩增系统。

1.3 方法 采用酶联免疫吸附试验(间接法)检测 VCA-IgA、EA-IgA;采用荧光基因探针 PCR 法(FQ-PCR)定量检测 EBV-DNA,实验操作均按试剂盒要求。

1.4 计算 计算 3 项指标的灵敏度、特异性、漏诊率和误诊率。

2 结果

2.1 鼻咽癌、鼻炎患者及健康成人 3 项指标检测比较 123 例鼻咽癌患者、50 例鼻炎患者、40 例健康成人的 VCA-IgA、EA-IgA 抗体和 EBV-DNA 的阳性例数和阴性例数,见表 1。

2.2 计算 VCA-IgA、EA-IgA 和 EBV-DNA 的灵敏度(SEN)、特异性(SPE)、漏诊率(β)和误诊率(α) EA-IgA 在鼻咽癌中的灵敏度最高,漏诊率最低,其次是 VCA-IgA。三者的特异性和误诊率差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 1 VCA-IgA、EA-IgA 抗体和 EBV-DNA 检测结果(n(%))

组别	n	VCA-IgA		EA-IgA		EBV-DNA	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
鼻咽癌组	123	44(35.77)	79(64.22)	88(71.54)	35(28.46)	33(26.83)	90(73.17)
鼻炎组	50	2(4.00)	48(96.00)	3(6.00)	47(94.00)	2(4.00)	48(96.00)
健康人组	40	0(0)	40(100.00)	1(2.50)	39(97.50)	0(0)	40(100.00)

表 2 VCA-IgA、EA-IgA 和 EBV-DNA 的诊断性能评价指标(%)

试剂名称	SEN	SPE	β	α
VCA-IgA	35.77	97.78	64.23	2.23
EA-IgA	71.54	95.56	28.46	3.33
EBV-DNA	26.83	97.78	73.17	2.22

3 讨 论

目前常用的诊断鼻咽癌的实验室方法有 VCA-IgA、EA-IgA 抗体测定、EBV-DNA 定量检测等,诊断的金标准是鼻咽部病理活组织病理检查。

EB 病毒是对人类致病的疱疹病毒,很多研究证明 EBV 与 NPC 的发生密切相关,EB 病毒感染的细胞可表达多种 EBV 特异性抗原,包括早期抗原(EA)、衣壳抗原(VCA)、膜抗原(MA)和核抗原(EBNA)等。人感染了 EBV 后产生相应的抗体谱,在鼻咽癌患者体内存在高滴度的抗 EB 病毒相关抗原的多种抗体,其中检测最多的是 VCA-IgA 和 EA-IgA。VCA-IgA 和 EA-IgA 是机体针对 EB 病毒衣壳抗原和早期抗原所产生的分泌型抗体,与鼻黏膜免疫有关。VCA 具有很强的免疫原性,90%以上的鼻咽癌患者血清 VCA-IgA 抗体阳性,治疗后其水平可下降。因此,VCA-IgA 可作为筛查鼻咽癌患者、观察鼻咽癌治疗效果和预测预后的辅助手段^[5]。EA 是 EB 病毒开始复制时产生的,EA-IgA 在鼻咽癌中特异性较高,但对早期敏感性差。EA-IgA 抗体水平与鼻咽癌病情不成比例^[6]。EB 病毒长期潜伏在淋巴细胞内,以环状 DNA 形式游离在胞浆中,并整合于染色体内,故测定 EBV-DNA 拷贝数可直观反映患者体内 EB 病毒的数量,对鼻咽癌治疗、预后判断有辅助作用。FQ-PCR 技术具有高灵敏度、高特异性、有效防止污染的特点,用于检测病原微生物感染比免疫学方法检测抗原和抗体更直接、更准确。

VCA-IgA 抗体阳性是 EB 病毒既往感染的指标之一,抗体水平随着病情发展和恢复而变化。VCA-IgA 阳性有诊断意义。本研究中 VCA-IgA 阳性率为 35.77%,低于包叶江和徐笑红^[9]报道的 93.30%;特异性为 97.77%,漏诊率为 63.23%,误诊率为 2.23%。这可能是由于患者正在接受治疗,EB 病毒拷贝数下降,病情好转,VCA-IgA 抗体水平随之下降。也可能是试验过程(如反应温度、循环温度与时间等)、试剂盒(如储存条件、阴阳性对照)或检测仪器(如仪器性能、仪器使用温度)等各方面的因素造成 VCA-IgA 抗体出现假阴性,导致阳性率下降。一个好的实验漏诊率与误诊率应越小越好,本研究中漏诊率较高,所以 VCA-IgA 抗体阴性不能排除鼻咽癌,必须结合临床表现及其他检查综合分析,才能避免漏诊。

EA-IgA 抗体对鼻咽癌是特异性的,其他恶性肿瘤患者和

健康人的抗体阳性率很低或者全部阴性。鼻咽癌患者在放疗后,这种抗体逐渐下降,一旦复发,抗体又再次升高。本研究中 EA-IgA 阳性率为 71.54%,较钟亮星等^[7]的报道稍高,为三者中最高;特异性为 95.56%,漏诊率为 28.46%,误诊率为 3.33%。这可能是由于标本溶血或洗涤不当造成的,也可能是由于试剂原因导致试验结果的高灵敏度、低特异性。故不能单凭 1 次 EA-IgA 阳性就诊断为鼻咽癌,由于其他疾病如传染性单核细胞增多症等也可致 EA-IgA 阳性,故必须结合临床表现及其他检查综合分析,才能避免误诊。

随着核酸分子杂交及 PCR 技术的出现,特别是 FQ-PCR 技术在临床的应用,为人们研究 EBV-DNA 和探索 NPC 的病因和诊断方法提供了新的手段。FQ-PCR 技术具有高灵敏、高特异、有效防止污染的特点,用于检测病原微生物感染比免疫学方法检测抗原和抗体更直接、更准确^[8]。EBV-DNA 拷贝数是患者体内的 EB 病毒数量。若患者体内病毒拷贝数多,提示病情严重、预后差。本研究中 EBV-DNA 阳性率为 26.83%,远远低于祝晓芬等^[9]的报道(93.30%);特异性为 97.78%,漏诊率较高(73.17%)。因此,EBV-DNA 低于 1.0×10^3 copy/mL(检测限)时不能认为病毒停止复制,必须结合临床表现及其他检查综合判断。

VCA-IgA、EA-IgA、EBV-DNA 三者中以 EA-IgA 的灵敏度最高,达 71.54%,远高于其余两个指标,VCA-IgA 和 EBV-DNA 的特异性均高达 97.78%,稍高于 EA-IgA 的 95.56%。

综上所述,诊断鼻咽癌必须用病理检查作为金标准,不能单凭其中一项阳性就做出肯定性诊断。但 VCA-IgA 和 EA-IgA 抗体测定与 EBV-DNA 联合检测可作为筛查鼻咽癌患者、观察鼻咽癌治疗效果和预测预后的辅助手段。临床上应在 EB 病毒血清标志物的基础上做 EBV-DNA 实时荧光定量 PCR,测定其含量,这对鼻咽癌的诊断、治疗方案的选择、疗效判定及预后判断意义重大。

参考文献:

- [1] Shotelersuk K, Khorprasert C, Sakdikul S, et al. Epstein-Barr virus DNA in serum/plasma as a tumor marker for nasopharyngeal carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(3):1046.
- [2] 肖锡宾,张昌卿,李经略,等. EB 病毒 VCA-IgA 抗体在鼻咽癌筛查中的意义[J]. 癌症, 1999, 18(2):190.
- [3] 万卓越,皮国华,孙宁,等. 用基因工程表达的抗原早期诊断鼻咽癌[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 1998, 12(1):74.
- [4] 宗永生,钟碧玲,张敏,等. EB 病毒在鼻咽癌变过程中作用的研究[J]. 中山医科大学学报, 2002, 23(3):161.
- [5] 李群. EB 病毒 VCA-IgA 和 EA-IgA 抗体(下转第 706 页)



图 2 前壁 AMI 伴下壁导联 ST 段改变

3 讨论

前壁急性心肌梗死(AMI)下壁导联 ST 段下移以往被认为是前壁心肌梗死后引起的镜像改变,近年来研究发现前壁 AMI 下壁导联 ST 段下移与前降支(LAD)病变部位有关。前壁 AMI 伴下壁导联 ST 段下移的产生机制如下^[7]:(1)镜像改变,即下壁导联 ST 段下移是前壁 ST 段抬高的对应性改变。(2)下壁导联 ST 段下移可能是前壁心肌梗死伴下壁心肌缺血或者损伤。因为左前降支较长,约 2/3 患者的左前降支绕到左心室心间部,供应部分下壁心肌血液^[8]。前壁心肌梗死合并部分下壁心肌缺血或者梗死时,很可能为左前降支闭塞引起,也可能是左前降支闭塞同时合并引起下壁缺血的其他动脉的严重病变,特别是右冠状动脉病变。本文 60 例前壁 AMI 患者心电图下壁导联 ST 段下移组与非 ST 段下移组,两者 LAD 病变部位差异有统计学意义($P < 0.05$)。有文献报道,前壁 AMI 伴下壁导联 ST 段下移,以 III、aVF 导联 ST 段下移大于或等于 0.10 mV 预测 LAD 近端病变或者 LAD 远端病变合并第一对角支病变,其阳性预测值分别为 91.2% 和 89.5%^[9]。有研究表明,III、aVF 导联 ST 段下移的幅度主要受 I、aVL 导联 ST 段抬高幅度的影响^[10]。胸导联 V2~V4 导联 ST 段抬高幅度对下壁导联 ST 段下移只有轻微影响^[11]。因此,前壁 AMI 伴下壁导联 ST 段下移是高侧壁 I、aVL 导联 ST 段抬高的对应性改变。当前壁 AMI 的梗死相关动脉为 LAD 近端病变或者 LAD 远端病变合并第一对角支病变时,均能导致第一对角支闭塞,引起高侧壁 AMI,其急性期心电图表现为 I、aVL 导联 ST 段抬高,因而下壁(II、III、aVF)导联 ST 段对应性下移。这与本文的研究结果相符。

不论哪种机制的 ST 段下移,前壁 AMI 伴下壁导联 ST 段下移的情况都意味着心肌梗死面积、损伤及缺血的范围更大,预后也更差,尤其伴有下壁导联 ST 段持续显著性下移者,预后更差^[12]。远离前壁 AMI 区心肌缺血患者常有大面积濒死性缺血但仍然存活的心肌,患者常有不稳定性心绞痛、反复心

肌梗死,因而适于介入治疗或者冠脉旁路移植术。在前壁 AMI 中,下壁导联 ST 段下移可以作为 LAD 病变部位预测的评价指标。

参考文献:

- [1] 黄宛,陈新.临床心电图学[M].6版.北京:人民卫生出版社,2009:42.
- [2] 邓敏,张旭东,孙恒芳,等.aVR 导联对前壁心肌梗死相关血管定位的作用[J].临床心电图杂志,2008,17(1):25.
- [3] 黄东.急性下壁心肌梗死胸前导联 ST 段改变与冠脉前降支造影结果的对比[J].实用心电图杂志,2009,18(1):38.
- [4] 施红,宋杰,王书礼.急性前壁心肌梗死患者下壁导联 ST 段变化和左前降支的关系[J].南京医科大学学报,2007,27(12):1411.
- [5] 陈爱明,方唯一,迟贤国,等.急性前壁心肌梗死墓碑型心电图改变患者冠状动脉造影特点及急诊介入治疗[J].临床心血管病杂志,2008,24(3):186.
- [6] 何国祥.急性心肌梗死的规范化治疗[J].重庆医学,2007,36(14):1441.
- [7] 士效忠,楚强.急性下壁心肌梗死时胸前导联 ST 段压低的意义[J].中国医学创新,2009,6(27):22.
- [8] 赖丽娅.急性前间壁心肌梗死伴间歇性右束支阻滞心电图改变 1 例[J].重庆医学,2008,37(3):331.
- [9] 李进嵩,马康华,罗素新,等.在急性冠脉综合征中心电图改变判定缺血相关动脉的预测价值[J].重庆医学,2006,35(1):28.
- [10] 刘平,徐标,张荣林,等.体表心电图对老年急性前壁心肌梗死左前降支闭塞部位的预测价值[J].实用老年医学,2008,22(6):431.
- [11] 丁尚伟,吕清,王新房,等.术中冠脉血流显像技术评价急性心肌梗死犬心肌血流灌注的研究[J].中国医学影像技术,2008,24(1):1.
- [12] 杨成明,王旭开,王红勇,等.ST 段抬高心肌梗死冠脉介入术后冠状动脉无复流患者左室功能的探讨[J].重庆医学,2008,37(6):585.

(收稿日期:2009-07-18 修回日期:2009-08-09)

(上接第 704 页)

- 与鼻咽癌诊断的关系[J].海南医学院学报,2007,13(2):180.
- [6] 包叶江,徐笑红.VCA-IgA 及 EA-IgA 在鼻咽癌诊断和放射治疗中的意义[J].浙江临床医学,2006,8(1):35.
 - [7] 钟亮星,段辉,邓粤敏.EB 病毒 EA-IgA 抗体定量检测在鼻咽癌血清学诊断中的意义[J].现代检验医学杂志,2006,21(2):58.

- [8] 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.
- [9] 祝晓芬,杜宝文,黄小明,等.血浆 EB 病毒 DNA 含量定量检测对鼻咽癌的诊断和预后评价[J].中国中西医结合耳鼻喉科杂志,2006,14(2):73.

(收稿日期:2009-07-17 修回日期:2009-09-09)