

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202323279

· 鼻咽癌专栏 ·

EB病毒抗体联合检测在临沂地区 鼻咽癌筛查中的应用研究

王艳丽¹, 李钦², 秦娜娜³, 孙雨浩³, 魏健¹

(1. 青岛大学医学部 临床医学系, 山东 青岛 266071; 2. 临沂市人民医院 耳鼻咽喉头颈外科, 山东 临沂 276600; 3. 潍坊医学院 临床医学系, 山东 潍坊 262500)

摘要: **目的** 评估EB病毒相关血清学标志物Rta蛋白IgG抗体(Rta/IgG)、衣壳抗原IgA抗体(VCA/IgA)、早期抗原IgA抗体(EA/IgA)联合检测在临沂地区鼻咽癌(NPC)筛查中的应用价值。**方法** 收集2019年10月—2022年10月在临沂市人民医院体检的体检组15 873例、有鼻咽部相关临床症状的筛查组1 800例、经病理科确诊为NPC的确诊组48例研究对象的临床资料,采用酶联免疫法分别检测其血清中Rta/IgG、VCA/IgA、EA/IgA的抗体水平,将检测结果绘制成ROC曲线并进行统计学分析,评价3项指标单独检测及联合检测对NPC的诊断价值。**结果** Rta/IgG、VCA/IgA、EA/IgA在确诊组阳性率分别为72.90% (35/48)、85.41% (41/48)、85.41% (41/48),在筛查组阳性率分别为17.17% (309/1 800)、27.06% (487/1 800)、17.72% (319/1 800),在体检组阳性率分别为10.34% (1 642/15 873)、19.30% (3 070/15 873)、9.96% (1 581/15 873)。确诊组阳性率明显高于筛查组(χ^2 分别为95.918、78.029、136.589)及体检组(χ^2 分别为198.823、132.894、297.787),差异均具有统计学意义(P 均 < 0.01);Rta/IgG、VCA/IgA、EA/IgA的灵敏度分别为72.90%、85.41%、85.41%,特异度分别为89.0%、79.9%、89.2%。3项抗体联合检测时其灵敏度及特异度分别为95.83% (46/48)和99.12% (17 518/17 673);且ROC曲线下面积AUC为0.949,均高于3项抗体单独检测值(0.846、0.901、0.916)。**结论** Rta/IgG、VCA/IgA、EA/IgA抗体的联合检测可更大范围的反应EB病毒潜伏期及溶解期的抗原表达,具有很好的互补作用,明显提高了NPC的检出率。

关键词: 鼻咽肿瘤; 疱疹病毒4型, 人; 抗体; 诊断

中图分类号: R739.63

Application of combined detection of Epstein-Barr virus antibodies in nasopharyngeal carcinoma screening in Linyi area

WANG Yanli¹, LI Qin², QIN Nana³, SUN Yuhao³, WEI Jian¹

(1. Department of Clinical Medicine, Qingdao Medical College of Qingdao University, Qingdao 266071, China; 2. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Linyi People's Hospital, Linyi 276600, China; 3. Department of Clinical Medicine, Weifang Medical University, Weifang 262500, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the value of combination detection of serological Epstein-Barr virus (EBV) markers Rta protein IgG antibody (Rta/IgG), capsid antigen IgA antibody (VCA/IgA), early antigen IgA antibody (EA/IgA) in nasopharyngeal carcinoma (NPC) screening in Linyi area. **Methods** Clinical data of 15 873 subjects in physical examination group, 1 800 subjects in screening group with nasopharyngeal symptoms and 48 subjects in confirmed NPC group in People's Hospital of Linyi City from October 2019 to October 2022, were collected. The serum levels of EBV Rta/IgG, VCA/IgA and EA/IgA were detected by euzymelinked immunosorbent assay in all the patients. Statistical analyses were performed with receiver operating characteristic curve to evaluate the diagnostic values of the three indexes and combined detection for NPC. **Results** The positive rates of Rta/IgG, VCA/IgA and EA/IgA in the confirmed NPC group were 72.90% (35/48), 85.41% (41/48), 85.41% (41/48), respectively. In the screening group, their positive rates were 17.17% (309/1 800), 27.06% (487/1800), and 17.72% (319/1 800), and those in the physical

examination group were 10.34% (1 642/15 873), 19.30% (3 070/15 873) and 9.96% (1 581/15 873), respectively. Their positive rates of the confirmed NPC group were significantly higher than those of the screening group ($\chi^2 = 95.918, 78.029$ and 136.589 , all $P < 0.01$) and those of the physical examination group ($\chi^2 = 198.823, 132.894$ and 297.787 , all $P < 0.01$). The differences were all statistically significant. Sensitivities of Rta/IgG, VCA/IgA and EA/IgA detection were 72.90%, 85.41%, and 85.41%, respectively, while the specificities were 89.0%, 79.9% and 89.2%, respectively. The sensitivity and specificity of the combination detection of the three antibodies were 95.83% (46/48) and 99.12% (17 518/17 673), respectively. And the area under the ROC of the combination detection was 0.949, which was higher than those of the three antibodies alone (0.846, 0.901 and 0.916). **Conclusion** The combined detection of Rta/IgG, VCA/IgA and EA/IgA can expand the detection range of the antigen expression in the latency and lysis period of EBV, which has a good complementary effect and significantly improves the detection rate of NPC.

Keywords: Nasopharyngeal neoplasms; Herpesvirus 4, Human; Antibodies; Diagnosis

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是发生在鼻咽部黏膜上皮的恶性肿瘤,其发病位置隐蔽、恶性程度高、常呈浸润性生长、易发生早期转移,被发现时往往已经处于中晚期。其中15~45岁年龄组5年生存率为72%,而65~74岁年龄组仅为36%^[1],因此,早期发现是提高NPC患者生存率的关键。已有大量研究报道证实EB病毒与NPC的发生密切相关^[2],EB病毒血清学抗体检测结果可为NPC临床诊断、预后及随访提供理论依据^[3-5]。本研究通过酶联免疫法检测临沂地区不同人群EB病毒相关血清标志物Rta蛋白IgG抗体(Rta protein IgG antibody, Rta/IgG)、衣壳抗原IgA抗体(capsid antigen IgA antibody, VCA/IgA)、早期抗原IgA抗体(early antigen IgA antibody, EA/IgA)水平,旨在探讨3种抗体联合检测在NPC筛查中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 资料

选取2019年10月—2022年10月在临沂市人民医院健康管理中心的体检人群15 873例研究对象为体检组,其中男10 256例,女5 617例,年龄9~96岁,平均年龄50.36岁;同期因鼻塞、涕中带血、耳闷、颈部肿物等鼻咽部相关症状而就诊于本院耳鼻咽喉科的1 800例患者为筛查组,其中男962例,女838例,年龄2~92岁,平均年龄46.35岁;同期就诊于本院并经病理确诊为NPC的48例患者为确诊组,其中男35例,女14例,年龄8~83岁,平均年龄50.13岁。3组年龄整体呈正态分布。

1.2 方法

采集每位受试对象静脉血3~5 mL,用ELISA法检测Rta/IgG、VCA/IgA、EA/IgA此3项抗体,均采用同昕生物技术(北京)有限公司的试剂盒并严

格按说明书操作。3项抗体Rta/IgG、VCA/IgA、EA/IgA的诊断界值(cut-off值)分别为0.54、0.22、0.40,标本吸光度大于诊断界值时为阳性。根据检测结果绘制受试者工作曲线(receiver operating curve, ROC)。

1.3 统计学分析

采用SPSS 26.0统计软件进行统计学分析,Rta/IgG、VCA/IgA、EA/IgA抗体阳性率的比较行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。根据检测结果绘制ROC,根据灵敏度、特异度、Youden指数、曲线下面积等评估3种抗体的NPC诊断效能。

2 结果

2.1 3组间EB病毒Rta/IgG、VCA/IgA、EA/IgA抗体阳性率比较

体检组、筛查组、确诊组3组Rta/IgG、VCA/IgA、EA/IgA阳性率结果显示,确诊组的Rta/IgG、VCA/IgA、EA/IgA 3项抗体阳性率明显高于筛查组和体检组,差异具有统计学意义(χ^2 分别为259.796、185.569、373.484, P 均 < 0.01);对以上3组抗体阳性率进行两组间比较:确诊组高于筛查组,差异均具有统计学意义(χ^2 分别为95.918、78.029、136.589, P 均 < 0.01);确诊组高于体检组,差异均具有统计学意义(χ^2 分别为198.823、132.894、297.787, P 均 < 0.01);筛查组要高于体检组,差异具有统计学意义(χ^2 分别为76.61、59.850、101.511, P 均 < 0.01)。在总体研究中,VCA/IgA抗体阳性率在筛查组和体检组高于Rta/IgG、EA/IgA (χ^2 分别为67.823、780.030, P 均 < 0.01),在确诊组中VCA/IgA抗体阳性率与EA/IgA持平。见表1。

表1 3组患者EB病毒 Rta/IgG、VCA/IgA、EA/IgA 抗体阳性率 [例(%)]

组别	例数	Rta/IgG	VCA/IgA	EA/IgA
确诊组	48	35(72.90)	41(85.41)	41(85.41)
筛查组	1 800	309(17.17)	487(27.06)	319(17.72)
体检组	15 873	1 642(10.34)	3 070(19.30)	1 581(9.96)

注: Rta/IgG(Rta 蛋白 IgG 抗体); VCA/IgA(衣壳抗原 IgA 抗体); EA/IgA(早期抗原 IgA 抗体)。下表同。

2.2 Rta/IgG、VCA/IgA、EA/IgA 抗体单项检测结果分析

研究发现,确诊组48例患者中EB病毒抗体多为2项或3项阳性,只有2例患者表现为3项抗体全阴性,其中1例为8岁儿童,另1例为经放射治疗后37岁女性患者。在确诊组中,VCA/IgA、EA/IgA检测为阳性例数均为41例,高于Rta/IgG(35例)阳性例数。在筛查组及体检组中VCA/IgA抗体阳性例数,高于EA/IgA、Rta/IgG。具体数据见表2。

2.3 Rta/IgG、VCA/IgA、EA/IgA 抗体联合检测结果分析

将Rta/IgG、VCA/IgA、EA/IgA 3项抗体进行联合检测。串联检测标准:EA和VCA和Rta均为阳性才判断受试者为阳性患者;并联检测标准:Rta/IgG、VCA/IgA、EA/IgA只要有1项为阳性时就判断受试者为阳性患者。在进行串联检测时筛查组阴性例数(1 734例)多于3项抗体单独检测例数(1 491、1 313、1 481例),体检组阴性例数(15 784例)亦多于3项抗体单独检测例数(14 231、12 803、14 292例);并联检测时确诊组阳性例数(46例)多于3项抗体

单独检测时阳性例数(35、41、41例),筛查组阳性例数(783例)稍多于3项抗体单独检测时阳性例数(309、487、319例),体检组阳性例数(5 196例)远多于3项抗体单独检测时阳性例数(1 642、3 070、1 581例)。见表2、3。

2.4 Rta/IgG、VCA/IgA、EA/IgA 抗体诊断价值评估

Rta/IgG、VCA/IgA、EA/IgA 抗体诊断价值评估结果显示,VCA/IgA、EA/IgA灵敏度相当,为85.41%;EA/IgA特异度要高于VCA/IgA,为89.24%;Rta/IgG特异度界于两者之间。当VCA/IgA、EA/IgA、Rta/IgG此3项抗体进行联合检测时灵敏度及特异度均得到提高,并联联合检测时灵敏度可达95.83%,串联联合检测时特异度达99.12%,正确度达99.01%,阳性预测值高于3项单独检测,而阴性预测值无明显差异。见表4。

2.5 Rta/IgG、VCA/IgA、EA/IgA 抗体 ROC 分析

将总体Rta/IgG、VCA/IgA、EA/IgA此3项及联合检测结果绘制ROC。结果显示,由ROC获得的曲线下面积分别是0.846、0.901、0.916、0.949;Youden指数分别为0.619、0.653、0.746、0.807;Rta/IgG、VCA/IgA、EA/IgA此3项抗体分别对应的诊断界值(cut-off值)分别为0.54、0.22、0.40。由此可见,VCA/IgA、EA/IgA诊断效果相当,差异无统计学意义($Z=0.632, P=0.527$),3项抗体联合检测诊断效能明显高于Rta/IgG、VCA/IgA、EA/IgA任何一项单独检测,差异具有统计学意义(Z 值分别为3.277、2.237、2.676, P 均 <0.05)。见图1。

表2 3组患者Rta/IgG、VCA/IgA、EA/IgA 抗体单项检测结果统计 (例)

组别	Rta/IgG		VCA/IgA		EA/IgA		合计
	+	-	+	-	+	-	
确诊组	35	13	41	7	41	7	48
筛查组	309	1 491	487	1 313	319	1 481	1 800
体检组	1 642	14 231	3 070	12 803	1 581	14 292	15 873
合计	1 986	15 735	3 598	14 123	1 941	15 780	17 721

表3 3组患者Rta/IgG、VCA/IgA、EA/IgA 抗体联合检测结果分析 (例)

组别	3项抗体串联		3项抗体并联		合计
	+	-	+	-	
确诊组	28	20	46	2	48
筛查组	66	1 734	783	1 017	1 800
体检组	89	15 784	5 196	10 677	15 873
合计	183	17 538	6 025	11 696	17 721

表4 EB病毒3种抗体诊断价值评估 [% (例)]

指标	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	正确度
Rta	72.91(35/48)	88.96(15 722/17 673)	1.76(35/1 986)	99.91(15 722/15 735)	88.92(15 757/17 721)
VCA	85.41(41/48)	79.87(14 116/17 673)	1.14(41/3 598)	99.95(14 116/14 123)	79.89(14 157/17 721)
EA	85.41(41/48)	89.24(15 773/17 673)	2.11(41/1 941)	99.96(15 773/15 780)	89.24(15 814/17 721)
串联检测	58.33(28/48)	99.12(17 518/17 673)	15.30(28/183)	99.89(17 518/17 538)	99.01(17 546/17 721)
并联检测	95.83(46/48)	66.17(11 694/17 673)	0.76(46/6 025)	99.98(11 694/11 696)	66.25(11 740/17 721)

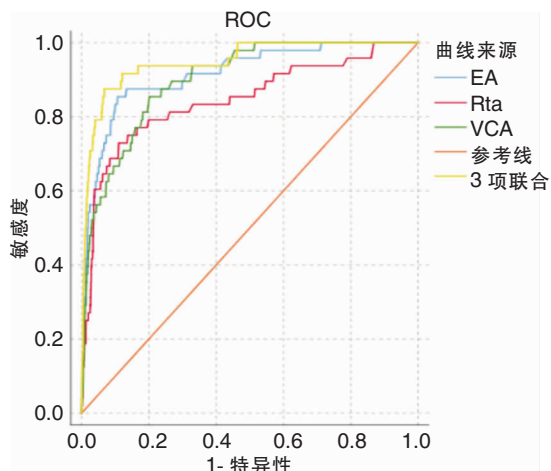


图1 Rta/IgG、VCA/IgA、EA/IgA 抗体联合检测的 ROC 比较

3 讨论

EB 病毒是疱疹病毒科 γ 亚科成员,其编码约 80 个蛋白质,拥有众多抗原表位,主要通过潜伏感染和裂解感染两种形式将细胞感染。当 EB 病毒从潜伏感染变为裂解感染时,就开始进入立即早期,其可以促使立即早期基因 *BRLF1*、*BZLF1* 产物 Rta 的表达,然后引发一系列级联反应,进入裂解周期。而当病毒处于裂解性感染时,感染周期中早期抗原 EA、衣壳抗原 VCA 得到表达^[6]。近年研究发现,EB 病毒相关血清学标志物 Rta/IgG、EA/IgA、VCA/IgA 抗体可作为 NPC 筛查、诊断及预测的新指标^[7-11]。目前对 EB 病毒相关抗体的研究主要集中于福建、广东、广西等 NPC 高发地区,尚无临沂地区此类大样本研究数据。本研究样本量大,使研究数据更具代表性,实验结果更具说服力,可以更好地反映临沂地区不同人群 EB 病毒 Rta/IgG、VCA/IgA、EA/IgA 此 3 项抗体水平。

本研究结果显示在体检组中 VCA/IgA 抗体阳性率为 19.30%,高于 Rta/IgG (10.34%)、EA/IgA (9.96%),说明 VCA/IgA 抗体在体检人群中阳性检出率高于 Rta/IgG、EA/IgA,这与王俊霞等^[11]研究的郑州市体检人群的检测结果一致,张晗等^[12]对北京地区体检人群的研究也证实了这一点。但是临沂地区抗体阳性率总体高于北京和郑州,分析其原因可能与地域间的差异有关。因此,在统一检验标准的同时需要根据当地人群抗体情况建立适合当地人群的筛查方法,周勇等^[13]研究证实了这一点。本研究中增加了筛查组的对照,在筛查组中 VCA/IgA 抗体阳性率为 27.06%,高于 Rta/IgG (17.17%)、EA/IgA (17.72%),

确诊组 VCA/IgA 抗体阳性率为 85.41%,与 EA/IgA (85.41%) 持平,均高于 Rta/IgG (72.90%),这与张晓琨等^[3]研究结果稍显不同,可能与确诊组样本量相对较少有关。3 种抗体联合检测,串联时 (Rta/IgG、VCA/IgA、EA/IgA 均为阳性才判断为受试者为阳性) 具有较高的特异性 (99.12%),并联时 (Rta/IgG、VCA/IgA、EA/IgA 只要有 1 项为阳性时就判断受试者为阳性) 具有较高的灵敏度 (95.83%),均高于 3 项抗体单独检测。因此,联合检测也提高了阳性预测值及准确度,这与唐浩能等^[7,9,14]研究结果一致。在分析 ROC 时发现 EA/IgA、VCA/IgA 曲线下面积分别为 0.916、0.901,根据 ROC 分析,EA/IgA、VCA/IgA 对 NPC 的诊断价值非常高,而 3 项联合检测时 AUC 为 0.949,高于单项检测,具有更高的诊断价值。

本研究结果还发现,虽然 EA/IgA 的特异性最高 (89.24%),但仍低于蚁雪涵等^[15]研究结果,分析其原因可能与地域间差异及 NPC 组样本量有关。而 Rta/IgG 的阳性率为 72.91%,稍低于唐浩能等^[7]的研究结果,这可能与所采用的诊断临界值差异有关。在 NPC 确诊组中,有 2 例患者表现为 3 项抗体全阴性,其中 1 例为 8 岁儿童,另 1 例为经放射治疗后 37 岁女性患者。本研究中儿童 NPC 患者较少,尚无法推断年龄是否为影响 EB 病毒抗体水平的因素。黄小颜等^[16]已研究证实 NPC 患者体内 VCA/IgA、EA/IgA、Rta/IgG 抗体水平会随放射治疗时间延长而逐渐降低,这可以用来解释上述 1 例经放射治疗后的患者 3 项抗体均呈阴性的原因。在已确诊的 48 例患者中,有 1 例是在健康体检时检测出 EB 病毒 3 项抗体均呈阳性,进一步行鼻咽镜及影像学检查,并随访观察后经病理确诊为 NPC。因此对于 EB 病毒血清学检测呈现抗体阳性,尤其 3 项抗体皆阳性者,应高度警惕 NPC 的可能,并定期随访。

综上所述,临沂地区 NPC 发病与 EB 病毒密切相关,通过酶联免疫法进行 EB 病 VCA/IgA、EA/IgA、Rta/IgG 抗体联合检测可提高 NPC 诊断的灵敏度及特异度,提高 NPC 检出率。然而,临沂地区属于 NPC 低发区,确诊组样本量相对较少,所以确诊组数据还需进一步丰富。通过数据比对,进一步发现其规律,更有利于临沂地区 NPC 的早防早治。

参考文献:

[1] 樊代明. 中国肿瘤整合诊治指南 (CACA)-2022-鼻咽癌 [M].

天津:天津科学技术出版社,2022:1-88.

- [2] 鲜志芃,喻国冻,张田,等. SHCBP1 高表达促进鼻咽癌细胞上皮间质转化过程的分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2022,29(2):65-72.
- [3] 张晓刚,周建林,曹颖平. 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.
- [4] 卢绍佳,吴锡辉,杨晓燕,等. 血清 EB NA1-IgA,VCA-IgA,VEA-IgA 对鼻咽癌诊断价值的研究[J]. 实验与检验医学,2021,39(1):142-144.
- [5] 田勇泉. 耳鼻咽喉头颈外科学[M]. 第8版. 北京:人民卫生出版社,2013:146-148.
- [6] 李晖,陈开澜,许琼. 正确认识 EB 病毒及 EB 病毒相关疾病[J]. 临床内科杂志,2019,36(6):361-364.
- [7] 唐浩能,李崱冉,唐玲丽,等. 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[J]. 检验医学与临床,2019,16(23):3396-3400.
- [8] 张俊星,张永杰,刘波. 血清 VCA-IgA EA-IgA Rta-IgG 水平与鼻咽癌病理分期相关性及其联合监测的临床意义[J]. 临床心身疾病杂志,2021,27(1):14-17.
- [9] 张静,谷秀梅,邓红玉,等. 血清 EB 病毒抗体 EA-IgA、VCA-IgA 和 Rta-IgG 联合检测在鼻咽癌诊断中的意义[J]. 实用预防医学,2021,28(1):44-47.
- [10] 邱焯,张俊杰. 鼻咽癌早期筛查的研究进展[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2020,26(2):201-204.
- [11] 王俊霞,朱广辉. 郑州市健康体检人群 EB 病毒抗体检测结果分析[J]. 华南预防医学,2022,48(4):484-487.

- [12] 张晗,张超彦,谢秋霞,等. 北京市体检人群 EB 病毒联合抗体检测结果分析[J]. 检验医学,2020,35(3):247-250.
- [13] 周勇,陈浩,窦前,等. 基于 5 种 EB 病毒抗体评估广州地区人群患鼻咽癌的危险度[J]. 实用医学杂志,2023,39(5):602-606.
- [14] 蒋文丽,黄玲. EB 病毒抗体联合检测在鼻咽癌筛查中的应用[J]. 饮食保健,2020,7(39):262.
- [15] 蚁雪涵,赖海春,刘建治,等. VCA-IgA、EA-IgA 和 Rta-IgG 联合解读方案对提高鼻咽癌诊断准确性的应用价值[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,32(22):1740-1744.
- [16] 黄小颜,许琳,温本,等. 动态监测 EB 病毒抗体对鼻咽癌的诊治价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2014,28(5):498-499.

(收稿日期:2023-09-02)

本文引用格式:王艳丽,李钦,秦娜娜,等. EB 病毒抗体联合检测在临沂地区鼻咽癌筛查中的应用研究[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2023,29(6):11-15. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202323279

Cite this article as:WANG Yanli, LI Qin, QIN Nana, et al. Application of combined detection of Epstein-Barr virus antibodies in nasopharyngeal carcinoma screening in Linyi area[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2023,29(6):11-15. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202323279