

## · 临床病例(理)研究 ·

## 咽喉疼痛伴吞咽困难

李萍 陈锋 朱镇华 谢祁琛 王述湘 苏煦初 谢小兵

## 病历摘要

患者男,48岁。主诉“咽喉疼痛1个月加重伴吞咽困难5天”,曾在外院予以消炎药物(具体药物不详)治疗,未见好转,于2014年8月24日来湖南中医药大学第一附属医院耳鼻喉科就诊。经门诊检查发现双侧扁桃体肿大,间接鼻咽镜检查未见肿物,CT扫描阴性,初步诊为扁桃体周围脓肿,住院治疗。

入院检查:体温 36.0℃,脉搏 74次/min,呼吸 20次/min,血压 111/73 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)。一般体检无异常发现。血常规:WBC  $7.18 \times 10^9$  个/L,中性粒细胞比率 64.70%,淋巴细胞比率 26.30%,RBC  $4.62 \times 10^{12}$ /L,Hb 151 g/L,PLT  $228 \times 10^9$ /L。耳鼻喉专科检查:双鼻腔黏膜充血,双下鼻甲充血肿胀,双侧扁桃体Ⅱ度,表面充血,隐窝口无脓,右侧扁桃体上极部可见一个直径约 0.5 cm 大小赘生物,表面充血肿胀;咽后壁黏膜稍充血、淋巴组织增生,咽侧索无红肿。间接喉镜下未见异常;间接鼻咽镜:鼻咽顶壁无新生物。双侧颌下可扪及肿大淋巴结,质中等偏硬,活动可,无明显触压痛。右侧颈深上可扪及一个约 4 cm × 4 cm 大小肿大淋巴结,质地较硬,活动度较差。右侧颈部胸锁乳突肌后缘可扪及多发淋巴结,呈串珠状,质地中等偏硬,活动可,无明显触压痛。

诊疗经过:患者因“咽部疼痛1个月,加重1天,伴吞咽困难”,于2014年8月18日在外院诊治,外院血常规(2014年8月18日)结果:WBC  $6.30 \times 10^9$  个/L,中性粒细胞比率 67.30%,淋巴细胞比率 22.7%,Hb 157 g/L,PLT  $224 \times 10^9$ /L。

给予消炎药物(具体药物不详)治疗,效果不佳,遂于2014年8月24日收住我院耳鼻喉科。入院后进行全身体格检查,发现颈部多发淋巴结肿大。血常规结果无明显异常,间接鼻咽镜检查示鼻咽部黏膜充血。

2014年8月25日行颈部淋巴结彩色B超检查,结果显示:双侧颈部低回声结节内较丰富柱状血彩(图1)。颈部CT示:颈部多发淋巴结肿大,以右侧明显。鼻咽部CT示:左侧咽隐窝稍增厚右侧上颌窦外下壁见类圆形软组织影(图2)。血清肿瘤标志物筛查结果回报:神经特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、糖链抗原 242(carbohydrate antigen 242, CA242)、铁蛋白(ferritin)、人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)、AFP、PSA、癌抗原 125(cancer antigen 125, CA125)、生长激素(growth hormone, GH)、癌抗原 153(cancer antigen 153, CA153)、糖链抗原 199(carbohydrate antigen 199, CA199)等血清标志物的结果均在参考值范围以内。

据以上检查结果,怀疑患者可能为右侧上颌窦囊肿、右侧乳突炎。

2014年8月30日行血清EB病毒(epstein barr virus, EBV) Rta蛋白(transcription activator)抗体 IgG(Rta-IgG)、EB病毒早期抗原 IgA(EA-IgA)及EB病毒壳抗原 IgA(VCA-IgA)检测,采用的检测方法均为ELISA法,结果以吸光度值/临界值表示,Rta-IgG 6.28(参考范围 0~1),EA-IgA 10.26(参考范围 0~1),VCA-IgA 24.19(参考范围 0~1),以上3项均呈现强阳性。据此,考虑该患者为鼻咽癌。为明确

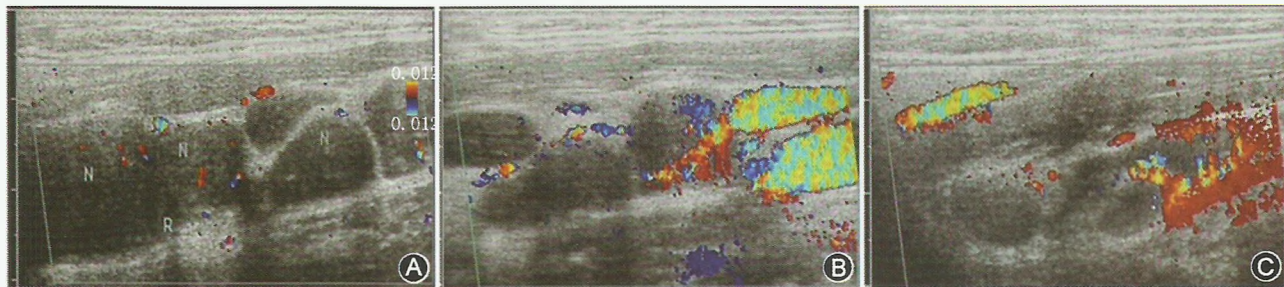


图1 鼻咽癌患者颈部淋巴结彩色B超图像:A示大小不等的低回声结节,边界尚清,有包膜;B示左侧颈部淋巴结,较大者 23 mm × 14 mm;C示右侧颈部淋巴结,较大者 26 mm × 14 mm

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2015.03.015

作者单位:410007 长沙,湖南中医药大学第一附属医院医学检验中心(李萍、陈锋、王述湘、谢小兵),耳鼻喉科(朱镇华、谢祁琛),病理科(苏煦初)

通信作者:谢小兵,电子信箱:xxiaobing888@163.com

诊断,患者经表面麻醉后,经鼻插入鼻咽喉镜,镜下可见鼻咽顶后壁靠右有一个黏膜隆起,表面光滑,色淡红,有少量渗血(图3),并在鼻咽部黏膜隆起处钳取米粒样大小的活组织行病理检查。2014年9月2日病检报告为低分化鳞状细胞癌(图4),至此,该患者的鼻咽癌诊断确立,并立即开始对患者进行鼻咽癌治疗。

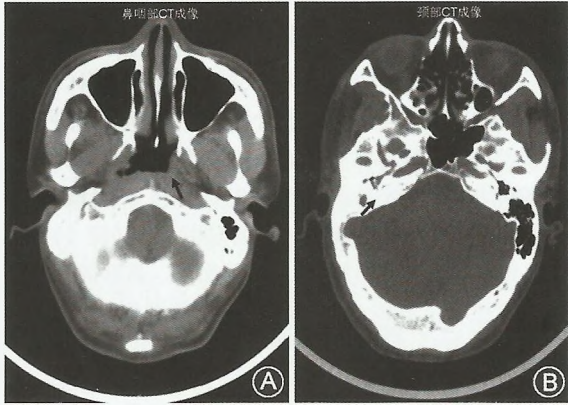


图2 鼻咽癌患者头颈部CT成像:A示箭头所指为左侧鼻咽窝稍增厚;B示颈部多发淋巴结肿大

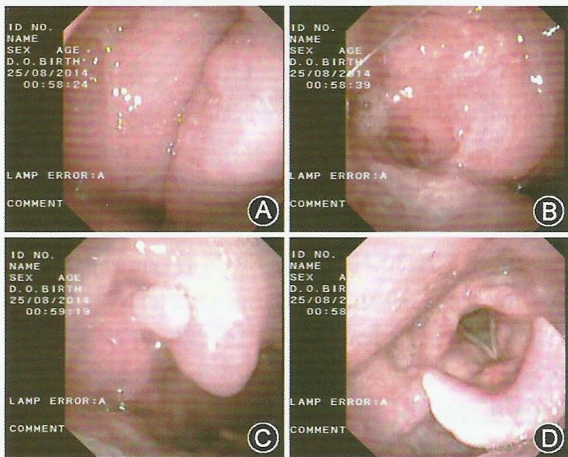


图3 鼻咽癌患者鼻咽喉镜图像:A、B示鼻咽后壁黏膜充血,呈隆起,咽后壁淋巴组织增生;C示右侧扁桃体有赘生物;D示会厌无肿大,双声带无新生物

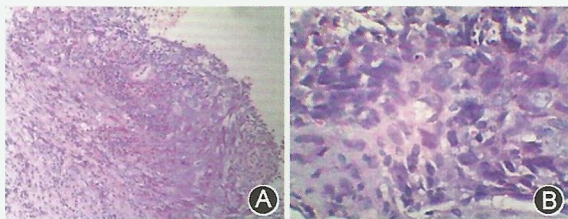


图4 光镜下观察鼻咽癌患者鼻咽部病理组织活检:A示低分化鳞状细胞癌(HE染色×40倍);B示低分化鳞状细胞癌(HE染色×400倍)

病例讨论

李萍医师:鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)在西方国家很少见,从全世界地域分布上来看,80%的鼻咽癌发

生在中国,尤以我国南方广东、福建、广西及湖南地区多见<sup>[1]</sup>。NPC的发生与EB病毒密切相关,EB病毒基因表达的蛋白比较复杂,主要有病毒衣壳抗原(viral capsid antigen, VCA)、早期抗原(early antigen, EA)、膜抗原(membranous antigen, MA)、核抗原(nuclear antigen, NA)及裂解期的立即早期抗原(immediate early antigen)Rta和Zta。Rta蛋白是EB病毒由潜伏期到裂解期立即早期BRLF1基因编码的产物,由605个氨基酸组成的大分子聚合状蛋白质,化学成分复杂,抗原表位表露,是一种EBV反式激活蛋白。Rta蛋白能诱导鼻咽部上皮细胞分裂发生癌变,是近年来新发现的特异性的鼻咽癌肿瘤标志物。在鼻咽癌发生早期,鼻咽部黏膜变化并不明显,特别是由于癌细胞尚未聚集成足够大的肿块时,间接鼻咽镜检很难发现癌变病灶。即使CT等影像学检查也会呈现阴性结果而造成误诊<sup>[2]</sup>,但此时Rta蛋白却呈现阳性,因此Rta蛋白可作为鼻咽癌患者早期诊断的重要靶标<sup>[3-5]</sup>。

陈锋医师:通过前瞻性血清流行病学调查,用血清学方法检测EB病毒特异性抗体,是早期发现鼻咽癌患者的重要手段。针对这些VCA、EA、MA及NA抗原分别有相应的IgA、IgG抗体试剂盒,用于判断EBV急性感染还是既往感染。但由于不是所有的EB病毒感染可导致鼻咽癌,因此对于鼻咽癌的早期诊断,其特异性仍有待提高。目前应用最多的是EBV-VCA抗体,VCA/IgA单独检测鼻咽癌虽然有较好的敏感性,但特异性很差,不适于鼻咽癌筛查使用<sup>[6]</sup>。EBV-EA抗体在鼻咽癌患者血清检测具有较高特异性,但灵敏度较差<sup>[7]</sup>。EBV-MA和EBV-NA抗体同样存在特异性不高的缺点。

朱镇华医师和谢祁琛医师:鼻咽癌很容易误诊,主要的原因是早期症状无特点,鼻塞、头痛、甚至涕血与鼻炎鼻窦炎相似,极易延误诊断。鼻咽癌发病部位隐蔽,原发癌往往不大就已经有淋巴结转移,造成颈部淋巴结肿大,约有1/2的患者常以耳或颈淋巴结肿大为首发症状而就医。鼻咽癌早期诊断是争取最佳治疗效果的关键,尽管组织病理检查是诊断鼻咽癌的金标准,但不适于作为常规的筛查手段,因此鼻咽癌长期以来缺乏临床适用的早期无损的检测方法。

王述湘医师:近年来,一些学者对EB病毒血清学指标的联合检测进行了比较,其中Cai等<sup>[8]</sup>的研究结果显示Rta-IgG、VCA-IgA、EA-IgA、NA-IgA抗体的水平与性别和年龄没有相关性。VCA-IgA和EA-IgA诊断NPC的敏感度分别为98.1%和98.5%,但当将VCA-IgA和Rta-IgG联合检测,敏感性、特异性及约登指数分别为94.8%、98.0%和93.0%。诊断效率达到最高。Ai等<sup>[9]</sup>采用ELISA方法对EBV几种血清学指标进行比较,单独行EA-IgA诊断NPC的敏感度为89.0%,联合检测Rta-IgG,其敏感性增加到95.0%。蔡永林等<sup>[10]</sup>报道使用Rta-IgG联合VCA-IgA与EA-IgA检测211例鼻咽癌患者和203例非鼻咽癌受试者血清,鼻咽癌诊断的灵敏度高达95.7%,特异性高达94.1%。由此看来,Rta蛋白与抗原VCA和EA联合检测的好处是全方位覆盖与鼻咽癌

密切相关的致病因素,提高检测灵敏度,特别适于鼻咽癌的筛查。

苏煦初医师:目前鼻咽癌按其病理类型分为三型:角化型鳞状细胞癌、非角化型癌(又分为未分化型和分化型)和基底样鳞状细胞癌。研究证实未分化型鼻咽癌与 EBV 感染有关,几乎所有未分化型鼻咽癌均呈 EBV 阳性,而其他类型的鼻咽癌与 EBV 的关系尚存争议。EBV 主要存在于上皮细胞而非周围组织和 T 淋巴细胞中,而且鼻咽癌原位癌中也存在 EBV,提示 EBV 感染发生在肿瘤形成之前,是细胞恶性转化的必要条件<sup>[11]</sup>。

谢小兵医师:该患者从出现鼻咽部不适症状到最后确诊共经历了 40 多天的时间,入住我院 1 周确诊,期间先采用间接喉镜检查并未见明显异常,血清广谱肿瘤标志物筛查均为阴性,鼻咽部 CT 检查后也多考虑为炎症所致。后抽血查 Rta 蛋白及其 EBV 特异性抗体,结果均为强阳性,遂考虑鼻咽癌,经病理组织活检证实为低分化鳞状细胞癌。当然如果该患者在一出现鼻咽部不适甚至在未出现症状时进行鼻咽癌 Rta 蛋白联合其他 EB 病毒血清标志物的筛查,这时,特别是 Rta 蛋白很可能已为阳性,可引起足够的重视,便可真正意义地实现了鼻咽癌的早期诊断。因此,对于有鼻咽部不适的患者应该首先使用简便易行的血清学特异性肿瘤标志物 Rta 进行筛查,如果阳性则应在表面麻醉下做充分的、完全的鼻咽窥镜检查并取活检行病理诊断,特别是在高危地区及高危人群中检测 Rta 蛋白是鼻咽癌早期筛查的一项重要手段。

### 鉴别诊断

1. 鼻咽炎:鼻咽炎属于鼻咽部黏膜、黏膜下及淋巴组织的非特异性炎症,无颈部淋巴结转移。病理表现为黏膜充血肥厚,黏膜下结缔组织及淋巴组织增生;CT 表现为鼻咽顶后壁均匀增厚的对称性软组织影。该病与鼻咽癌临床表现较难鉴别,但病理活检可以确诊。

2. 鼻咽纤维血管瘤:该病以男性青少年多见,主要症状为鼻塞和反复鼻出血,听力下降,可向鼻腔或颅内发展,破坏

相应组织,无颈部淋巴结转移。

3. 鼻咽结核:该病多见于鼻咽顶壁、后壁,部位较正中,而鼻咽癌多见于鼻咽侧壁、咽隐窝,部位多偏向一侧。鼻咽结核表面较光滑、红润,分泌物较少,对咽鼓管口的挤压较轻。

### 参 考 文 献

- [1] Wei WJ, Sham JS. Nasopharyngeal carcinoma [J]. Lancet, 2005, 365(9476):2041-2054.
- [2] 殷海. 136 例鼻咽癌误诊分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2010(11):1723-1724.
- [3] Feng P, Ren EC, Liu D, et al. Expression of Epstein-Barr virus lytic gene BRLF1 in nasopharyngeal carcinoma: Potential use in diagnosis[J]. J Gen Virol, 2000, 81(Pt 10):2417-2423.
- [4] Young LS, Rickinson AB. Epstein-Barr virus: 40 years on [J]. Nat Rev Cancer, 2004, 4(10):757-768.
- [5] Fernandez AF, Esteller M. Viral epigenomes in human tumorigenesis. Oncogene, 2010, 29(10):1405-1420.
- [6] Sevens SJ, Zwaan CM, Verkuijen SA, et al. Epstein-Barr virus (EBV) serology for predicting distant metastases in a white juvenile patient with nasopharyngeal carcinoma and no clinical response to EBV lytic induction therapy[J]. Head Neck, 2006, 28(11):1040-1055.
- [7] Hsu MM, Hsu WC, Sheen TS, et al. Specific IgA antibodies to recombinant early and nuclear antigens of Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma[J]. Clin Otolaryngol Allied Sci, 2001, 26(4):334-338.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 蔡永林, 郑裕明, 王伟, 等. EB 病毒抗体联合检测在鼻咽癌血清学诊断中的价值[J]. 南方医科大学学报, 2010(12):2746-2748.
- [11] 刘勇, 杨海玉, 路名芝. EB 病毒与人类肿瘤的相关性研究[J]. 中华检验医学杂志, 2007, 30(4):472-474.

(收稿日期:2014-09-30)

(本文编辑:韩锟)