

· 论著 ·

# 鼻咽癌筛查中三种 EB 病毒抗体检测的应用

张晓琍 周建林 曹颖平

**【摘要】** 目的 探讨 EB 病毒 Rta 蛋白 IgG 抗体 (Rta-IgG)、EB 病毒衣壳抗原 IgA 抗体 (VCA-IgA) 和 EB 病毒早期抗原 IgA 抗体 (EA-IgA) 在鼻咽癌筛查中的意义。方法 用调查法收集 2012 年 5 月至 2013 年 7 月在福建医科大学附属协和医院体检的健康人群体检组 8 884 名,因鼻咽部临床相关症状就诊我院耳鼻喉科临床筛查组 1 546 例,经我院病理确诊为鼻咽癌的鼻咽癌组 155 例,3 组血清标本的 EB 病毒 Rta-IgG、VCA-IgA 和 EA-IgA 用 ELISA 法检测的结果,并分析评价各指标在诊断鼻咽癌中的价值。3 种抗体检出阳性率的比较用卡方检验。结果 在鼻咽癌组,EB 病毒 Rta-IgG、VCA-IgA 和 EA-IgA 阳性检出率分别为 81.9% (127/155)、90.3% (140/155)、48.3% (75/155),与临床筛查组及体检组相比明显升高,且差异均有统计学意义 ( $\chi^2$  分别为 1 538.6、479.3、643.3,  $P$  均  $< 0.01$ )。VCA-IgA 敏感度最高 90.3% (140/155),EA-IgA 特异度最好 95.1% (9 915/10 430);进一步分析显示,Rta-IgG、VCA-IgA 和 EA-IgA 对鼻咽癌的诊断均有很好的阴性预测值,阴性预测值分别为 99.7% (9 826/9 854)、99.8% (8 168/8 183)、99.2% (9 915/9 995);联合检测 Rta-IgG、VCA-IgA 和 EA-IgA 有利于提高鼻咽癌诊断的敏感度 94.1% (146/155) 和特异度 98.9% (10 469/10 585)。结论 鼻咽癌患者血清 Rta-IgG、VCA-IgA、EA-IgA 抗体均具有一定的临床诊断价值,联合检测这 3 项指标有助于提高鼻咽癌的诊断效率及准确性。(中华检验医学杂志,2015,38:111-114)

**【关键词】** 鼻咽肿瘤; 疱疹病毒 4 型, 人; 抗体, 病毒

**The value of detection of three anti-Epstein-Barr viral antibodies for nasopharyngeal carcinoma diagnosis** Zhang Xiaoli\*, Zhou Jianlin, Cao Yingping. \* Department of Clinical Laboratory, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, China

Corresponding author: Cao Yingping, Email: caoyingping@aliyun.com

**【Abstract】** **Objective** To evaluate the value of Epstein-Barr virus (EBV) IgG antibody to EBV Rta protein (Rta-IgG), IgA antibody to EBV early antigen (EA-IgA) and IgA antibody to EBV viral capsid antigen (VCA-IgA) for nasopharyngeal carcinoma (NPC) diagnosis. **Methods** From May 2012 to July 2013, serum samples from 8 884 healthy donors, 1 546 clinical screening patients and 155 NPC patients in Fujian Medical University Union Hospital were collected, and EBV Rta-IgG, EA-IgA and VCA-IgA were detected by ELISA. The ROC curve analysis and correlation analysis were performed to assess the value of Rta-IgG, EA-IgA and VCA-IgA for NPC diagnosis. The positive rate among three kinds of antibodies were compared with chi-square test. **Results** Positive rates of EBV Rta-IgG, VCA-IgA and EA-IgA in NPC patient group were 81.9% (127/155), 90.3% (140/155) and 48.3% (75/155), respectively, which were higher than those in clinical screening patient group and healthy donor group ( $\chi^2 = 1 538.6, 479.3$  and  $643.3$  respectively,  $P < 0.01$ ). The sensitivity of VCA-IgA (90.3%, 140/155) and the specificity of EA-IgA (95.1%, 9 915/10 430) were the highest in all groups. Further analysis showed that negative predictive value of EBV Rta-IgG, VCA-IgA and EA-IgA for NPC diagnosis were 99.7% (9 826/9 854), 99.8% (8 168/8 183), 99.2% (9 915/9 995), respectively, suggesting that three anti-EBV antibodies showed very good negative predictive value for NPC diagnosis. Next, combined detection of three anti-EBV antibodies could improve the sensitivity (94.1%, 146/155) and specificity (98.9%, 10 469/10 585) for the NPC diagnosis. **Conclusion** The EBV Rta-IgG, VCA-IgA and EA-IgA all show the clinical value for NPC diagnosis, and combined detection for Rta-IgG, VCA-IgA and EA-IgA is more suitable to screen NPC and can improve the sensitivity and specificity of NPC diagnosis. (*Chin J Lab Med*, 2015, 38:111-114)

**【Key words】** Nasopharyngeal neoplasms; Herpesvirus 4, human; Antibodies, viral

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2015.02.011

基金项目:国家自然科学基金(81171656)

作者单位:350001 福州,福建医科大学附属协和医院检验科(张晓琍、曹颖平);福建医科大学附属第三医院检验科(周建林)

通信作者:曹颖平,电子信箱:caoyingping@aliyun.com



鼻咽癌是一种源于鼻咽部上皮组织的一种恶性程度较高的肿瘤,由于病变隐蔽、早期症状不明显,常易误诊和漏诊,其死亡率较高,5 年生存率 34% ~ 50%,严重威胁人类健康。因而需要寻找早期的、特异的标志物以助于鼻咽癌患者早期诊断及治疗,以提高鼻咽癌患者生存率<sup>[1-2]</sup>。既往大量资料显示,EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染与鼻咽癌密切相关,绝大多数鼻咽癌患者血清中有抗 EB 病毒抗体存在,通过检测血清中 EB 病毒特异度抗体早期诊断鼻咽癌是提高鼻咽癌患者存活率的一个重要手段<sup>[3-5]</sup>。目前,有多种不同 EB 病毒抗体作为鼻咽癌检测指标,普遍认为单个指标的检测对诊断鼻咽癌的敏感度和准确性均不甚理想,联合多项抗体检测时,敏感度、特异度和准确性均有明显提高<sup>[6-11]</sup>。因此,本研究通过 ELISA 检测不同人群中血清中 EB 病毒衣壳抗原 IgA 抗体(IgA antibody to EBV viral capsid antigen, VCA-IgA)、EB 病毒早期抗原 IgA 抗体(IgA antibody to EBV early antigen, EA-IgA)及 EB 病毒 Rta 蛋白 IgG 抗体(IgG antibody to EBV Rta protein, Rta-IgG)的情况,总结并探讨这 3 种 EB 病毒抗体联合检测在鼻咽癌筛查中的意义。

## 对象与方法

### 一、对象

鼻咽癌组:2012 年 5 月至 2013 年 7 月经福建医科大学附属协和医院病理确诊的鼻咽癌<sup>[12]</sup>患者 155 例,男 95 例,女 60 例,年龄 15 ~ 84 岁,平均 48 岁。临床筛查组:2012 年 5 月至 2013 年 7 月因鼻咽部临床相关症状就诊我院耳鼻喉科检测 EB 病毒抗体的患者 1 546 例,男 784 例,女 762 例,年龄 1 ~ 90 岁,平均 47 岁。体检组:2012 年 5 月至 2013 年 7 月来我院体检的健康人群共 8 884 名,男 5 271 名,女 3 613 名,年龄 8 ~ 90 岁,平均 46 岁。

### 二、方法

1. 试剂与仪器:Rta-IgG 检测试剂盒由同昕生物技术(北京)有限公司提供,VCA-IgA 和 EA-IgA 检测试剂盒购自德国欧蒙实验诊断有限公司。检测仪器为美国 Bio-Rad 公司 680 酶标分析仪。

2. 检测方法:采集患者静脉血 3 ml 于真空管,0.5 h 后待血液凝固完全,用低速离心机 1 999 × g 离心 10 min,分离血清标本检测。Rta-IgG 检测采用 ELISA 法,严格按北京同昕生物技术有限公司试剂说明书操作,标本吸光度(optical density, OD) > 0.11 (cut-off 值)判断为阳性;VCA-IgA 和 EA-IgA 检测采用 ELISA 方法,严格按照欧蒙医学实验诊断有

限公司试剂说明书操作,以标本 OD/校准品 OD ≥ 1.1 判断为阳性。结果以相对 OD 值(rOD 值)建立 ROC 曲线。

3. 统计学分析:应用 SPSS17.0 软件进行统计分析。3 种抗体检出阳性率的比较用卡方检验。采用 ROC 曲线评价 EB 病毒 Rta-IgG、VCA-IgA 和 EA-IgA 诊断鼻咽癌效能。

## 结 果

### 一、各组 EB 病毒 Rta-IgG、VCA-IgA、EA-IgA 检测结果分析

从表 1 可见,鼻咽癌组、临床筛查组、体检组的血清中 EB 病毒 Rta-IgG、VCA-IgA、EA-IgA 阳性率明显不同,其中在鼻咽癌组 EB 病毒 Rta-IgG、VCA-IgA、EA-IgA 阳性率最高,明显高于临床筛查组及体检组,且差异均有统计学意义( $\chi^2$  分别为 1 538.6、479.3、643.3,  $P$  均 < 0.01);临床筛查组 EB 病毒各抗体阳性率也高于体检组,但仅 VCA-IgA 在临床筛查组与体检组差异具有统计学意义( $\chi^2 = 248.4, P < 0.01$ )。

表 1 不同患者 EB 病毒 3 种抗体阳性率 (%)

组别	例数	Rta-IgG	VCA-IgA	EA-IgA
鼻咽癌组	155	81.9 (127/155) <sup>ab</sup>	90.3 (140/155) <sup>ab</sup>	48.3 (75/155) <sup>ab</sup>
临床筛查组	1 546	10.7 (165/1 546) <sup>c</sup>	36.9 (571/1 546) <sup>d</sup>	9.6 (149/1 546) <sup>c</sup>
体检组	8 884	4.9 (439/8 884)	19.0 (1 691/8 884)	4.2(366/8 884)

注:Rta-IgG 为 EB 病毒 Rta 蛋白 IgG 抗体,VCA-IgA 为 EB 病毒衣壳抗原 IgA 抗体,EA-IgA 为 EB 病毒早期抗原 IgA 抗体。鼻咽癌组与体检组比较,<sup>a</sup> $P < 0.001$ 。鼻咽癌组与临床筛查组比较,<sup>b</sup> $P < 0.001$ 。临床筛查组与体检组比较,<sup>c</sup> $P > 0.05$ 。临床筛查组与体检组比较,<sup>d</sup> $P < 0.001$ 。

进一步分析发现,在鼻咽癌组中,EB 病毒抗体多为两种或三种抗体同时阳性,仅检出 VCA-IgA 单项阳性,未发现 Rta-IgG 或 EA-IgA 单项阳性的样本;而在对照组中,检出一定比例单项 EA-IgA 和 Rta-IgG 阳性的样本,其中 EA-IgA 检出 36 例,Rta-IgG 检出 265 例,见表 2。

### 二、EB 病毒 Rta-IgG、VCA-IgA、EA-IgA 对鼻咽癌的诊断价值

由表 3 可见,单独应用 VCA-IgA 指标检测鼻咽癌患者时,其敏感度最高,但特异度和准确性最低;单独应用 EA-IgA 检测鼻咽癌患者时,虽然其特异度和准确性最高,但其敏感度最差;而单独应用 Rta-IgG,在敏感度、特异度以及准确性方面均处于 VCA-



IgA 和 EA-IgA 之间。进一步分析显示,联合 3 项检测出现两项或以上抗体阳性时,对鼻咽癌诊断的敏感度、特异度和准确性均明显提高,联合 3 项检测的阳性预测值明显高于任一项检测;联合 3 项检测的阴性预测值和任一项检测无显著差异。

表 2 不同患者 EB 病毒 3 种抗体的分布 (例)

组别	Rta-IgG		VCA-IgA		EA-IgA		合计
	+	-	+	-	+	-	
鼻咽癌组	127	28	140	15	75	80	155
对照组	604	9 826	2 262	8 168	515	9 915	10 430
合计	731	9 854	2 402	8 183	590	9 995	10 585

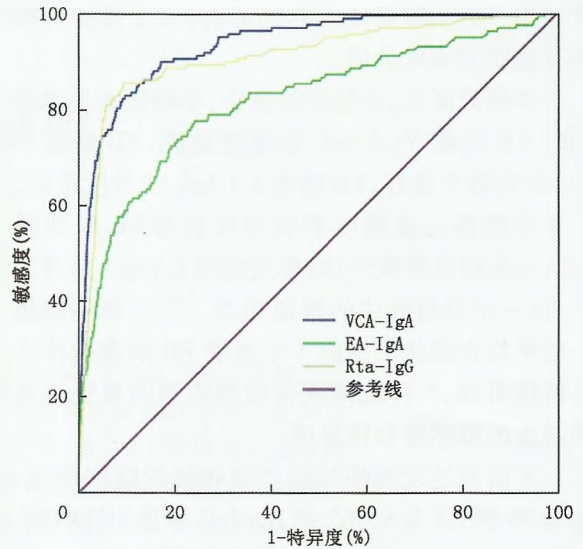
注:Rta-IgG 为 EB 病毒 Rta 蛋白 IgG 抗体,VCA-IgA 为 EB 病毒衣壳抗原 IgA 抗体,EA-IgA 为 EB 病毒早期抗原 IgA 抗体。临床筛查组与体检组合并为对照组进行数据统计分析

### 三、EB 病毒 Rta-IgG、VCA-IgA、EA-IgA ROC 曲线分析

以鼻咽癌组、临床筛查组和体检组为分析人群,作 ROC 曲线,见图 1。Rta-IgG 的 ROC 曲线下面积为 0.908 (95% 可信区间 0.879 ~ 0.937);VCA-IgA 的 ROC 曲线下面积为 0.933 (95% 可信区间 0.913 ~ 0.954);EA-IgA 的 ROC 曲线下面积为 0.816 (95% 可信区间 0.776 ~ 0.857)。从图 1 可以看出,各指标诊断鼻咽癌效能方面,EB 病毒 Rta-IgG 与 EB 病毒 VCA-IgA 效果相当。

### 讨 论

EB 病毒是一种重要的 DNA 致癌病毒,可促进细胞中肿瘤基因的活化,导致细胞过度异常增生,诸多流行病学及分子生物学研究资料表明 EB 病毒与鼻咽癌发生具有有密切的关系<sup>[1-5]</sup>。绝大多数鼻咽癌患者血清中有抗 EB 病毒多种抗原的抗体(如 VCA-IgA 和 EA-IgA)存在,因此,EB 病毒抗体的血清学检测被作为临床筛查鼻咽癌的重要手段<sup>[13]</sup>。EB 病毒 Rta 蛋白是病毒裂解期立即早期基因表达的产物,其产生早于 EB 病毒早期抗原和衣壳抗原,用于鼻咽癌早期诊断更有临床意义<sup>[14-15]</sup>。近十多年来,越来越多的研究者对 EB 病毒立即早期基因



注:VCA-IgA 为 EB 病毒衣壳抗原 IgA 抗体,EA-IgA 为 EB 病毒早期抗原 IgA 抗体,Rta-IgG 为 EB 病毒 Rta 蛋白 IgG 抗体

图 1 Rta-IgG、VCA-IgA 和 EA-IgA ROC 曲线

BRLF1 基因表达的 Rta 蛋白的研究证实,在鼻咽癌患者体内可检测出高水平的 EB 病毒 Rta-IgG,提示其可作为鼻咽癌筛查和诊断的新指标。

本研究对 EB 病毒 VCA-IgA、EA-IgA 和 Rta-IgG 进行检测,结果显示 EB 病毒 VCA-IgA 在临床筛查组与体检组中阳性率分别高达 36.9% (571/1 546)、19.0% (1 691/8 884),表明在非鼻咽癌患者和健康体检者血清中的 VCA-IgA 有很高的阳性率;EA-IgA、Rta-IgG 在非鼻咽癌患者和健康体检者血清中也有一定的阳性检出率。ROC 曲线分析发现,作为鼻咽癌诊断的血清指标,EB 病毒 VCA-IgA 诊断效能最高,其次为 Rta-IgG,最差的是 EA-IgA。EB 病毒 VCA-IgA、Rta-IgG 和 EA-IgA 在鼻咽癌样本中的检出分别为 90.3% (140/155)、81.9% (127/155) 和 48.3% (75/155),与国内相关报道一致<sup>[7-13]</sup>,进一步分析发现,虽然 VCA-IgA、EA-IgA 和 Rta-IgG 对鼻咽癌的阳性预测值结果均不太理想,但联合检测可明显提高对疾病的阳性预测值。这 3 种抗体对鼻咽癌的诊断均有很好的阴性预测值,这一结果提示 VCA-IgA、EA-IgA 和 Rta-IgG 联合检测非

表 3 EB 病毒 3 种抗体诊断鼻咽癌的评价分析 (%)

指标	敏感度	特异度	准确性	阳性预测值	阴性预测值
Rta-IgG	81.9(127/155)	94.2(9 826/10 430)	94.0(9 953/10 585)	17.4(127/731)	99.7(9 826/9 854)
VCA-IgA	90.3(140/155)	78.3(8 168/10 430)	78.4(8 308/10 585)	5.8(140/2 402)	99.8(8 168/8 183)
EA-IgA	48.4(75/155)	95.1(9 915/10 430)	94.3(9 990/10 585)	12.7(75/590)	99.2(9 915/9 995)
联合检测	94.1(146/155)	98.9(10 323/10 430)	98.9(10 469/10 585)	80.2(146/182)	99.2(10 323/10 403)

注:Rta-IgG 为 EB 病毒 Rta 蛋白 IgG 抗体,VCA-IgA 为 EB 病毒衣壳抗原 IgA 抗体,EA-IgA 为 EB 病毒早期抗原 IgA 抗体



常适用于鼻咽癌高危人群的筛查,对于排除鼻咽癌具有重要的临床价值。

本研究证实,在临床筛查中,单项筛查鼻咽癌检测时 EB 病毒 VCA-IgA 敏感度最高,EB 病毒 Rta-IgG 诊断效率最好,EB 病毒 EA-IgA 特异度最好,但由于受到各自敏感度和特异度的限制,单独使用 VCA-IgA 容易导致误诊;单独使用 EA-IgA 易导致漏诊,这一结果与既往的报道相类<sup>[13-16]</sup>。鼻咽癌患者一般平均在症状出现前 3 年血清 EB 病毒抗体水平呈持续升高,3 种抗体联合检测能够明显提高鼻咽癌筛查的敏感度和特异度。

本研究还发现临床筛查组和体检组中检出 EB 病毒 36 例 EA-IgA,265 例 Rta-IgG 单独阳性病例,但在鼻咽癌组中这两项抗体阳性多伴有 VCA-IgA 阳性。EB 病毒 EA-IgA、Rta-IgG 单项阳性的病例是假阳性还是对鼻咽癌有早期筛查的价值,有待今后在临床中跟踪研究。

参 考 文 献

[1] Song C, Yang S. A meta-analysis on the EBV DNA and VCA-IgA in diagnosis of Nasopharyngeal Carcinoma[J]. Pak J Med Sci, 2013, 29(3): 885-890.

[2] 邱清芳,王云,罗兵. 融合抗原 ELISA 检测 EB 病毒抗体的临床价值[J]. 中华检验医学杂志, 2009, 32(9): 1002-1005.

[3] 李艳华,黄启. EB 病毒抗体与鼻咽癌发病风险的前瞻性研究[J]. 中国肿瘤, 2012, 21(9): 670-672.

[4] Xu FH, Xiong D, Xu YF, et al. An epidemiological and molecular study of the relationship between smoking, risk of nasopharyngeal carcinoma, and Epstein-Barr virus activation[J]. J Natl Cancer Inst, 2012, 104(18): 1396-1410.

[5] 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.

[6] 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.

[7] 成积儒,蔡永林,郑裕明,等. EB 病毒不同抗原 IgA 抗体检测在鼻咽癌诊断中的作用[J]. 中国医学创新, 2009, 6(27): 101-103.

[8] 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.

[9] 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, 30(12): 2746-2748.

[10] 汪欣,赵素萍,吴旋,等. 4 种标记蛋白抗体测定在鼻咽癌体检筛查及诊断中的应用[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(21): 2563-2564.

[11] Liu Y, Huang Q, Liu W, et al. Establishment of VCA and EBNA1 IgA-based combination by enzyme-linked immunosorbent assay as preferred screening method for nasopharyngeal carcinoma: a two-stage design with a preliminary performance study and a mass screening in southern China[J]. Int J Cancer, 2012, 131(2): 406-416.

[12] 潘建基,陆嘉德. 常见恶性肿瘤诊治进展丛书:鼻咽癌[M]. 上海:上海科技教育出版社,2010.

[13] 王盼盼,季明芳. 鼻咽癌血清学筛查研究进展[J]. 肿瘤研究与临床, 2013, 25(8): 572-574.

[14] 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.

[15] 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.

[16] 罗耀凌,陈浩,彭颂国,等. 联合检测 EB 病毒不同抗体及 EB 病毒 DNA 在鼻咽癌血清学诊断中的价值[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(44): 3516-3519.

(收稿日期:2014-06-03)

(本文编辑:武昱)

· 学会纵览 ·

北京医学会检验医学分会第十二届委员会名单

前任主任委员

郭健

主任委员

王成彬

候任主任委员

王清涛

副主任委员

毛远丽 王培昌 齐军 宋文琪 张会英 张捷 张曼 苏建荣 徐国宾 徐英春 贾玫 康熙雄

常务委员

王辉 田亚平 李金明 赵昕 赵娟 崔巍 曹永彤 梁国威 鲁辛辛

委员

马丽英 马丽娟 马怀安 尹志农 王秀玲 王欣茹 刘宏涛 刘洁 刘贵建 华文浩 孙桂珍 朱美财  
 吴俊 寿好长 张世国 张委 张岩 李海霞 杨晓莉 杨曦明 肖飞 苏猛 邱玲 陈倩  
 屈晨雪 岳志刚 林琴 娄金丽 赵秀英 赵宗玲 赵明泽 赵强元 赵满仓 袁静 袁慧 崔丽艳  
 敬华 董梅 翟艳红 谭文杰 王永志 杨延敏

秘书

王永志 杨延敏