

血浆 EB 病毒 DNA 定量检测在鼻咽癌诊治中的临床价值

马德佳, 李燕妮, 何新发(广西壮族自治区玉林市红十字会医院检验科 537000)

【摘要】 目的 探讨血浆 EB 病毒 DNA(EBV-DNA)含量在鼻咽癌(NPC)患者早期诊断、临床分期和监测疗效、复发或转移和预后预测中的临床价值。**方法** 采用荧光定量聚合酶链反应法检测 102 名健康成人及 274 例早期和中晚期 NPC 患者治疗前、放射治疗(简称放疗)后随诊的缓解组、复发或转移组血浆 EBV-DNA 含量。比较健康成人和 NPC 早期患者血浆 EBV-DNA 的敏感度、特异度,比较早期与中晚期 NPC 患者治疗前与放疗后 1 周及放疗结束 1 个月后,持续缓解组与复发或转移组 NPC 患者血浆 EBV-DNA 差异,并比较 EBV-DNA 高浓度与低浓度的 NPC 患者总生存率和无复发生存率差异。**结果** 早期 NPC 患者血浆 EBV-DNA 敏感度与特异度分别达到 95.2%和 97.6%,健康成人血浆 EBV-DNA 敏感度与特异度分别为 2.9%和 0,差异均有统计学意义($P < 0.01$);早期与中晚期 NPC 患者治疗前血浆 EBV-DNA 中位拷贝数分别位 2 431 和 41 068 copy/mL,差异有统计学意义($P < 0.01$);治疗前复发或转移组与持续缓解组 NPC 患者血浆 EBV-DNA 中位浓度水平分别为 42 380 和 18 610 copy/mL,放疗后 1 周、放疗结束 1 个月后复发或转移组与持续缓解组 NPC 患者血浆 EBV-DNA 中位浓度水平分别为 17 642、10 460、1 612 和 0 copy/mL,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。EBV-DNA 高浓度与低浓度的 NPC 患者总生存率和无复发生存率分别为 68%和 100%、61%和 92%,两组差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 血浆 EBV-DNA 定量检测在 NPC 患者早期诊断、临床分期和监测疗效、复发或转移和预后预测中都有重要的临床价值。

【关键词】 鼻咽肿瘤; 聚合酶链反应; DNA; 持续缓解; 早期诊断; 监测疗效; 预后预测

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.16.032 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)16-1978-03

鼻咽癌(NPC)多见于中国华南地区,全球 80%的 NPC 发生在中国南方和东南亚地区。NPC 具有特殊的临床病理特征,对放射治疗(简称放疗)异常敏感,容易复发和远处转移。近年来随着放疗设备和诊疗技术的提高,综合治疗的广泛应用,NPC 的诊治有了很大的进展,疗效有了明显提高,5 年生存率大大提高。尽管如此,治疗后完全缓解的患者仍有约 30%~40%因复发和转移导致治疗失败。目前 NPC 患者治疗后监测、复发或远处转移的诊断主要还依赖影像学检查,但影像学检查除价格较昂贵外,诊断复发或转移仍是不敏感的,尤其在早期诊断、临床分期、疗效判断和预后预测方面仍不够理想。本研究采用荧光定量聚合酶链反应(PCR)法对 274 例鼻咽癌患者进行血浆 EBV-DNA 定量分析,探讨血浆 EBV-DNA 含量在 NPC 患者早期诊断、临床分期和监测疗效、复发或转移和预后预测中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2002 年 4 月至 2007 年 12 月在第一军医大学附属南方医院肿瘤科住院及肿瘤科门诊随访的 274 例 NPC 患者。患者初诊时均经组织病理学确诊为非角化性癌,其中 NPC 早期患者 186 例,中晚期患者 88 例,男 149 例,女 125 例,中位年龄 50(16~65)岁,随访前均接受了根治性放疗,随访时对患者进行常规体检及鼻咽镜、鼻咽 CT、胸片、腹部 B 超检查,对可疑复发患者均行纤维鼻咽镜活检经组织病理来证实,可疑转移患者均需增加胸腹部 CT 和全是骨骼 ECT 核査。102 名健康成人作为健康体检全面合格者,其中男 58 名,女 44 名,中位年龄 42(21~48)岁。

1.2 PCR 试剂盒 由中山大学达安基因诊断有限公司提供,检测的操作及含量计算、阴阳性的界定严格按操作说明书进行,仪器为达安 PCR 分析仪。

1.3 随访 274 例 NPC 患者随访截止时间为 2007 年 12 月

30 日,中位随访时间为 26(3~58)个月。

1.4 流行病学调查 274 例 NPC 患者总生存率和无复发生存率跟踪随访时间为 5 年。

1.5 统计学处理 计数资料的比较采用 χ^2 检验,使用 SPSS12.0 统计软件进行数据的分析统计。

2 结果

2.1 早期 NPC 患者与健康成人血浆 EBV-DNA 的比较 早期 NPC 患者血浆 EBV-DNA 敏感度、特异度和中位数分别为 95.2%、97.6%和 2 431 copy/mL;健康成人则分别为 2.9%、0 和 0,比较差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

2.2 早期与中晚期 NPC 患者治疗前血浆 EBV-DNA 的比较。 早期与中晚期 NPC 患者治疗前血浆 EBV-DNA 中位数分别为 2 431 和 41 068 copy/mL,比较差异均有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 早期与中晚期 NPC 患者治疗前血浆 EBV-DNA 的比较

分组	总例数	EBV-DNA 拷贝数 中位数(copy/mL)	P 值
早期 NPC 患者	186	2 431	<0.01
中晚期 NPC 患者	88	41 068	<0.01

2.3 治疗前、放疗后 1 周及放疗结束 1 个月后复发或转移组与持续缓解组 NPC 患者血浆 EBV-DNA 的比较 治疗前复发或转移组与持续缓解组 NPC 患者血浆 EBV-DNA 中位浓度水平分别为 42 380 和 18 610 copy/mL。放疗后 1 周、放疗结束 1 个月后复发或转移组与持续缓解组 NPC 患者血浆 EBV-DNA 中位浓度水平分别为 17 642、10 460、1 612 和 0 copy/mL,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

2.4 放疗后缓解组与复发后转移组 NPC 患者血浆 EBV-

DNA 比较 放疗后缓解组与复发或转移组 NPC 患者血浆 EBV-DNA 阳性率分别为 16.9%, 92.5%, 中位拷贝数分别为 0, 5 874 copy/mL, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 2 治疗前、放射治疗后 1 周及放射治疗结束 1 个月后复发或转移组与持续缓解组 NPC 患者血浆 EBV-DNA 比较 (copy/mL)

分组	持续缓解组	复发或转移组	P 值
治疗前 EBV-DNA 拷贝数, 中位数	18 610	42 380	<0.01
放射治疗后 1 周 EBV-DNA 拷贝数, 中位数	1 612	17 642	<0.01
放射治疗结束 1 个月后 EBV-DNA 拷贝数, 中位数	0	10 460	<0.01

表 3 放疗后缓解组与复发或转移组 NPC 患者血浆 EBV-DNA 比较

分组	总例数	EBV-DNA 阳性 n (%)	P 值	EBV-DNA 拷贝数中位数 (copy/mL)	P 值
缓解组 NPC 患者	207	35 (16.9)	<0.01	0	<0.01
复发或转移组 NPC 患者	67	62 (92.5)	<0.01	5 874	<0.01

2.5 EBV-DNA 高浓度与低浓度的 NPC 患者总生存率和无复发生存率比较 EBV-DNA 高浓度与低浓度的 NPC 患者总生存率和无复发生存率分别为 68%、100%、61% 和 92%，两组差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 显示 EBV-DNA 高浓度与低浓度的 NPC 患者总生存率和无复发生存率的比较

分组	总生存率 (%)	P 值	无复发生存率 (%)	P 值
EBV-DNA 高浓度 NPC 患者	68	<0.05	61	<0.05
EBV-DNA 低浓度 NPC 患者	100	<0.05	92	<0.05

2.6 随访结果 经临床检查证实放疗后缓解 207 例, 局部复发或转移 67 例, 复发或转移患者均接受进一步放疗、化疗。

3 讨论

NPC 与 EBV 感染有特别密切关系, EBV 是一种重要的感染人类的 DNA 病毒。NPC 的早期诊断与临床分期对放疗的疗效意义重大, 病期越早, 疗效越高, 病期越晚, 疗效越低, 若能得到早期诊治, 5 年生存率将大大提高。近年来的研究表明 EBV 相关的生物学标志产物, 尤其是 EBV-DNA 作为 NPC 诊断和预测疗效有着独特的优势且费用低廉。

Lo 等^[1]报道应用荧光定量 PCR 技术在 96% 的 NPC 患者和 7% 的健康对照者血浆中检测到 EBV-DNA。Leung 等^[2]测定 NPC 患者 EBV-DNA 敏感度为 95%, 表明其有可能明显优于血清学抗体成为 NPC 筛查及早期诊断指标。本研究显示早期 NPC 患者血浆 EBV-DNA 敏感度与特异度分别达到 95.2% 和 97.6%, 健康成人则分别为 2.9% 和 0, 差异均有统计学意义, 与报道相符, 表明 EBV-DNA 检测对早期诊断 NPC 价值重大。

李宇红等^[3]认为 NPC 中晚期患者治疗前血浆 EBV-DNA 中位拷贝数显著高于早期患者。本研究显示 NPC 中晚期患者治疗前血浆 EBV-DNA 中位拷贝数为 41 068 copy/mL, 显著高于早期 NPC 患者治疗前血浆 EBV-DNA 中位拷贝数 2 431 copy/mL, 表明了血浆 EBV-DNA 对 NPC 的临床分期有重要意义。

彭培建等^[4]与 Lo 等^[5]研究发现放疗前血浆 EBV-DNA 检测对 NPC 的疗效判断有重要临床意义。Lin 等^[6]认为 EBV-DNA 为最重要的预后因子, 且放疗后 1 周检测血浆 EBV-DNA 为预测复发的最佳时间, 这是由于血浆 EBV-DNA 半衰期为 3.8 (2.4~4.4) d, 放疗后肿瘤消退的患者血浆 EBV-DNA 跟着迅速下降, 放疗后 1 周就能充分显示了疗效。本研究显示放疗后 1 周, 持续缓解组 207 例 NPC 患者血浆 EBV-DNA 中位拷贝数就已迅速下降至低水平, 至放疗结束 1 个月后 EBV-DNA 中位拷贝数就完全降至零。而放疗后 1 周复发或转移组的 55 例 NPC 患者血浆 EBV-DNA 也下降, 只是下降不明显, 至放疗结束 1 个月后仍有 10 460 copy/mL, 表明符合文献的报道, 显示作为 NPC 疗效判断的重要临床价值。

本研究根据放疗后随访的 NPC 患者血浆 EBV-DNA 含量, 并结合临床检查和相关影像学检查明确复发或转移情况。缓解组 207 例患者血浆 EBV-DNA 阳性率为 16.9%, 中位拷贝数为零, 复发或转移组 67 例患者血浆 EBV-DNA 阳性率达 92.5%, 中位拷贝数 5 874 copy/mL, 两组比较阳性率及中位拷贝数差异均有统计学意义, 与文献^[7-8]报道相符。说明放疗后血浆 EBV-DNA 含量明显升高为复发或转移可能性很大, 临床上可以通过检测 NPC 患者血浆 EBV-DNA 含量来及时监测放疗后 NPC 患者复发或转移的发生。多数研究已认为 NPC 放疗后血浆 EBV-DNA 定量检测对监测复发、转移具有重要临床价值, 本研究结果也显示了这一临床价值。

本研究还发现 35 例临床检查认为已缓解而血浆 EBV-DNA 检测阳性的 NPC 患者, 在随后 3 个月的随访中有 8 例被诊断出为复发、转移。这一结果与文献^[9]报道的相似, 提示 NPC 患者血浆 EBV-DNA 定量检测可能比常规临床体检或影像学检查具有更高的敏感度, 有助于更早发现肿瘤的复发、转移。

本研究还显示, 跟踪随访 5 年的发现, 血浆 EBV-DNA 高浓度表达者的 NPC 较低浓度表达者其总生存率和无复发生存率低, 两者比较差异有统计学意义, 说明血浆 EBV-DNA 可以作为预后预测方面有重要临床价值的指标。

尽管 NPC 患者血浆 EBV-DNA 的来源和产生的机制尚不

十分明确,但已有研究表明了血浆 EBV-DNA 定量检测在 NPC 患者早期诊断、临床分析和监测疗效、复发或转移以及预后预测中都具有独特的重要的临床价值。

参考文献

[1] Lo YM, Chan LY, Lokw, et al. Quantitative analysis of cell-free Epstein-Barr virus DNA in plasma of patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer Res, 1999, 59(6):1188-1191.

[2] Leung SF, Tan JS, Chan AT, et al Improved accuracy of detection of nasopharyngeal carcinoma by combined application of circulating Epstein-Barr virus DNA and anti-Epstein-Barr viral capsid antigen LgA antibody [J]. Clin Chem, 2004, 50(2):2339-2345.

[3] 李宇红, 邵建永, 冯惠霞, 等. 鼻咽癌患者血浆游离 EBV-DNA 的定量检测及其临床意义[J]. 中国肿瘤临床, 2004, 31(8):421-424.

[4] 彭培建, 赵充, 廖海, 等. 鼻咽癌患者血浆 EB 病毒 DNA 水平的动态变化与临床疗效的关系[J]. 癌症, 2002, 21(8):817-822.

[5] Lo YM, Chan AT, Chan LY, et al. Molecular Prognostication of nasopharyngeal carcinoma by quantitative analysis of circulating Epstein-Barr virus DNA [J]. Cancer Res, 2000, 60(24):6878-6881.

[6] Lin JC, Wan WY, Chen KY, et al. Quantification of plasma Epstein-Barr virus DNA in patients with advanced nasopharyngeal Carcinoma [J]. N Eng J Med, 2004, 350(24):2461-2470.

[7] Lo YM, Chan LY, Chan AT, et al. Quantitative and temporal correlation between circulating cell-free Epstein-Barr virus DNA and tumor recurrence in nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer Res, 1999, 59(21):5452-5455.

[8] 龚晓昌, 李金高, 袁霞, 等. 血浆 EBV-DNA 水平测定在监测鼻咽癌放疗后复发、转移中的临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2007, 22(2):150-153.

[9] 李宇红, 邵建永, 赵美卿, 等. EBV DNA 定量分析在监测鼻咽癌转移和复发中的临床意义[J]. 癌症, 2003, 22(6):645-648.

(收稿日期:2011-04-01)

• 临床研究 •

产后出血行 B-lynch 缝合术对子宫复旧的影响

王晓霜(重庆市第一人民医院妇产科 400011)

【摘要】 目的 探讨剖宫产术中因产后出血行 B-lynch 缝合术后对产褥期子宫复旧是否有影响。**方法** 在 2007 年 10 月至 2010 年 10 月本院住院分娩产妇中,选出其中因子宫收缩乏力引起产后出血的行剖宫产术者,行 B-lynch 缝合术后有效者 27 例为观察组;同期无产后出血的剖宫产术患者 30 例为对照组。术后均采用相同剂量抗生素、缩宫素治疗,均行母乳喂养。于术后 7、30、42 d 行 B 超检测子宫复旧情况:子宫径线、子宫腔内积血、42 d 恶露情况。**结果** 观察组在第 7 天子宫径线高于对照组,差异有统计学意义,宫腔积血差异无统计学意义。第 30、42 天,观察组在子宫径线、宫腔积血、恶露干净方面差异无统计学意义。**结论** 行 B-lynch 缝合术对于术后 1 周内子宫径线恢复有影响,但在产褥期结束后与正常剖宫产组无明显差异。

【关键词】 剖宫产; 产后出血; B-lynch 缝合术; 子宫复旧

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.16.033 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)16-1980-03

近年来剖宫产率上升,产后出血概率也增加。本院于 2007 年以来对剖宫产术中有产后出血产妇施行 B-lynch 缝合术治疗产后出血,并观察采用该术式产妇产后子宫复旧情况。为了解对于剖宫产手术中因产后出血行手术干预(B-lynch 缝合术)成功后,其产褥期子宫复旧与正常剖宫产术后子宫复旧是否有差异性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2007 年 10 月至 2010 年 10 月在本院住院分娩行剖宫产术,因产后出血行 B-lynch 缝合术的 27 例患者为观察组(其中 5 例术中加用横行捆绑缝合术),出血量 500~2 000 mL。其中 20 例(含羊水过多 3 例;双胎 2 例,巨大儿 3 例)在胎盘娩出后出现收缩乏力性出血,5 例因前置胎盘、1 例妊娠肝内胆汁淤积综合征创面出血,继而发生宫缩乏力,1 例因胎盘早剥子宫卒中宫缩乏力。均表现为子宫不收缩,经子宫肌注宫缩剂并按摩子宫等处理无效,立即决定手术干预。随机抽取同期无产后出血的剖宫产术患者 30 例为对照组。两组

患者年龄 20~40 岁,平均(27.0±2.2)岁,孕周 36~41 周,平均孕周(38.0±2.6)周,孕次 1~5 次,平均(2.5±0.3)次,均为初产妇、单胎妊娠。两组在年龄、孕次、孕周等方面无明显差异,排除子宫畸形、子宫肌瘤及其他内科并发症。手术方法均为子宫下段剖宫产式。术后均采用相同剂量抗生素、缩宫素治疗,术后均行母乳喂养。

B-lynch 缝合术缝合方法:将子宫托出腹腔,行子宫压迫试验,加压后出血基本停止,才行 B-lynch 缝合术。必要时下推膀胱腹膜反折暴露好子宫下段。先从右侧子宫切口下缘 2~3 cm、子宫内侧 3 cm 处进针,经宫腔至距切口上缘 2~3 cm、子宫内侧 4 cm 出针;然后经距宫角约 3~4 cm 宫底将缝线垂直绕向子宫后壁,于前壁相应位置进针进入宫腔横向至左侧后壁与右侧相应位置进针,出针后将缝线垂直通过宫底至子宫前壁,与右侧相应位置分别于左侧子宫切口上、下缘缝合。收紧两根缝线,检查无出血即打结,再关闭子宫切口。

横行捆绑缝合术方法:用 1-0 号乔乔线从一侧卵巢固有韧