

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 13. 005

血清 VCA-IgA、NA1-IgA、Zta-IgA 检测在鼻咽癌筛查中的应用价值^{*}

陈善昌, 吴家恩, 张小娟, 陈 栋, 胡静云, 彭 凌
(广西壮族自治区贺州市人民医院检验科 542800)

摘 要:目的 探讨 EB 病毒壳抗原免疫球蛋白 A (VCA-IgA)、EB 病毒核抗原 1 免疫球蛋白 A (NA1-IgA)、Zta 蛋白抗体免疫球蛋白 A (Zta-IgA) 检测在鼻咽癌筛查中的应用价值。方法 选择 2010 年 2 月至 2016 年 4 月收治的鼻咽癌患者 100 例为鼻咽癌组, 并抽选同期因鼻咽部症状就诊的非鼻咽癌患者 500 例作为对照组, 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 测定两组患者血清 VCA-IgA、NA1-IgA、Zta-IgA 阳性率。结果 两组间 EB 病毒的血清 VCA-IgA、NA1-IgA、Zta-IgA 检测阳性率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。3 种 EB 病毒抗体联合诊断效力均高于单项指标, 诊断灵敏度、特异度均达 90.0% 以上, 阳性预测值达 69.6%。结论 3 种 EB 病毒抗体指标联合检测对早期鼻咽癌的诊断具有重要价值。

关键词:鼻咽癌; EB 病毒壳抗原免疫球蛋白 A; EB 病毒核抗原 1 免疫球蛋白 A; Zta 蛋白抗体免疫球蛋白 A

中图法分类号: R739.6; R446 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2018)13-1883-03

Application value of VCA-IgA, NA1-IgA and Zta-IgA detection in screening of nasopharyngeal carcinoma^{*}

CHEN Shanchang, WU Jia'en, ZHANG Xiaojuan, CHEN Dong, HU Jingyun, PENG Ling
(Department of Clinical Laboratory, Hezhou People's Hospital, Hezhou, Guangxi 542800, China)

Abstract: Objective To investigate the application value of VCA-IgA, NA1-IgA, Zta-IgA detection in the screening of nasopharyngeal carcinoma. **Methods** A total of 100 cases of nasopharyngeal carcinoma patients treated in our hospital from February 2010 to April 2016 were selected as the observation group, and all of them were confirmed by pathology; And 500 cases of non carcinoma diagnosed with nasopharyngeal symptoms in the same period were selected as control group; Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the positive rates of serum VCA-IgA, NA1-IgA and Zta-IgA in the three groups. **Results** The positive rates of serum VCA-IgA, NA1-IgA and Zta-IgA were significantly different between two groups (EB) ($P < 0.05$). The results of combined diagnosis were higher than those of single diagnosis. The sensitivity and specificity of diagnosis were above 90.0%, and the positive predictive rate was 69.6%. **Conclusion** The combined detection of three kinds of antibodies against EB virus is of great value in the early diagnosis of nasopharyngeal carcinoma.

Key words: nasopharyngeal carcinoma; EB virus shell antigen immunoglobulin A; EB virus nuclear antigen 1 immunoglobulin A; Zta protein antibody immunoglobulin A

鼻咽癌(NPC)是源于鼻咽部上皮组织的一种头颈部恶性肿瘤,其侵袭性以及转移率最高,大部分患者发现时就已为晚期,预后较差^[1-2]。早期鼻咽癌的治疗预后较好,但由于其病变隐蔽,早期症状、体征不明显,因此对早期鼻咽癌进行筛查和诊断是争取鼻咽癌治疗最佳效果的关键^[3]。近年来有研究表明,绝大多数鼻咽癌患者血清中检测到抗 EB 病毒抗原的抗体,EB 病毒感染与鼻咽癌密切相关,EB 病毒相关抗体的血清检测是目前诊断鼻咽癌的重要方法^[4-5]。本文采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测鼻咽癌患者、非鼻咽癌患者的 EB 病毒壳抗原免疫球蛋白 A (VCA-IgA)、EB 病毒核抗原 1 免疫球蛋白 A (NA1-IgA)、Zta 蛋白抗体免疫球蛋白 A (Zta-IgA)抗体,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 2 月至 2016 年 4 月本院耳鼻喉科收治的鼻咽癌患者 100 例为鼻咽癌组,其中男 65 例、女 35 例,年龄 20~75 岁、平均(47.6±5.7)岁,所有患者均经组织病理学确诊。并选取同期因鼻咽部症状就诊的非鼻咽癌患者 500 例作为对照组,其中男 312 例、女 188 例,年龄 25~76 岁、平均(49.5±5.6)岁,急慢性咽炎 170 例、鼻炎 124 例、鼻出血 206 例。两组患者的性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。向所有受检者介绍研究目的及方法,取得其同意,并均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本采集与处理 收集两组患者清晨空腹静

^{*} 基金项目:广西壮族自治区贺州市科学研究与技术开发计划(贺科转 1503012)。

作者简介:陈善昌,男,副主任检验技师,主要从事临床免疫学研究。

脉血液标本 5 mL,静置 30 min 待血液凝固后以 3 000 r/min 速度离心 10 min,获取上层血清,放置在-20 ℃冰箱中待检。

采用 ELISA 检测 3 种 EB 病毒抗体,采用上海新波 Egate 2310 全自动洗板机和美国 Bio-Tek 宝特 ELX 808 酶标仪进行检测,EB 病毒抗体检测试剂盒来自中山生物工程有限公司,免疫组化化学试剂盒来自上海基因科技有限公司,操作严格按照说明书要求。在 450 nm 波长下测定 VCA-IgA、NA1-IgA、Zta-IgA 不同抗体的吸光度值,当 VCA-IgA、NA1-IgA 的吸光度/阳性判定值(S/CO)在 1.1 及以上时视为阳性,当 Zta-IgA 的 S/CO 在 1.0 及以上时视为阳性。

1.2.2 观察指标 测定两组患者血清 VCA-IgA、NA1-IgA、Zta-IgA 检测阳性率,并计算 3 种 EB 抗体单项病毒及联合检测在筛选鼻咽癌的灵敏度、特异度、准确度及阳性预测值。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 值检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 3 种 EB 病毒抗体对鼻咽癌的诊断效力;以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组间检测 EB 病毒抗体的阳性率比较 两组间 EB 病毒的血清 VCA-IgA、NA1-IgA、Zta-IgA 检测鼻咽癌阳性率比较,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 1。

表 1 两组间检测 EB 病毒抗体的阳性率比较[n(%)]				
组别	<i>n</i>	VCA-IgA	NA1-IgA	Zta-IgA
鼻咽癌组	100	93(93.0)	51(51.0)	84(84.0)
对照组	500	178(35.6)	49(9.8)	53(10.6)

2.2 3 种 EB 病毒抗体对鼻咽癌的诊断效力分析 3 种 EB 病毒抗体在筛选鼻咽癌的灵敏度、特异度、阳性预测值及 ROC 曲线下面积(AUC)见表 2。3 项联合检测,灵敏度、特异度、阳性预测率及 AUC 均明显增高,诊断灵敏度、特异度均达 90.0%以上,阳性预测值达 69.6%。

表 2 3 种 EB 病毒抗体在筛选鼻咽癌的 AUC、灵敏度、特异度及阳性预测值比较				
检测指标	AUC	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)
VCA-IgA	0.671	93.0	87.0	58.9
NA1-IgA	0.723	89.0	85.0	54.3
Zta-IgA	0.728	90.0	90.0	64.3
3 项联合检测	0.854	94.0	91.8	69.6

3 讨 论

大量研究证明 EB 病毒感染与鼻咽癌疾病的发生、发展存在密切相关性,VCA-IgA、NA1-IgA、Zta-IgA 等 EB 病毒相关抗体可作为鼻咽癌的血清辅助诊断指标^[6-7]。研究发现,鼻咽癌患者血浆中检测到高

拷贝数 EB 病毒 DNA,且其表达与肿瘤发生、治疗疗效、复发等多环节密切相关^[8]。VCA-IgA、NA1-IgA、Zta-IgA 等 EB 病毒相关抗体改变和 EB 病毒 DNA 水平变化与鼻咽癌的发生、发展密切相关,因此探讨早期鼻咽癌患者 EB 病毒相关抗体的血清学改变,将有助于实现鼻咽癌的早期诊断,提高鼻咽癌治愈率。

Zta 蛋白是 EB 病毒感染由潜伏期转为裂解期的一项调控因子,它能激发裂解早期基因表达,从而导致 EB 病毒的裂解干扰。VCA 是在鼻咽癌增殖后期表达的一种结构蛋白,是 EB 病毒感染后最晚产生的抗原,可终生存于体内,有助于鼻咽癌的早期诊断。NA1-IgA 亦是鼻咽癌增殖后期产生的一种结构蛋白,能够刺激机体免疫应答,但其个体差异较大,因此灵敏度不高,但特异度较高^[9]。

本研究结果表明:鼻咽癌组患者 VCA-IgA、NA1-IgA、Zta-IgA 等 EB 病毒相关抗体阳性率明显高于对照组,证实了 EB 病毒这 3 种相关抗体是鼻咽癌辅助诊断的重要血清学标志物。鼻咽癌通常平均在临床症状出现前 3 年可检测到 EB 病毒抗体持续升高,因此,对高发区的高危人群予以 VCA-IgA、NA1-IgA、Zta-IgA 等 EB 病毒相关抗体筛查,对早期诊断和治疗,争取取得最佳治疗效果具有重要意义^[10]。就单一指标而言,本研究 VCA-IgA、NA1-IgA、Zta-IgA 等 EB 病毒相关抗体在筛选鼻咽癌的灵敏度、特异度、阳性预测值虽然均较高,但当 3 项指标联合检测时,灵敏度、特异度、阳性预测值及 AUC 均明显增高,诊断灵敏度、特异度均达 90.0%以上,阳性预测率达 69.6%。提示单项 EB 病毒相关抗体应用于鼻咽癌的筛查还存在局限性,灵敏度、特异度均不够理想,将不同血清学抗体联合检测能提高鼻咽癌诊断的准确率,对鼻咽癌的筛查具有显著优势。

综上所述,VCA-IgA、NA1-IgA、Zta-IgA 3 种 EB 病毒抗体联合检测对早期鼻咽癌的诊断具有重要价值。

参考文献

[1] 熊伟明,范才文,黄辉,等. EB 病毒微小 RNA 在鼻咽癌中的表达及意义[J]. 广西师范大学学报(自然科学版), 2015,33(1):134-138.

[2] 蒋成义,李多杰,汪洪涛,等. 5-氟尿嘧啶对老年鼻咽癌患者血浆 EB 病毒 DNA 水平的影响及临床疗效[J]. 中国老年学杂志,2015,21(14):3924-3925.

[3] 许鑑洧,黄利生,郭海鹏,等. 血清 DKK1 和 EB 病毒 VCA-IgA 联合检测对鼻咽癌的诊断价值[J]. 国际肿瘤学杂志,2017,44(1):6-10.

[4] 郭俊英,陈艳,陈燕,等. 福州市体检人群 EB 病毒 VCA-IgA、EA-IgA 和 Rta-IgG 调查分析[J]. 标记免疫分析与临床,2015,22(12):1200-1203.

[5] 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.

[6] 连仕锋,李明芳,吴标华,等. EB 病毒血(下转第 1888 页)

均有十分重要的作用。它能够激活巨噬细胞、树突状细胞等多种免疫细胞产生如 IL-6、TNF- α 、趋化因子及基质金属蛋白酶等大量致炎因子,引起并加重炎症细胞浸润和组织损伤。有研究显示,AS 患者外周血和椎小关节中 IL-17 水平显著增高^[10]。另有研究显示,IL-17 能诱导 RANKL 的表达,导致骨质破坏^[11-12],并在软骨下骨炎发病中起到重要作用^[13]。IL-23 是一种二聚体结构的致炎因子,主要由巨噬细胞和树突状细胞分泌,可直接作用于破骨细胞,刺激破骨细胞的分化及活化,上调破骨细胞数量及活性,刺激 CD4⁺T 细胞转化为 Th17 细胞,并对 Th17 细胞的功能维持有重要作用,使 Th17 细胞产生强效致炎因子 IL-17。

本研究结果显示,AS 患者外周血 LP、IL-6、IL-17、IL-23 水平高于对照组($P < 0.05$),且活动期组患者明显高于稳定期组患者,提示 LP、IL-6、IL-17、IL-23 在 AS 患者中高表达,且与病情活动相关,与张海龙等^[14]研究结果一致。AS 骶髂关节 CT $\geq$ III 级组患者血清中 LP、IL-6、IL-17、IL-23 水平与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),可能与病变后期关节部位纤维化、钙化,机体对炎症部位的免疫反应减弱有关。本研究显示 HLA-27 阳性组 LP、IL-6、IL-17、IL-23 水平与 HLA-27 阴性组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),推测可能与 HLA-B27 并不代表病情活动性有关。CRP 和 ESR 已成为公认的 AS 炎症指标,本研究中,观察组 CRP、ESR 较对照组明显增高,且与 LP、IL-6、IL-17、IL-23 呈正相关,进一步表明这些指标和病情活动度有关。AS 作为青中年男性的主要致残性疾病,危害性大,只有早期诊断、密切监测、积极治疗才能更好地控制疾病,减少致残,推测上述指标可作为监测 AS 病情活动的标志物,可能为 AS 的治疗开辟新的思路和途径。

参考文献

- [1] 李国青,刘丹,夏忠彬,等.瘦素与强直性脊柱炎骨质疏松的相关性[J/CD].中华临床医师杂志(电子版),2016,10(23):3511-3515.
- [2] VAN DER LINDEN S, VALKENBURG H A, CATS A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondyli-

tis. A proposal for modification of the New York criteria [J]. Arthritis Rheum, 1984, 27(4): 361-368.

- [3] MACHADO P, LANDEWÉ R, LIE E, et al. Ankylosing spondylitis disease activity score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores[J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70(1): 47-53.
- [4] 王景丰,田德润,王植. 198 例强直性脊柱炎临床特点分析[J]. 天津医科大学学报, 2012, 18(2): 251-253.
- [5] 范晓云,沈南,王元. IL-23R 基因在强直性脊柱炎患者外周血中的表达研究[J]. 安徽医学, 2009, 30(7): 804-806.
- [6] 李振喜,游玉权,谢永华. 强直性脊柱炎患者外周血中瘦素的表达及相关性分析[J]. 安徽卫生职业技术学院学报, 2017, 16(1): 109-110.
- [7] 杨春花,黄烽. 强直性脊柱炎免疫遗传学和发病机制研究进展[J]. 现代免疫学, 2007, 27(4): 265-269.
- [8] 刘恩才,冯银霞. 瘦素与强直性脊柱炎患者 Th17 和 Th1 细胞平衡及炎症因子的关系[J]. 医学综述, 2017, 23(1): 187-189.
- [9] 陈超,李建军. IL-23/IL-17 轴在强直性脊柱炎发病中的作用及治疗意义研究进展[J]. 天津医药, 2015, 43(10): 1213-1216.
- [10] 蔡慧颜,钟华. 强直性脊柱炎患者外周血 TNF- α 、IL-17、IL-23 的表达[J]. 现代诊断与治疗, 2016, 27(18): 3340-3342.
- [11] KOTAKE S, YAGO T, KAWAMOTO M, et al. Role of osteoclasts and interleukin-17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: crucial human osteoclastology[J]. J Bone Miner Metab, 2012, 30(2): 125-135.
- [12] 杜珊珊,陈慧,陶慧,等. 降钙素对高原强直性脊柱炎继发骨质疏松患者血清 MMP-9、CD36、IL-17 的影响探讨[J]. 西北国防医学杂志, 2016, 37(6): 360-363.
- [13] PREVOSTO C, GOODALL J C, HILL GASTON J S. Cytokine secretion by pathogen recognition receptor-stimulated dendritic cells in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis [J]. J Rheumatol, 2012, 39(10): 1918-1928.
- [14] 张海龙,张俊英,晋学英,等. Th17 细胞、调节性 T 细胞、Th1 细胞平衡失调与 AS 病情活动度的关系[J]. 医学综述, 2014, 20(24): 4545-4546.

(收稿日期:2018-01-12 修回日期:2018-05-02)

(上接第 1884 页)

- 清学筛查鼻咽癌高、中危人群的随访研究[J]. 中华预防医学杂志, 2015, 49(1): 26-30.
- [7] OU C L, SUN Z Q, ZHANG H, et al. SPLUNC1 reduces the inflammatory response of nasopharyngeal carcinoma cells infected with the EB virus by inhibiting the TLR9/NF-kappa B pathway[J]. Oncol Rep, 2015, 33(6): 2779-2788.
 - [8] 张启飞,张晓琨,林光华,等. 进行 EB 病毒抗体检测在诊断鼻咽癌方面的临床价值分析[J]. 当代医药论丛, 2015,

13(20): 57-59.

- [9] 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.
- [10] 李璐,王建红,黄辉,等. EB 病毒 miR-BART4 * 和 miR-BART18-3p 在鼻咽癌中的表达及意义[J]. 安徽医科大学学报, 2015, 50(9): 1267-1270.

(收稿日期:2017-12-20 修回日期:2018-04-26)