

鼻咽癌高发区胃癌患者血清中 EB 病毒抗体水平分析

苏年华, 季明芳^①, 冯谦谨, 李付贵

(广东省中山市人民医院肿瘤研究所, 广东 中山 528403 E-mail: 50644524@qq.com)

摘要: **目的** 检测中山地区胃癌患者血清中爱泼斯坦-巴尔病毒(EB 病毒)核抗原 1-IgA(NA1-IgA)、EB 病毒 Zta 蛋白 IgA(Zta-IgA)、衣壳抗原-IgA(VCA-IgA), 探讨 EB 病毒抗体在胃癌患者血清中的表达情况。**方法** 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)对 100 例胃癌患者、200 例健康体检者血清中 NA1-IgA、Zta-IgA 和 VCA-IgA 的水平进行测定。**结果** 胃癌患者血清中三种 EB 病毒抗体总阳性率为 21.00%, 与健康体检者(7.00%)相比, 差异具有统计学意义($P < 0.001$); EB 病毒抗体阳性以低分化腺癌多见, 双抗体(Zta-IgA 和 VCA-IgA)阳性的胃癌共有 4 例且均为低分化腺癌; 在低分化腺癌与中高分化腺癌中, EB 病毒抗体阳性率分别为 25.00%(15/60)、16.67%(5/30)。**结论** 胃癌患者血清中 EB 病毒抗体表达量升高, 双抗体的阳性表达可能与胃癌的恶性程度相关, 为 EB 病毒与胃癌的相关研究提供了参考依据。

关键词: 胃肿瘤; 疱疹病毒 4 型, 人; 抗体; 血清

中图分类号: R735.2; R373.9

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2016)02-0146-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2016.02.006

Analysis of serum EB virus antibody levels in gastric cancer patients in nasopharyngeal carcinoma high-risk area

Su Nianhua, Ji Mingfang, Feng Qianjin, Li Fugui

(Cancer Research Institute, Guangdong Zhongshan People's Hospital, Zhongshan 528403 Guangdong, China)

Abstract: **Objective** To detect three kinds of serum Epstein-Barr virus (EBV) IgA antibodies (including core antigen 1 IgA, Zta IgA and capsid protein antigen IgA) levels of gastric cancer patients in Zhongshan District, so as to explore the expression of EBV antibody in serum of gastric cancer patients. **Methods** The determination of serum EBV core antigen 1 IgA, Zta IgA and capsid protein antigen IgA levels for was performed for 100 gastric cancer patients and 200 by using an ELISA technique. **Results** Compared with the healthy donors (with positive rate of 7.00%), the total positive rate of the three kinds of EBV antibodies in gastric cancer patients was 21.00%, which showed statistically significant differences ($P < 0.001$). Positive EBV antibody occurred mostly in low differentiated adenocarcinoma, 4 cases carried double positive antibodies (Zta IgA and capsid protein antigen IgA) and all of them were pathologically confirmed as poorly differentiated adenocarcinoma. In patients with poorly differentiated adenocarcinoma and medium/high differentiation adenocarcinoma, the EBV antibody positive rate was 25.00% (15/60) and 16.67% (5/30). **Conclusion** Serum EBV antibody expressions in gastric cancer patients increased. Double antibody positive expressions may be related to the malignant degree of gastric cancer, which provided a reference evidence for the study of the relationship between EBV and gastric cancer.

Key words: gastric carcinoma; herpesvirus 4, human; antibody; serum

胃癌是消化道最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率在世界居各类恶性肿瘤第 2 位^[1], 严重危害着人民的健康。据统计, 1970~2009 年中山市胃癌新发病例共 3 159 例, 男性发病率为 8.89/10 万, 女性发病率为 4.73/10 万^[2]。胃癌的发生与遗传易感性、生活方式、

精神因素及感染因素[如幽门螺旋杆菌感染与爱泼斯坦-巴尔病毒(Epstein-Barr virus, EBV)即 EB 病毒感染]等相关^[3]。其中 EB 病毒与胃癌的相关研究成为近年来众多学者关注的热点。研究显示, EB 病毒可能参与了胃肿瘤的发生和发展过程^[4]。中山市是鼻

^① 通讯作者, E-mail: jmftbh@sina.com

咽癌的高发区,EB 病毒与鼻咽癌密切相关,在鼻咽癌患者的血清中可检测出较广的抗 EB 病毒抗体谱^[5]。为了探讨鼻咽癌高发区胃癌患者的 EB 病毒感染情况,本研究对 2014 年 10 月~2015 年 12 月在中山市人民医院收治的 100 例胃癌患者及 200 例健康体检者的血清进行 EB 病毒抗体核抗原 I-IgA (NAI-IgA)、Zta 蛋白 IgA (Zta-IgA) 和衣壳抗原-IgA (VCA-IgA) 检测。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 10 月~2015 年 12 月中山市人民医院收治的 100 例胃癌患者及 200 例健康体检者为研究对象,分别组成胃癌组与健康体检人群组。胃癌组中,腺癌 90 例,鳞癌 6 例,印戒细胞癌 4 例,所有患者均经病理活检确诊,男性 53 例,女性 47 例。健康体检人群组中,男性 118 例,女性 82 例。

1.2 仪器与试剂 实验仪器包括恒温水浴箱、自动洗板机及酶标仪(ELX-800)等。抗体试剂盒均购自中山生物工程有限公司。

1.3 检测方法 所有研究对象均于清晨空腹状态抽取 3 ml 肘静脉血,室温静置待血凝固,3 000 r/min 离心 5 min,取上层血清,采用 ELISA 法检测血清 NAI-IgA、Zta-IgA、VCA-IgA。取出包被板,待试剂恢复到室温,设空白对照 2 孔,加入样品稀释液 100 微升/孔,另设阴性对照及质控各 2 孔,分别加入阴性对照和质控血清 100 微升/孔;其余每孔加入样品稀释液 100 μ l,再加入 5 μ l 待测样品,混匀;覆盖封板胶后,置 37 $^{\circ}$ C 恒温水浴箱温育 30 min;用洗涤液洗板 5 次,每次静置 1 分钟,拍干;加入酶结合物 100 微升/孔,覆盖封板胶后,置 37 $^{\circ}$ C 温育 30 min;同上法洗板 5 次,拍干;加底物 A、B 液各 50 微升/孔,37 $^{\circ}$ C 避光显色 15 min 后,加入终止液 50 微升/孔;酶标仪选择 450 nm 波长,以空白孔校零,测定各孔 A 值。临界值(Cut off)=质控血清平均 A 值 \times 20%;样本检测 A 值<Cut off 值判定为阴性,样本检测 A 值 \geq Cut off 值判定为阳性。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析,率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌与健康体检人群 EB 病毒抗体结果比较 胃癌组患者血清 EB 病毒总阳性率显著高于健康体检人群组,差异具有统计学意义($P < 0.001$),见表 1。

2.2 不同病理类型胃癌 EB 病毒抗体结果 低分化腺癌中,EB 病毒抗体阳性率为 25.00%(15/60),中高分化腺癌为 16.67%(5/30),鳞癌为 16.67%(1/6),印戒细胞癌为 0。低分化腺癌与中高分化腺癌比较,差

异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 1 胃癌与健康体检人群 EB 病毒抗体结果

组别	阳性			合计	阳性率 (%)	
	阴性	NAI-IgA	Zta-IgA			VCA-IgA
胃癌组	79	8	6	7	100	21.00
健康体检人群组	186	9	1	4	200	7.00

注:胃癌组与健康体检人群组阳性率比较, $\chi^2 = 12.68$, $P < 0.001$

表 2 不同病理类型胃癌 EB 病毒抗体结果

病理类型	阴性	阳性			合计	阳性率 (%)
		NAI-IgA	Zta-IgA	VCA-IgA		
腺癌						
低分化腺癌	45	5	5	5	60	25.00
中高分化腺癌	25	3	1	1	30	16.67
鳞癌	5	0	0	1	6	16.67
印戒细胞癌	4	0	0	0	4	0

注:低分化腺癌与中高分化腺癌比较, $\chi^2 = 0.80$, $P = 0.37$

3 讨论

EB 病毒是一种 γ -DNA 疱疹病毒,全球 95% 以上人群在 3~5 岁就已感染 EB 病毒,并在 B 淋巴细胞中以潜伏性感染持续终身。一定情况下,潜伏感染的病毒被激活,转变为增殖性感染,并可致主要以 B 淋巴细胞异常的相关性疾病^[6-7]。EB 病毒与许多人类恶性肿瘤的发生有密切相关,包括霍奇金恶性淋巴瘤、非霍奇金恶性淋巴瘤、鼻咽癌、胃癌及一些部位的淋巴上皮瘤样癌等^[8-10]。

中山市是中国华南地区鼻咽癌高发区,2010 年男性鼻咽癌发病率为 23.89/10 万、女性鼻咽癌发病率为 7.73/10 万^[11]。EB 病毒是已经被证实为鼻咽癌的主要病因之一,普通人群 EB 病毒感染率为 1.09%^[12]。程伟民等^[13]报道检测 EB 病毒抗体可以评估患鼻咽癌的危险度,从而可以发现早期鼻咽癌。杜满兴等^[14]报道在鼻咽癌诊断中,联合检测 EB 病毒抗体比单项检测更具优势。

除鼻咽癌外,近年报道发现胃癌也是与 EB 病毒感染相关的恶性肿瘤之一,在鼻咽癌高发区研究 EB 病毒与胃癌的关系具有重要意义。胃癌的发生发展是一个复杂的、多因素、多步骤的过程^[15],其发病机制及病因一直是国内外学者的研究热点,EB 病毒潜伏感染和细胞转化能力被广泛认为是其致癌的基础,1990 年 Burke 等^[16]首次报道在胃癌组织中发现 EB 病毒。1993 年 TOKUNAGA 等^[17]首次提出,经 EBER 原位杂交证实胃癌细胞内存在 EB 病毒者,定义为 EB 病毒相关胃癌(EB 病毒-associated gastric carcinomas,

EB 病毒 aGC)。有关 EB 病毒与胃癌的研究提示,在胃癌组织中 EB 病毒的检出率约为 3.3%~26.3%^[18]。韩静等^[19]对广州地区胃癌的研究结果显示,EB 病毒相关胃癌的构成比是 6.4%。大多研究结果是通过 PCR 方法检测和组织原位杂交技术检测得出而在胃癌患者血清中检测 EB 病毒抗体却鲜见报道。本研究中,100 例胃癌患者血清 NA1-IgA、Zta-IgA、VCA-IgA 的阳性率分别为 8.00%、6.00%、7.00%,EB 病毒抗体总阳性率为 21.00%。孙岩等^[20]报道利用 PCR 方法检测 40 例胃癌标本中 EB 病毒抗体阳性率为 12.5%。顾学文等^[21]报道用原位杂交法检测胃癌石蜡标本中 EB 病毒编码的小 RNA (EBER1),96 例胃癌组织中有 15 例呈 EBER1 阳性,比例为 15.6%。靳猛^[22]报道胃癌组织 EB 病毒阳性率及蛋白水平均明显高于癌旁组织。

近年来随着对 EB 病毒的深入研究,广大学者发现各种病理类型的胃癌组织,包低、中、高分化腺癌及鳞癌和印戒细胞癌等,均与 EB 病毒的感染有密切关系^[23]。Hsieh LL 等^[24]的研究显示,EB 病毒阳性胃癌以管状腺癌或低分化腺癌多见。高瑞萍等^[25]的研究结果显示,35 例低分化腺癌中 6 例 EB 病毒-DNA 阳性,而 17 例中高分化腺癌中仅有 1 例阳性。本研究中 60 例低分化腺癌中 15 例 EB 病毒抗体阳性,30 例中高分化腺癌中 5 例 EB 病毒抗体阳性。EB 病毒抗体阳性在低分化腺癌中多见,与文献报道一致。但由于本研究选取的胃癌病例中,鳞癌与印戒细胞癌例数比较少,所以 EB 病毒抗体与不同胃癌病理类型之间的关系有待进一步探讨。本研究中 100 例胃癌患者血清中 4 例为 Zta-IgA 和 VCA-IgA 双阳性而且经病理诊断都是低分化腺癌,健康体检人群中 EB 病毒抗体阳性率为 7.00%,但无双阳性样本检出。双抗体的阳性表达是否与胃癌的恶性程度有关,有待进一步扩大样本数研究。

综上所述,本研究探讨了鼻咽癌高发区胃癌患者血清中 EB 病毒的感染情况,提示双抗体的阳性表达可能与胃癌的恶性程度有关,从而为 EB 病毒与胃癌的研究提供了参考依据。

参考文献:

[1] FERLAY J, AUTIER P, BONIOL M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006[J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(3): 581-592.

[2] 梁智恒, 彭侠彪, 欧志雄, 等. 中山市 1970~2009 年胃癌发病分析[J]. *中国肿瘤*, 2013, 22(11): 858-861.

[3] 万晶晶, 马兴刚. 胃癌病因学的研究进展[J]. *医学综述*, 2014, 20(14): 2542-2544.

[4] Truong CD, Feng W, Li W, et al. Characteristics of Ep-

stein-Barr virus-associated gastric cancer: a study of 235 cases at a comprehensive cancer center in U. S. A. [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2009, 28: 14.

[5] Henle W, Henle G, Ho HC, et al. Antibodies to Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma, other head and neck neoplasms, and control groups [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1970, 44(1): 225-231.

[6] 刘勇, 杨海玉, 路名芝. EB 病毒与肿瘤的关系[J]. *江西医药*, 2007, 42(4): 354-356.

[7] 刘亚丽, 郝小惠, 曹春莉. EB 病毒感染与肺癌的相关性[J]. *陕西医学杂志*, 2001, 30(3): 157-160.

[8] Griffin BE, Xue S. Epstein-Barr virus infections and their association with human malignancies: some key questions [J]. *Ann Med*, 1998, 30(3): 249-259.

[9] Niedobitek G. Epstein-Barr virus infection in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Mol Pathol*, 2000, 53(5): 248-254.

[10] Kawa K. Epstein-Barr virus associated diseases in humans [J]. *Int J Hematol*, 2000, 71(2): 108-117.

[11] 梁智恒, 欧志雄, 魏矿荣. 中山市 2010 年恶性肿瘤发病分析[J]. *中国肿瘤*, 2014, 23(6): 490-493.

[12] 张丽娟, 周小军. 中山市 27062 例体检人群 EB 病毒感染状况的临床调查研究 [J]. *中国中西医结合耳鼻喉科杂志*, 2011, 19(6): 453-456.

[13] 程伟民, 陈国雄, 陈鸿霖, 等. 以血清 EB 病毒抗体谱评估患鼻咽癌危险度的研究 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2002, 24(6): 561-563.

[14] 杜满兴, 王伟佳. 联合检测 Rta-IgG、EBNA1-IgA 和 VCA-IgA 抗体对中山地区鼻咽癌的 diagnostic 价值研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(13): 1856-1857.

[15] 文亦磊, 叶星江. 核因子- κ B 及 Bcl-2 在胃癌组织中的表达及意义 [J]. *广东医学*, 2014, 35(11): 1705-1707.

[16] BURKE A P, YEN T S, SHEKITKA K M, et al. Lymphoepithelial carcinoma of the stomach with Epstein-Barr virus demonstrated by polymerase chain reaction [J]. *Mod Pathol*, 1990, 3(3): 377-380.

[17] TOKUNAGA M, UEMURA Y, TOKUDOME T, et al. Epstein-Barr virus related gastric cancer in Japan: a molecular patho-epidemiological study [J]. *Acta Pathol Jpn*, 1993, 43(10): 574-581.

[18] 李淑英, 杜海军, 王湛, 等. EB 病毒感染与胃癌患者临床病理特征相关性的 Meta 分析 [J]. *中国科学 C 辑: 生命科学*, 2009, 39(9): 891-897.

[19] 韩静, 何丹, 冯智英, 等. 广州地区 EB 病毒相关胃癌的临床病理特征及相关分子表达 [J]. *中华病理学杂志*, 2010, 9(12): 798-803.

[20] 孙岩, 孙长杰, 刘冰. 人类胃液中 EB 病毒的检测 [J]. *中国实验诊断学*, 2015, 19(9): 1530-1531.

[21] 顾学文, 肖芹, 王翠梅, 等. 江苏省扬州地区胃癌组织中 EB 病毒感染与 p53 蛋白表达的相关性 [J]. *实用临床医药杂志*, 2011, 15(24): 37-39.

- [22] 靳猛. 胃癌组织中 EB 病毒 (EBV) 的表达及其影响因素[J]. 中国营养保健: 下半月, 2013, 23(2): 553.
- [23] 张文杰, 唐世孝, 王健. EB 病毒、幽门螺杆菌 *cagA* 和 *vacA* 基因型感染与胃癌的关系研究[J]. 西南军医, 2009, 11(2): 188-192.
- [24] Hsieh LL, Lin PJ, Chen TC, et al. Frequency of Ep-

stein-Barr virus-associated gastric adenocarcinoma in Taiwan[J]. Cancer Lett, 1998, 129(2): 125-129.

- [25] 高瑞萍, 杨力, 雍海江. EB 病毒与胃癌关系的初步探讨[J]. 实用肿瘤杂志, 2010, 25(5): 557-559.

收稿日期: 2016-02-24

1 例成人麻疹误诊的临床分析

徐挺进, 沈建峰, 蒋少莉, 王丽莉

(淮南东方医院集团总院感染科, 安徽 淮南 232001 E-mail: 421650104@qq.com)

摘要: **目的** 分析 1 例成人麻疹误诊原因。**方法** 回顾分析 1 例成人麻疹的临床资料。**结果** 临床医师对成人麻疹未引起重视, 成人麻疹临床表现不典型及缺乏相应实验室检查设备是导致成人麻疹误诊的主要原因。**结论** 临床医生应提高对成人麻疹的认识。

关键词: 成人; 麻疹; 误诊

中图分类号: R511.1 **文献标识码:** C **文章编号:** 1001-5817(2016)02-0149-01

doi: 10.3969/j.issn.1001-5817.2016.02.034

1 临床资料

患者, 男, 45 岁。因: “发热、咳嗽 5 d, 尿黄、腹泻 1 d” 入院。患者在我院住院前 5 d 无明显诱因出现发热, 无规律, 体温波动在 38.5℃~39℃, 伴畏寒、寒战, 咳嗽、少量白痰, 头痛、胸闷不适, 腰部酸痛, 在我院就诊前一天出现尿黄, 腹泻, 黄色稀水样便 4~5 次。先后就诊当地卫生院及市人民医院, 效果不佳。遂至我科门诊就诊, 拟“发热待查”收住院。查体: 体温 38.1℃, 脉搏 114 次/分, 呼吸 20 次/分, 血压 15.96/9.31 kPa。神清, 精神差, 两肺呼吸音粗, 两中、下肺可闻及湿啰音, 余(-)。辅检: 血常规: 白细胞 $8.65 \times 10^9/L$, 中性粒细胞占 83.00%, 淋巴细胞占 8.10%, 单核细胞占 8.80%, 嗜酸性粒细胞占 0, C 反应蛋白 61.5 mg/L, 血沉 30 mm/h。肝功能: 谷丙转氨酶 194 u/L, 谷草转氨酶 125 u/L。胸片: 支气管炎。腹部 B 超: ①胆囊肿大、胆囊积液、胆囊壁毛糙; ②脾肿大; ③肝区光点致密分布不均。肾功能、尿常规、大便常规+隐血、血培养、肥达氏反应、疟原虫、心电图正常。入院诊断: 发热待查: ①急性气管-支气管炎; ②胆道感染; ③感染中毒性肝炎; ④肛周感染; 脓肿待排; ⑤急性胃肠炎。予依诺沙星、阿莫西林克拉维酸钾、异甘草酸镁等抗感染、保肝治疗, 效果不佳, 入院次日面部、背部出现散在红色斑丘疹, 持续高热, 咳嗽、胸闷症状进行性加重。遂转至上级医院。诊断: 麻疹。

2 讨论

麻疹是由麻疹病毒引起的急性呼吸道传染病。典型麻疹诊断不难, 根据当地有麻疹流行, 病人有麻疹接触史, 有急性发热、上呼吸道卡他症状、结膜充血、畏

光、口腔麻疹黏膜斑、典型皮疹即可作出诊断。非典型病人难以确诊时, 主要依靠实验室检查^[1]。本患者误诊原因: ①1965 年我国实施麻疹疫苗预防接种后, 麻疹发病率及病死率均明显下降^[2]。固定思维认为该病主要在小儿间流行, 病后可获持久免疫力, 成人麻疹发病率低, 这是造成误诊的主要原因。②成人麻疹皮疹及病情呈不典型性和多样化^[3], 成人麻疹特点: 症状重; 皮疹多, 出血性皮疹多; 消化道症状严重; 并发支气管炎、肺炎、皮疹消退缓慢^[4]。临床医师对成人麻疹缺乏临床经验, 加之缺乏相应的实验室检查设备, 亦是造成误诊的原因。

近年来, 由于接种者抗体水平随时间逐渐下降或消失, 麻疹疫苗的漏种及病毒变异^[5]导致成人麻疹患者越来越多, 这就要求临床医师提高对成人麻疹的认识, 加强培训, 积累临床经验, 提高诊治水平。

参考文献:

- [1] 杨绍基, 任红. 传染病学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 73.
- [2] 陈小华, 汤正好, 余永胜, 等. 220 例成人麻疹临床特征分析[J]. 微生物与感染, 2010, 5(1): 36-39.
- [3] 李清芬, 段宏宪, 王胜利, 等. 成人麻疹 90 例临床分析[J]. 航空航天医学杂志, 2013, 24(2): 161-162.
- [4] 李俊妮. 成人麻疹 40 例临床分析[J]. 中国医药指南, 2013, 12(6): 151.
- [5] 李单林. 成人麻疹 97 例临床特点分析[J]. 中国社区医师, 2012, 19(14): 180.

收稿日期: 2015-11-09; 修回日期: 2015-12-16