

## 北京市体检人群 EB 病毒联合抗体检测结果分析

张 晗<sup>1</sup>, 张超彦<sup>2</sup>, 谢秋霞<sup>1</sup>, 田建辉<sup>3</sup>

(1. 北京航天总医院健康管理中心, 北京 100076; 2. 北京航天总医院职业病科, 北京 100076; 3. 中国运载火箭研究院, 北京 100076)

**摘要:** **目的** 通过分析3项EB病毒 (EBV) 抗体联合检测结果, 了解体检人群EB病毒感染情况, 为鼻咽癌早期筛查提供技术支持。**方法** 选取2017年1月1日—2018年6月30日在北京航天总医院健康管理中心进行EBV (Rta)-IgG、衣壳抗原 (VCA)-IgA、早期抗原 (EA)-IgA 3种抗体联合检测的体检人员共4 251名, 采用SPSS 16.0软件进行统计分析。**结果** 4 251名受检者中3种EBV抗体单项阳性率的比较差异有统计学意义 ( $\chi^2=12.465$ ,  $P=0.000$ ), 阳性率由高至低的顺序依次为VCA-IgA、EA-IgA、Rta-IgG; 不同性别间VCA-IgA阳性率男性高于女性 ( $P=0.000$ ); 不同年龄组3种EBV抗体阳性率总体随年龄增长而增高, EA-IgA ( $P=0.000$ ) 及Rta-IgG ( $P=0.003 8$ ) 在不同年龄组中阳性率有显著差异, 在61岁以上的受检者中EA-IgA和Rta-IgG阳性率最高, 分别为6.3%及3.7%, VCA-IgA在51岁以上的受检者中阳性率最高; 92.9%的受检者3项检测均为阴性, 1项阳性者占6.4%, 2项阳性者占0.7%, 未发现3项阳性者; 抗体阳性检测结果男性与女性聚集情况比较无差别, 抗体检出阳性受检者在耳鼻喉科检查发现鼻炎、鼻窦炎及其他异常比例较高。**结论** 3种EBV抗体的阳性率与性别和年龄都有一定的关系, 50岁以上的人群应作为重点筛查对象。EBV抗体联合检测阳性受检者推荐鼻咽镜检查, 为鼻咽癌的早期筛查提供依据。

**关键词:** EB病毒抗体; 联合检测; 体检人群

**Analysis on the results of Epstein-Barr virus antibody combined determination in healthy subjects of Beijing** ZHANG Han<sup>1</sup>, ZHANG Chaoyan<sup>2</sup>, XIE Qiuxia<sup>1</sup>, TIAN Jianhui<sup>3</sup>. (1. Health Management Center, Beijing Aerospace General Hospital, Beijing 100076, China; 2. Occupational Disease Department, Beijing Aerospace General Hospital, Beijing 100076, China; 3. China Academy of Launch Vehicles, Beijing 100076, China)

**Abstract: Objective** To analyze the results of 3 Epstein-Barr virus (EBV) antibody combined determination, to evaluate the status of EBV infection among healthy subjects, and to provide a reference for the early screening of nasopharyngeal carcinoma. **Methods** A total of 4 251 healthy subjects from the Health Management Center of Beijing Aerospace General Hospital from January 1, 2017 to June 30, 2018 were enrolled. EBV Rta-IgG, viral capsid antigen (VCA)-IgA and early antigen (EA)-IgA antibodies were determined combinedly. The results were analyzed statistically by SPSS 16.0 software. **Results** Among the 4 251 healthy subjects, there was statistical significance in the single positive rates of 3 EBV antibodies ( $\chi^2=12.465$ ,  $P=0.000$ ), and the positive rates were in the order of VCA-IgA, EA-IgA and Rta-IgG antibodies from high to low. The positive rate of VCA-IgA antibody in males was higher than that in females ( $P=0.000$ ). The overall positive rate of 3 EBV antibodies increased with ages. The positive rates of EA-IgA antibody ( $P=0.000$ ) and Rta-IgG antibody ( $P=0.003 8$ ) had statistical significance in different age groups. The positive rates of EA-IgA and Rta-IgG antibodies were high in subjects  $\geq 61$  years old (6.3% and 3.7%, respectively), and the positive rate of VCA-IgA antibody was the highest in subjects  $\geq 51$  years old. Among the subjects, 92.9% were triple-negative, 6.4% were single-positive, 0.7% were double-positive, and no triple-positive was found. The results of antibody positivity showed no difference in the aggregation of males and females, and the proportions of rhinitis, sinusitis and other abnormalities were higher

作者简介: 张 晗, 女, 1974年生, 硕士, 副主任医师, 主要从事普外科健康体检和管理工作。

通信作者: 张 晗, E-mail: 79119561@qq.com。

in antibody positive group. **Conclusions** The positive rates of 3 EBV antibodies are related to sex and age. Subjects  $\geq 50$  years old should focus on EBV antibody screening. Nasopharyngoscopy should be recommended for patients with positive EBV antibodies, in order to provide a reference for the early screening of nasopharyngeal carcinoma.

**Key words:** Epstein-Barr virus antibody; Combined determination; Healthy subject

EB病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 属疱疹病毒科 $\gamma$ 亚科, 对B淋巴细胞、鼻咽部上皮细胞等有极强的亲和力和致癌性, 1999年被国际癌症研究会定为一级致癌物。大量研究结果表明, EBV与鼻咽癌、传染性单核细胞增多症等多种疾病的发生发展密切相关<sup>[1]</sup>。侵入人体鼻咽部上皮细胞的EBV是诱发鼻咽部细胞分裂癌变的病理主因<sup>[2]</sup>。鼻咽癌是耳鼻喉科最常见的恶性肿瘤, 约占头颈部恶性肿瘤的78%, 约占上呼吸道癌的93%<sup>[3-5]</sup>。因此, 在体检人群中进行EB病毒抗体检测能有效提高鼻咽癌的早诊早治率。绝大多数的鼻咽癌患者血清中有抗EBV多种抗原的抗体存在, 血清学EBV抗体检测已成为鼻咽癌筛查及诊断的重要生物学标志物。EBV核心有1条双链DNA, 包含基因组分属于EBV潜伏期和裂解期。编码蛋白早期抗原 (early antigen, EA) 是裂解晚期基因的表达产物。衣壳抗原 (viral capsid antigen, VCA) 则是病毒活跃复制期的蛋白。编码蛋白Rta是EBV裂解期的入口蛋白, 是立早基因*BRLF1*被激活突变时的表达产物, 是引发细胞癌变的信号蛋白<sup>[6]</sup>。2015年, 有研究首次揭示鼻咽部上皮细胞膜上的一种特殊受体分子神经纤毛蛋白1是介导EBV感染鼻咽上皮细胞的重要分子。在鼻咽上皮细胞内, EBV激活神经纤毛蛋白1依赖的表皮生长因子癌症信号通路, 诱导细胞核内DNA突变, 癌细胞生成, 引起鼻咽癌<sup>[7-8]</sup>。而且在鼻咽癌确诊前4个月至4年即可在患者血清中检出EBV的相关抗体<sup>[9]</sup>。将EBV相关抗体的检测, 用于体检人群的筛查, 有利于早期发现鼻咽癌患者及鼻咽癌高危人群。本研究对近年在北京航天总医院健康管理中心体检的健康人群进行3种EB病毒抗体联合检测的结果进行分析。

## 1 材料和方法

### 1.1 研究对象

选取2017年1月1日—2018年6月30日在北京航天总医院健康管理中心进行3种EBV抗体联合检测的体检人员4 251名, 其中男2 255名、女1 996名, 年龄18~90岁, 中位年龄35岁。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 实验试剂与仪器 EBV Rta-IgG、VCA-

IgA、EA-IgA检测均采用酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测试剂盒含配套校准品及质控品[同昕生物技术(北京)有限公司]。Multiskan FC型酶标仪购自赛默飞世尔(上海)仪器有限公司。

1.2.2 检测方法 抽取受检者静脉血3 mL, 3 000 $\times$ g离心10 min取血清。严格按照试剂盒说明书和仪器操作规程进行操作, 标本吸光度 (absorbance, *A*) 值/临界值 $\geq 1.1$ 为阳性。

1.2.3 “Rta三联检”鼻咽癌风险评估 根据中国健康促进基金会关于体检人群鼻咽癌早期筛查及风险管理多中心研究专家组制定的早期筛查及处理方法进行风险评估。“Rta三联检”即Rta-IgG、VCA-IgA和EA-IgA 3项的联合检查, Rta-IgG特异性强、权重最高, VCA-IgA权重次之, EA-IgA权重较小。“Rta三联检”将鼻咽癌患病风险分为4级, 即: 高度风险、中度风险、轻度风险、低风险。高度风险: 3项阳性或Rta-IgG与VCA-IgA双阳性; 中度风险: Rta-IgG单阳性或VCA-IgA与EA-IgA双阳性; 轻度风险: VCA-IgA或EA-IgA单阳性; 低风险: 3项阴性。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 16.0软件进行统计分析, 通过Excel软件建立数据库, 率的比较用 $\chi^2$ 检验。3种EBV抗体单项阳性率比较用多个相关样本的非参数 $\chi^2$ 检验, 年龄以中位数表示。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 性别与年龄分析

4 251名受检者来自2017年1月1日—2018年6月30日在北京航天总医院健康管理中心的体检人群, 年龄18~90岁, 中位年龄35岁。其中男性2 255名 (53.0%), 中位年龄34岁; 女性1 996名 (47.0%), 中位年龄37岁; 男性年龄 $<$ 女性年龄 ( $t = -9.748$ ,  $P = 0.000$ )。

### 2.2 3种EBV抗体的单项阳性结果比较

4 251名受检者3种EBV抗体单项阳性率比较差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 12.465$ ,  $P = 0.000$ ), 阳性率由高至低的顺序依次为VCA-IgA、EA-IgA、Rta-IgG; 不同性别比较, VCA-IgA阳性率男性高于女性 ( $\chi^2 = 19.770$ ,  $P = 0.000$ ), EA-IgA、Rta-IgG阳性率男性、女性无差别。见表1。

表1 3种EBV抗体检测阳性率比较

项目	健康体检者(4 251名)		男性(2 256名)		女性(1 996名)	
	阳性数/名	阳性率/%	阳性数/名	阳性率/%	阳性数/名	阳性率/%
VCA-IgA	127	3.0	92	4.1	35	1.8*
EA-IgA	121	2.8	56	2.5	65	3.3
Rta-IgG	81	1.9	37	1.6	44	2.2

注:与VCA-IgA阳性率男性组比较, \*P<0.05

### 2.3 不同年龄组3种EBV抗体阳性检测结果比较

不同年龄组3种EBV抗体阳性率总体随年龄增长而增高, EA-IgA ( $\chi^2=25.597, P=0.000$ ) 及Rta-IgG ( $\chi^2=11.103, P=0.003 8$ ) 在不同年龄

组中阳性率有显著差异, 在60岁以上的受检者中EA-IgA和Rta-IgG阳性率最高, 分别为6.3%和3.7%。VCA-IgA在不同年龄组中差异不显著 ( $\chi^2=2.869, P=0.238$ ), 51岁以上的受检者VCA-IgA阳性率较高。见表2。

表2 不同年龄人群3种EBV抗体阳性检测结果比较

年龄/岁	总数/名	VCA-IgA		EA-IgA		Rta-IgG	
		阳性数/名	阳性率/%	阳性数/名	阳性率/%	阳性数/名	阳性率/%
≤30	1 214	34	2.8	28	2.3	15	1.2
31-40	1 536	40	2.6	31	2.0	28	1.8
41-50	625	20	3.2	20	3.2	12	1.9
51-60	418	16	3.8	13	3.1	9	2.2
≥61	458	17	3.7	29	6.3	17	3.7

### 2.4 3种EBV抗体检测结果聚集情况

在4 251名EBV受检者中, 92.9% 3项均为阴性, 6.4% 1项阳性, 0.7% 2项阳性, 未发现3项阳性人群。男性与女性聚集情况比较差异无统

计学意义 ( $\chi^2=1.732, P=0.421$ ), 见表3。在2项检查均为阳性的28名受检者中, 耳鼻喉科检查未见异常12名(占42.9%), 鼻炎或鼻窦炎9名(占32.1%), 其他异常7名(占25.0%)。

表3 3种EBV抗体阳性聚集情况比较

项目	健康体检者(4 251名)		男性(2 256名)		女性(1 996名)	
	人数/名	百分比/%	人数/名	百分比/%	人数/名	百分比/%
均阴性	3 950	92.9	2 088	92.6	1 862	93.3
1项阳性	273	6.4	149	6.6	124	6.2
2项阳性	28	0.7	18	0.8	10	0.5

根据3种EBV抗体聚集情况, 预测其鼻咽癌发病风险, 男性与女性的风险无差别 ( $\chi^2=3.605, P=0.301$ ), 见表4。对于阳性人群进行“Rta三联检”风险评估分成高度风险、中度风险、轻度风

险、低风险人群, 其中高度风险的5名受检者中, 结合其临床表现及耳鼻喉科检查发现患有过敏性鼻炎3名, 说明“Rta三联检”风险评估与受检者临床表现与疾病诊断有一定关联性。

表4 不同性别人群鼻咽癌风险的比较

性别	人数/名	轻度风险		中度风险		高度风险	
		人数/名	百分比/%	人数/名	百分比/%	人数/名	百分比/%
男性	2 255	116	5.1	47	2.1	4	0.2
女性	1 996	85	4.3	48	2.4	1	0.1
合计	4 251	201	4.7	95	2.2	5	0.1

### 2.5 Rta-IgG阳性人员情况

在81名Rta-IgG阳性受检者中, 72名VCA-IgA和EA-IgA均为阴性, 占88.9%; VCA-IgA阳性5名(4.9%); EA-IgA阳性4名(6.2%), VCA-IgA与EA-IgA检出率无差别 ( $\chi^2=0.000, P=1.000$ ); EA-IgA阳性4名, 均为女性, 其中1名患有萎缩性鼻炎; VCA-IgA或者EA-IgA任何

一个出现阳性的检出率为11.1%。见表5。

表5 81名Rta-IgG抗体阳性受检者VCA-IgA和EA-IgA阳性检出率比较

项目	阳性人数/名	检出率/%
VCA-IgA	4	4.9
EA-IgA	5	6.2
合计	9	11.1

### 3 讨论

鼻咽癌是耳鼻喉科最常见的恶性肿瘤,约占头颈部恶性肿瘤的78%,约占上呼吸道癌的93%<sup>[3-5]</sup>。近年来鼻咽癌呈现发病率逐年上升的趋势,发病年龄也呈现年轻化的趋势。鼻咽癌病变隐蔽,早期症状不明显,死亡率高,如何早期筛查和及时发现高危人群是多年来研究的热点、重点和难点。鼻咽癌是一种典型的、发病因素明确、由遗传易感-环境污染-EBV感染3种因素相互作用而形成的恶性肿瘤。尽管相关研究很多,但始终未寻找到适合临床实际使用的筛选方法和评估方案。有临床实践证明,“Rta三联检”可获得与EBV-DNA检测相同高水平的敏感性和特异性<sup>[10]</sup>。本研究应用VCA-IgA、EA-IgA、Rta-IgG 3种EBV抗体联合检测方法,做到了EBV病毒谱的全覆盖,筛查更为全面。把最为特异的立早基因编码蛋白Rta和裂解晚期编码蛋白EA,以及病毒感染复制的衣壳蛋白VCA结合检测,大大提高了检测敏感性及特异性,适合大规模人群健康体检筛查。

EBV的VCA-IgA、EA-IgA、Rta-IgG 3项抗体联合检测,为鼻咽癌高危人群的筛查提供了分层依据,使人群分类管理成为可能。4 251名受检者3种EBV抗体单项阳性率的比较有差别,阳性率由高至低依次为VCA-IgA、EA-IgA、Rta-IgG;在不同性别间,VCA-IgA阳性率男性高于女性;不同年龄组3种EBV抗体阳性率总体随年龄增长而增高,EA-IgA及Rta-IgG在不同年龄组中阳性率有显著差异,在61岁以上的受检者中EA-IgA和Rta-IgG阳性率最高,分别为6.3%和3.7%,VCA-IgA在51岁以上的受检者中阳性率增高。受检人群中92.9% 3项均为阴性,6.4% 1项阳性,0.7% 2项阳性,未发现3项均阳性者,抗体阳性检测结果在男性与女性聚集情况比较无差别,抗体检出阳性的人群在耳鼻喉科检查发现鼻炎、鼻窦炎及其他异常的比例较高。1项检测阳性和2项检测阳性者301名,我们将对其进行随访,完善鼻咽癌筛查全流程,促进鼻咽癌的早期预防和治疗。

此外,Rta-IgG检测在3项检查中具有特殊意义。分析Rta-IgG阳性人群(81名),其中VCA-IgA阳性检出率(4.9%)与EA-IgA的阳性检出率(6.2%)无差别,但均高于其相应的普通体检人群(3.0%、2.8%)的阳性检出率,且VCA-IgA或EA-IgA任何1项出现的阳性率增高至11.1%。因此,有必要重视Rta-IgG阳性人群并

追踪其他抗体检测结果。“Rta三联检”中,还应重视耳鼻喉科检查。在2项检测阳性人群(28名)中,鼻炎或鼻窦炎患者占32.1%(9/28);在具有鼻咽癌高度风险的5名受检者中,发现3名受检者患有过敏性鼻炎。血清学改变与耳鼻喉检测结果有相互验证的特点,进一步证明EBV抗体联合鼻咽镜检查将有利于鼻咽癌的早期筛查。

结合本研究“Rta三联检”的人群特点,EBV 3种抗体的阳性率与性别和年龄都有一定的关系,50岁以上的人群应作为重点筛查对象,这与在上海、东莞及云浮地区健康人体检EBV抗体检测阳性率及年龄研究结果相符<sup>[11-13]</sup>。EBV抗体联合检查阳性受检者推荐鼻咽镜检查,为鼻咽癌的早期筛查提供依据。“Rta三联检”在体检人群中推广是可行性的,有利于鼻咽癌的早期预防和早期治疗。

### 参考文献

- [1] 严翠娥,王魁杰,贾德强,等.血清SA、EA-IgA、VCA-IgA、CgA联合检测对鼻咽癌诊断的临床价值[J].中国医刊,2013,48(10):27-28.
- [2] 曾毅.鼻咽癌病因和发病学的研究[M].北京:人民卫生出版社,1985.
- [3] 王跃建.鼻咽癌诊断和治疗[M].北京:人民卫生出版社,2013.
- [4] 赵素萍.鼻咽癌基础与临床[M].长沙:湖南科学技术出版社,2012.
- [5] 潘建基,陆嘉德.常见恶性肿瘤诊治进展:鼻咽癌[M].上海:上海科技教育出版社,2010.
- [6] GUITO J, LUKAC D M. KSHV Rta promoter specification and viral reactivation[J]. Front Microbiol, 2012, 3: 30.
- [7] WANG H B, ZHANG H, ZHANG J P, et al. Neuropilin 1 is an entry factor that promotes EBV infection of nasopharyngeal epithelial cells[J]. Nat Commun, 2015, 6: 6240.
- [8] CHUA D, NICHOLLS J, SHAN J, et al. Prognostic value of epidermal growth factor receptor expression in patients with advanced stage nasopharyngeal carcinoma treated with inductim chemotherapy and radiotherapy[J]. Int J Radiation Oncology Biol Phys, 2004, 59(1): 11-20.
- [9] 李树玲.新编头颈肿瘤学[M].北京:科学文献技术出版社,2005.
- [10] 张晓琍,周建林,曹颖平.鼻咽癌筛查中三种EB病毒抗体检测的应用[J].中华检验医学杂志,2015,38(2):111-114.
- [11] 高艺玲,李菊红,袁帅.上海市部分体检人群EB病毒血清学检测结果分析[J].预防医学情报杂志,2016,32(1):33-35.
- [12] 梁爱芬,何韶坚,华仙丽,等.东莞市健康体检人群EB病毒隐性感染调查[J].预防医学,2019,31(2):180-182.
- [13] 冯月平,袁炜华,李清怡,等.云浮体检人群EB病毒感染情况调查分析[J].中国实用医药,2016,11(34):43-45.

(收稿日期:2019-09-03)

(本文编辑:范基农)