

EB 病毒抗体与鼻咽癌发病风险的前瞻性研究

The Prospective Study on EBV Antibodies and Risk of Nasopharyngeal Cancer
LI Yan-hua, HUANG Qi-hong

李艳华, 黄启洪 (四会市肿瘤研究所, 广东 四会 526200)

摘要: [目的] 探讨 EB 病毒抗体滴度变化与鼻咽癌发病风险的关系, 为筛查高危人群提供依据。[方法] 1987~2007 年对广东省四会市共 18986 名现场人群进行筛查, 检测血清学 EB 病毒壳抗原免疫球蛋白 (VCA/IgA) 和早期抗原免疫球蛋白 (EA/IgA) 水平。采用 Cox 风险回归模型评估 EB 病毒抗体与鼻咽癌发病风险的关系。[结果] 1987~2007 年共检出 125 例鼻咽癌。VCA/IgA 和 EA/IgA 的血清阳性率分别为 7.16% (1318/18411) 和 0.24% (45/18411)。VCA/IgA 阴性组鼻咽癌年龄调整发病率为 29.4/10 万人年, 明显低于 VCA/IgA 阳性、EA/IgA 阴性组 (188.2/10 万人年) 和两者均阳性组 (617.4/10 万人年)。与 VCA/IgA 阴性组相比, VCA/IgA 阳性者抗体滴度越高, 鼻咽癌发病风险越大。随访期间, EB 病毒 VCA/IgA 抗体滴度升高者的鼻咽癌发病风险最高, 在前 5 年的随访期间更为明显 (调整 HR=21.3, 95%CI: 7.1~64.1), 抗体滴度降低者的发病风险最低 (调整 HR=1.5, 95%CI: 0.2~11.4)。[结论] 持续升高的 VCA/IgA 抗体滴度与鼻咽癌发病风险的增加明显相关, EB 病毒 VCA/IgA 抗体阳性者是筛查的重点人群。

关键词: 鼻咽肿瘤; EB 病毒; VCA/IgA; 筛查

中图分类号: R739.63 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2012)09-0670-03

1987 年, 四会市开始检测 EB 病毒抗体进行鼻咽癌的筛查研究, 旨在提高早期鼻咽癌的检出率和降低鼻咽癌的死亡率。现对该筛查项目 1987~2007 年共 20 年的随访结果作一分析, 探讨 EB 病毒感染与鼻咽癌的发病风险关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1987 年, 四会市作为国家“七·五”攻关计划鼻咽癌筛查的现场, 有迳口、龙湾镇的村民自愿参加筛查计划; 1992 年“八·五”攻关计划期间, 增加了江谷、地豆镇, 总共 4 个乡镇的筛查人群。四会市肿瘤研究所和当地乡镇政府、卫生院动员村民参加筛查 (口头知情同意)。筛查人群为四会市户籍人口, 既往无鼻咽癌病史, 身体状况良好的 30~59 岁居民, 共

18 986 人。排除了 575 名参加筛查者, 其中有 11 例筛查前的鼻咽癌患者, 15 例新发鼻咽癌患者, 4 例参加筛查一年内发现鼻咽癌, 11 例随访时间小于 1 年, 228 例失访, 306 例血液样本有质量问题; 18 411 名参加者进入最终的筛查队列。

1.2 血清学检测

每人抽取 3ml 血液, 分离血清样本, 分装两管于 -20℃ 贮存。用免疫酶法检测病毒壳抗原免疫球蛋白 A (VCA/IgA), 滴度 $\geq 1:5$ 被定义为血清阳性组; 对于血清阳性组, 再通过免疫酶法进一步检测病毒早期抗原免疫球蛋白 A (EA/IgA) 的水平。每年定期通知受试者随访检测 VCA/IgA 和 EA/IgA 的波动情况。血清学检测由中山大学肿瘤防治中心负责。

1.3 数据可靠性与分析

90.3% 的鼻咽癌病例由病理学检测诊断, 资料可靠。数据整理后, 通过 SAS 9.2 版统计软件进行分析, 采用 Kaplan-Meier 法计算累积发病率, Cox 风险回归模型评估 EB 病毒抗体与鼻咽癌发病风险的关系。双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

收稿日期: 2012-03-23; 修回日期: 2012-04-27

基金项目: 国家“九五” (969060103), “十五” (2001BA703B07) 科技攻关计划; 国家十一科技支撑计划 (2006BAI02A11)

通讯作者: 李艳华, E-mail: gdshei@163.com

2 结 果

2.1 EB 病毒阳性率和年龄调整发病率

18 411 名参加筛查的受试者,随访至 2007 年 12 月 30 日,检出鼻咽癌 125 例,检出率 0.68%。VCA/IgA 阳性 1 318 例,进一步检测 EA/IgA,1 318 例中 EA/IgA 阳性共 45 例,VCA/IgA 和 EA/IgA 的血清阳性率分别是 7.16%(1 318/18 411)和 0.24%(45/18 411)。VCA/IgA 阴性者鼻咽癌的年龄调整发病率是 29.4/10 万人年,VCA/IgA 阳性但 EA/IgA 阴性者的鼻咽癌的年龄调整发病率是 188.2/10 万人年,两者均为阳性者的年龄调整发病率是 617.4/10 万人年。单纯 VCA/IgA 阳性人群的鼻咽癌年龄调整发病率是 VCA/IgA 阴性人群的 6.4 倍,而 VCA/IgA 和 EA/IgA 均阳性者则是 VCA/IgA 阴性人群的 21 倍。男性年龄调整发病率是 68/10 万人年,女性年龄调

整发病率 25/10 万人年,男女性别比为 2.72。见表 1。

2.2 EB 病毒抗体各血清滴度组鼻咽癌发病风险

VCA/IgA 抗体滴度组为 1:5,1:10,1:20 和 $\geq 1:40$ 的调整风险比(HR)分别是 3.7、3.0、11.2 和 32.6,与 VCA/IgA 阴性组相比,VCA/IgA 阳性者中,滴度越高发生鼻咽癌的风险越大。VCA/IgA 和 EA/IgA 双阳性者的发病风险也显著高于 VCA/IgA 单阳性组,并且随着抗体滴度的增加,鼻咽癌发病风险越大,VCA/IgA 滴度 $\geq 1:20$ 且 EA/IgA 阳性者的调整 HR 高达 95.6(95%CI:44.4~206.1)。见表 2。

2.3 鼻咽癌累积发病率

经过 20 年随访,依据基线 VCA/IgA 抗体血清状态,运用 Kaplan-Meier 法计算鼻咽癌累积发病率。VCA/IgA 血清阳性者和 VCA/IgA 血清阴性者的鼻咽癌累积发病率分别为 34.6‰和 5.4‰(图 1)。EB 病毒 VCA/IgA 血清阳性者人群的鼻咽癌累积发病率是阴性人群的 6.4 倍。

2.4 VCA/IgA 抗体波动情况与鼻咽癌发病风险关系

1 318 名血清 VCA/IgA 阳性者中,有 962 名(73.0%)受试者接受了至少 2 次随访抽血筛查。我们将其分为 3 组:升高组、稳定组和下降组。重复抗体滴度等于或高于前一次检测的,第 3 次检测的滴度高于基线水平的,归为升高组(129 名受试者);重复抗体滴度等于或低于前一次检测的,第 3 次检测的滴度低于基线水平的,归为下降组(407 名受试者);其余的被归为稳定组(426 名受试者)。

用 17 093 名基线 VCA/IgA 阴性者作为对照组,采用 Cox 比例危险回归模型计算各组的调整风险比,升高组、稳定组、下降组在前 5 年的随访中,调整风险比分别为 21.3、6.2 和 1.5;5 年后的调整风险比有所降低,分别为 7.8、5.5

表 1 1987~2007 年不同血清抗体定性筛查人群的粗发病率和年龄调整发病率

组 别	筛查人数	检出鼻咽癌 (n=125)	人年数 (n=301 933)	粗发病率 (1/10 万人年)	年龄调整发病率* (1/10 万人年)
性别					
男性	7078	79	115712	68.3	68
女性	11333	46	186221	24.7	25
血清抗体定性					
VCA/IgA(-)	17093	83	280798	29.6	29.4
VCA/IgA(+)					
EA/IgA(-)	1262	38	20300	187.2	188.2
EA/IgA(+)	45	4	671	596.1	617.4
缺失血样	11	0	164	0	0

* 年龄调整发病率以整个队列人群中的人年分布每 5 岁一个年龄组来校正。

表 2 1987~2007 年不同抗体滴度筛查人群的鼻咽癌发病调整风险比

抗体滴度	筛查人数	检出鼻咽癌	调整风险比(95%CI)
VCA/IgA(-)	17093	83	1.0
VCA/IgA(+)			
1:5	585	8	3.7(0.9~16.0)
1:10	501	16	3.0(0.7~12.7)
1:20	144	8	11.2(4.2~29.8)
$\geq 1:40$	88	10	32.6(17.5~60.8)
二抗体组合*			
VCA/IgA(1:5~1:10)			
EA/IgA(-)	1041	21	2.6(0.8~8.7)
EA/IgA(+)	37	3	19.3(2.4~157.7)
VCA/IgA($\geq 1:20$)			
EA/IgA(-)	221	17	16.1(8.4~30.9)
EA/IgA(+)	8	1	95.6(44.4~206.1)

* 有 11 名筛查者由于血样缺失未做 EA/IgA 检测。

和 2.9。见表 3。

3 讨 论

鼻咽癌(NPC)是一种多基因参与、遗传因素与环境因素协同作用的恶性肿瘤,具有明显的民族聚集性和地域分布特征。世界大部分地区鼻咽癌发病率较低,一般在 1/10 万以下。鼻咽癌在中国南方以及国外的中国南方移民和后裔中发病率高达 20/10 万~50/10 万^[1]。经过 30 余年的发病监测数据表明,四会市的鼻咽癌年发病率均在 20/10 万左右,无明显升高和下降趋势,发病年龄大多在 40~60 岁之间,男性多于女性^[2]。

1966 年 Old 等首次发现 EB 病毒与鼻咽癌的血清学关系后,许多文献进一步证实了 EB 病毒和鼻咽癌的密切关系,如广西梧州市鼻咽癌高发发现场人群的 10 年追踪^[3]和中山市 13 年的鼻咽癌高发发现场的前瞻性研究^[4]等,研究结果均提示 EB 病毒阳性人群的鼻咽癌发病率比阴性人群高。此次在广东省四会市鼻咽癌高危地区进行的大样本人群前瞻性血清学筛查研究也确定了 EB 病毒抗体血清标志物和鼻咽癌发病风险之间的密切关系:随着 EBV 抗体 VCA/IgA 滴度的增高,以及 VCA/IgA 和 EA/IgA 双阳性,均会增加患鼻咽癌的风险。提示 EBV 抗体滴度和鼻咽癌发病风险之间存在明确剂量—反应关系。

本研究结果发现,VCA/IgA 升高组的调整风险比,前 5 年的随访较 5 年后的随访高 3 倍左右。这可能与在筛查的初始阶段,提前将有可能在今后 2~3 年发病的鼻咽癌患者检出有关,可以说在鼻咽癌的发展中,抗 EBV 血清标志物主要起到短期风险预测作用,通过普查检测 VCA/IgA 抗体水平,提高了鼻咽癌筛查的早诊率,降低了死亡率,这与相关报道的论点相同^[4-6]。

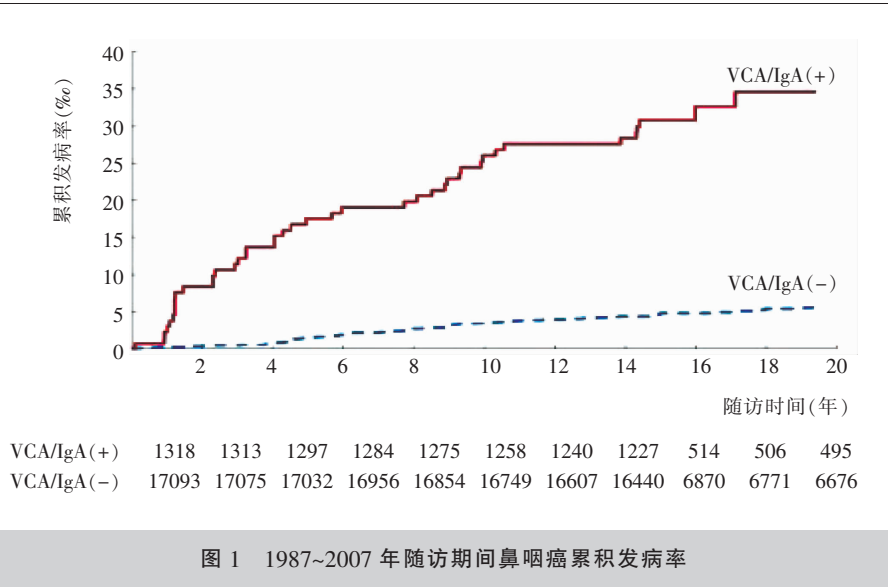


图 1 1987~2007 年随访期间鼻咽癌累积发病率

表 3 不同 VCA/IgA 滴度波动组在随访前 5 年和 5 年后的鼻咽癌调整风险比

VCA/IgA 滴度波动	筛查人数	鼻咽癌检出数	调整风险比(95%CI)	
			随访前 5 年	随访 5 年后
VCA/IgA(-)	17093	83	1.0	1.0
VCA/IgA(+)				
升高组	129	6	21.3 (7.1~64.1)	7.8 (1.9~33.2)
稳定组	426	11	6.2 (2.2~17.8)	5.5 (2.5~12.2)
下降组	407	6	1.5 (0.2~11.4)	2.9 (1.2~7.4)

此次研究建立在较大的筛查人群中,有着长时间(20 年)的随访观察,研究鼻咽癌发生前 EB 病毒血清标志物的波动和鼻咽癌之间的关系,具有一定意义。我们发现:与 VCA/IgA 抗体滴度降低者相比,VCA/IgA 抗体滴度升高者往往有更高的患鼻咽癌的风险。在将来的鼻咽癌筛查计划中,将 VCA/IgA 抗体阳性者作为严密监测的人群,进行更密切的随访和严格的临床检查是十分必要的。

参考文献:

[1] 汤钊猷. 现代肿瘤学 [M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1993.586.

[2] 黄启洪,李艳华. 四会市 1978~2007 年鼻咽癌发病趋势分析[J]. 中国肿瘤,2011,20(8):571-572.

[3] 邓洪,曾毅,黄乃琴,等.广西梧州市鼻咽癌现场 10 年的前瞻性研究[J].病毒学报,1992,8(1):32-36.

[4] 季明芳,郑受昂,郭媛卿,等.中山市鼻咽癌高发发现场 13 年前瞻性研究[J]. 肿瘤,2003,23 (4): 272-274.

[5] 柳青,黄启洪,廖建,等.广东四会市和广西苍梧县鼻咽癌筛查结果分析 [J]. 中华预防医学杂志,2011,45(7): 664-665.

[6] 邓洪,曾毅,郑裕明,等.自然人群 413164 人鼻咽癌血清学普查[J]. 中国癌症杂志,2003,13(2):109-111.