

鼻咽癌患者血清中对EB病毒的补体结合 抗体滴度与病理组织学改变之间关系的研究

肿瘤研究所 宗永生 陈灼怀 张汝逢 姚庆云 吴荫棠

鼻咽癌高发区正常人群血清中EB病毒补体结合抗体的滴度较非高发区为高^①, 鼻咽癌患者血清中EB病毒补体结合抗体, 无论是高滴度抗体的百分率 ($\geq 1:320$) 或抗体的几何平均滴度, 又均较正常人和非鼻咽癌的癌症患者为高^②, 这是已经得到实验证实了的。但是, 鼻咽癌患者血清中EB病毒补体结合抗体的水平与鼻咽癌的病理组织学改变有何关系, 则尚未见报告。本文就是为了研讨其间的关系而设计的。

材 料 和 方 法

在1975年内, 无选择性地做了中山医学院附属肿瘤医院127例治疗前鼻咽癌患者血清中EB病毒补体结合抗体检测。本文127例中, 男110例, 女17例, 年龄最小18岁, 最大68岁, 多数在55~59岁的年龄组, 年龄的平均值为45.12岁。临床I期2例, II期42例, III期40例, IV期38例, 分期不详5例。

以原发癌所占鼻咽壁的范围来说, 肿瘤局限于鼻咽腔一个壁 (T_1) 的15例, 肿瘤扩展到两个壁或两个壁以上 (T_2) 的65例, 原发癌侵犯至鼻咽腔外, 包括邻近的软组织和腔、窦或颅底骨以及第II、III、IV、V、VI颅神经侵犯 (T_3) 的30例, 有 T_3 中两者以上 (T_4) 的11例, 记载不详的6例。补体结合抗体的检测采用微量补体结合试验方法^③。血清抗体滴度 $\geq 1:10$ 为阳性, $< 1:10$ 为阴性, $\geq 1:320$ 为高滴度。同时, 给患者做了活检、组织切片HE染色和网状纤维染色, 分析两者之间的联系。

结 果

127例的血清补体结合抗体全部为阳性。其中高滴度79例, 占62.2%, 几何平均滴度为1:298.1。临床早期 (I、II期) 44例中, 高滴度者25例, 占56.8%, 几何平均滴度1:260.7; 临床晚期 (III、IV期) 78例中, 高滴度者50例, 占64.1%, 几何平均滴度1:317.1。临床早期和临床晚期比较无论是高滴度百分率或几何平均滴度, 经统计学处理, 差别均无显著意义 ($P>0.05$)。

原发癌所占范围较小 (T_1+T_2) 80例中, 高滴度者53例, 占66.3%, 几何平均滴度1:317.1; 原发癌所占范围较大 (T_3+T_4) 41例中, 高滴度者21例, 占51.2%, 几何平均滴度1:256.8。原发癌所占范围较小的高滴度百分率或几何平均滴度较所占范围较大的反而高, 但经统计学处理, 却无显著意义 ($P>0.05$)。

127例中, 没有颈淋巴结转移者 (N_0) 29例, 高滴度者14例, 占48.3%, 几何平均滴度1:193.69; N_1 者35例, 高滴度者20例, 占57.1%, 几何平均滴度1:301.51; N_2 者26例, 高滴度者16例, 占61.5%, 几何平均滴度1:311.55; N_3 者15例, 高滴度者12例, 占80%, 几何平均滴度为1:422.2; N_4 者16例, 高滴度12例, 占75%, 几何平均滴度1:397.34; N_1+N_2 61例, 高滴度36例, 占59.0%, 几何平均滴度1:305.75; N_3+N_4 31例, 高滴度24例, 占77.42%, 几何平均滴度1:409.18; $N_1+N_2+N_3+N_4$ 92例, 高滴度者60例, 占65.22%, 几何平均滴度为1:337.29。高滴度百分率经统计学处理: $N_0:N_1$ $P>0.05$; $N_1+N_2:N_3+N_4$ $P>0.05$ 。几何平均滴度经统计学处理 $N_0:N_1$ $P>0.05$; $N_0:N_3+N_4$ $0.01<P<0.05$; $N_0:N_1+N_2+N_3+N_4$ $0.001P<0.05$; $N_1+N_2:N_3+N_4$ $P>0.05$ (表1)。

表1 鼻咽癌患者颈淋巴结肿大情况与血清中EB病毒补体结合抗体的水平

颈淋巴结肿大情况	补体结合抗体的滴度									合计例数	高滴度百分率	几何平均滴度
	1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280	1:2560			
N_0	1	0	3	4	7	6	8	0	0	29	48.28	1:193.69
N_1	0	0	2	2	11	7	10	1	2	35	57.14	1:301.51
N_2	0	0	2	1	7	5	8	3	0	26	61.54	1:311.55
N_3	0	0	0	1	2	7	2	1	2	15	80.00	1:422.2
N_4	0	0	0	1	3	3	8	1	0	16	75.00	1:397.34
不详	0	0	0	0	1	3	2	0	0	6	83.33	1:359.2
合计	1	0	7	9	31	31	38	6	4	127	62.20	1:298.1

N_0 : 没有摸到肿大的淋巴结; N_1 : 单侧或双侧颈深上组淋巴结肿大, 活动, 大小在 3×3 厘米以内; N_2 : 单侧或双侧颈淋巴结肿大, 固定, 大小在 8×8 厘米以下; N_3 : 颈淋巴结肿大, 伴有第Ⅴ、Ⅵ、Ⅶ颅神经和颈交感神经节的侵犯症状者; N_4 : 颈淋巴结肿大, 大小在 8×8 厘米以上或锁骨上窝淋巴结有转移

127例中属分化差的鳞癌103例 (81.1%), 高滴度者64占62.1%, 几何平均滴度1:287.30; 泡状核细胞癌15例 (11.8%), 高滴度者11例, 占73.3%, 几何平均滴度1:442.16, 两者经统计学处理, 无显著性差异 ($P>0.05$); 分化差的腺瘤4例 (3.2%), 高滴度者2例, 占50%, 几何平均滴度1:269; 未分化癌1例, 抗体滴度1:80; 另4例因组织太少或人为变态难以进行病理组织学分型 (其中2例为1:160, 1例为1:320, 1例1:640)。

以粘膜上皮浆细胞的浸润程度来说, 少量至中等量浆细胞浸润者65例, 高滴度者43例, 占66.2%, 几何平均滴度1:326.86; 大量浆细胞浸润者26例, 高滴度者13例占50%, 几何平均滴度1:226.25, 两者相比, 无论高滴度百分率或几何平均滴度, 经统计处理, 均无显著意义 ($P>0.05$)。另36例在组织切片上不能确定粘膜上皮浆细胞的浸润的程度。

以围绕癌巢周围的浆细胞数量而言,少量浆细胞围绕者71例,高滴度者44例,占62.0%,几何平均滴度1:288.68;多量和中等量浆细胞围绕者46例,高滴度者31例,占67.4%,几何平均滴度1:355.56。两者相比,无论是高滴度百分率或几何平均滴度,经统计学处理,均无显著意义($P>0.05$)。另10例组织切片中不能确定围绕癌巢的浆细胞的多少。

从浸润到癌巢中的淋巴类细胞(主要是小淋巴细胞,少数是浆细胞)的数量来看,有少量或中等量淋巴类细胞浸润者71例,高滴度者37例,占52.1%,几何平均滴度1:231.8;有大量淋巴类细胞浸润者50例,其中高滴度者39例,占78.0%,几何平均滴度1:446.3,两者相比,高滴度百分率经统计学处理有非常显著意义($P<0.01$);几何平均滴度经统计学处理有显著意义($0.01<P<0.05$)。另6例在组织切片中不能确定癌巢中淋巴类细胞的浸润程度(表2)。

表2 鼻咽癌癌巢内淋巴类细胞浸润情况与患者血清中EB病毒补体结合抗体的水平

癌巢内淋 巴细胞浸 润情况	补体结合抗体的滴度例数									合计高滴度		几何平
	1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280	1:2560	例数	百分率	均滴度
少量及中 等	1	0	6	7	20	16	19	1	1	71	52.11	1:231.8
大量	0	0	0	2	9	13	18	5	3	50	78.00	1:446.3
难以确定	0	0	1	0	2	2	1	0	0	6	50.00	1:201.5
合计	1	0	7	9	31	31	38	6	4	127	62.20	1:298.1

讨 论

近年来的文献指出:鼻咽癌与EB病毒感染有密切关系,鼻咽癌患者血清中经常有各种EB病毒的抗原的抗体存在;高发区正常人群补体结合抗体阳性率虽然很高^①,但其高滴度抗体的百分率及抗体的几何平均滴度却均较低,而鼻咽癌患者两者均较高^{②③},这是有别于正常人的。本文127例鼻咽癌患者治疗前血清中补体结合抗体均为阳性,其中 $\geq 1:320$ 高滴度的占62.2%,几何平均滴度1:298.1,完全符合文献中的结果。

文献中曾有将抗EB病毒早期抗原(EA)和壳抗原(VCA)的抗体水平与病理组织学类型联系起来的^{③④},但尚未见补体结合抗体水平与病理改变,特别是淋巴结改变和淋巴类细胞反应相关的报告,我们在另一文^⑤报告鼻咽癌患者治疗前血清中EA-IgG滴度的高低与临床分期、原发肿瘤所侵犯的范围有关;本文材料说明,补体结合抗体滴度的高低都与临床分期和原发肿瘤所侵占的范围没有直接的关系。患者有无颈淋巴结转移会影响血清中EA-IgG的水平,即有颈淋巴结转移的EA-IgG水平较无颈淋巴结转移的高;患者血清中补体结合抗体水平的高低也是这样情况。

从病理组织学的角度来看:Epstein^⑥指出分化好的鳞癌细胞中EB病毒核抗原

(EBNA)是阴性的,本文127例补体结合抗体测检中,没有遇到1例分化好的鳞癌,无论是另文^⑤EA-IgG或本文补体结合抗体从高滴度的百分率或几何平均滴度的数字来看好似泡状核细胞癌要较分化差的鳞状细胞癌为高。这可能是由于泡状核细胞癌的间质中淋巴类细胞反应明显而淋巴类细胞的多少却在一定程度上反映了血清中EB病毒抗体的水平所致。可是实际上,癌细胞的类型与EB病毒抗体水平间却是没有直接关系的,因为经统计学处理,两者并无显著性差异。我们在另一文中指出,癌巢旁浆细胞数量的多少可以反映患者血清中EA-IgG的高低^⑥。本文材料说明:癌巢旁浆细胞数量的多少并不能反映患者血清中补体结合抗体的水平;可是,癌巢中淋巴类细胞(主要是小淋巴细胞)的多少却能反映患者血清中补体结合抗体的水平。这可能是由于EA-IgG主要是由局部浆细胞产生的⁷,而补体结合抗体则可能是由全身免疫器官产生的缘故,其滴度的高低却可以反映在浸润到癌巢中的小淋巴细胞的多少,至于其机理尚待进一步探讨。

小 结

本文采用微量补体结合法检验127例治疗前鼻咽癌患者血清中对EB病毒的补体结合抗体滴度。滴度等于或超过1:10者为阳性,阳性率100%;滴度等于或超过1:320者为高滴度,其率为62.2%;几何平均滴度为1:298.1。

滴度与临床分期和原发瘤在鼻咽壁上所生长的范围没有直接的关系,但却因有无淋巴结转移而不同。有淋巴结转移患者组的滴度在统计学上高于无淋巴结转移患者组。

根据鼻咽癌实质而确定的病理组织学类型并不影响对EB病毒的抗体滴度,无论是浸润在鼻咽粘膜上皮或围绕在癌细胞巢周围浆细胞的数量也不能反映滴度。但是,浸润到癌细胞巢中去的以小淋巴细胞为主的淋巴类细胞的量却与对EB病毒抗体的滴度有关系。多量淋巴细胞型的高滴度率和几何平均滴度均分别高于中等量和少量淋巴类细胞型的。

参 考 文 献

- ① 广东省中山县肿瘤防治研究队、中山医学院微生物学教研组和肿瘤研究所病因研究室、中国医学科学院肿瘤研究所病毒室和流行病学研究所肿瘤组:鼻咽癌病毒病因的研究Ⅲ、广东省与北京市正常人群血清中EB病毒补体结合抗体水平的调查研究。鼻咽癌防治研究资料汇编(二),第14~20页,中山医学院,1976年10月
- ② 中山医学院微生物学教研组和附属肿瘤医院、中国医学科学院肿瘤研究所病毒室和流行病学研究所肿瘤组、广东省中山县肿瘤防治研究队:鼻咽癌病毒病因的研究。Ⅱ。鼻咽癌病人和鼻咽粘膜病变患者血清中EB病毒补体结合抗体水平的调查研究。鼻咽癌防治研究资料汇编(二),第8~13页,中山医学院,1976年10月
- ③ De-Thé G, et al: Differences in EBV antibody titres of patients with nasopharyngeal carcinoma originating from high, intermediate and low incidence areas. In "Nasopharyngeal Carcinoma Etiology and Control"

(Editors De-thé G & Ito Y) , IARC Lyon, p471~481, 1978

- ④ De-Thé G: The etiology of nasopharyngeal carcinoma. Pathobiology Annual (Series editor: Harry L loachim) , p235~254, 1972
- ⑤ 宗永生等: 鼻咽癌患者治疗前血清中EB病毒早期抗原免疫球蛋白G(EA-IgG) 抗体滴度与病理改变的关系。未发表资料
- ⑥ 个人联系
- ⑦ Ho HC, et al: Immunohistochemistry of local immunoglobulin production in nasopharyngeal carcinoma. Br J Cancer 37:514, 1978