

中山市 EB 病毒筛查阴性人群 12 年追踪随访

魏矿荣¹, 李济忠², 余炳辉¹, 郑受昂¹, 梁锦胜¹, 郭媛卿¹, 梁智恒¹, 柳青³

(1. 中山市人民医院肿瘤研究所, 广东 中山 528403; 2. 中山大学研究生处, 广东 广州 510275; 3. 中山大学卫生统计教研室, 广东 广州 510089)

摘要:【目的】探讨 EB 病毒在人体内的变化规律及其与鼻咽癌发病的关系, 及其对鼻咽癌筛查策略的影响。【方法】通过前瞻性方法对中山市 1986—1987 年鼻咽癌首次筛查 EB 病毒抗体阴性人群(38 550 人)随访 12 年的资料以及首次筛查阳性人群(2 921 人)随访 7 年的资料进行比较, 观察上述人群 EB 病毒 VCA/IGA 的变化规律及其与鼻咽癌发病的关系。【结果】EB 病毒抗体 VCA/IGA 阴性队列每年都有一定的转阳率(22.8%), 其头 3 年鼻咽癌发病风险仅为一般人群的 11% 左右, 以后逐渐增加, 但仍低于一般人群; 与阴性队列比较, 阳性队列鼻咽癌发病风险高, 相对危险度达 23.22 倍($P < 0.05$)。【结论】VCA/IGA 阴性人群有一定比例可转为阳性; VCA/IGA 阴性队列在较长的时间内保持鼻咽癌发病较一般人群及阳性人群低, EB 病毒可能是鼻咽癌发病因素, EB 病毒检测可预测鼻咽癌发生风险, 通过抑制 EB 病毒活性可能达到预防鼻咽癌的目的。

关键词: 爱泼斯坦巴尔病毒抗体; 鼻咽肿瘤; 前瞻性研究

中图分类号: R730.1 文献标识码: A 文章编号: 1000-257X(2002)03-0232-03

12 Year Follow-up Study on Population with Negative Antibody of Epstein-Barr Virus in Zhongshan, Guangdong
WEI Kuang-rong¹, LI Ji-zhong², YU Bing-hui¹, ZHENG Shou-ang¹, LIANG Jing-sheng¹, GUO Yuan-qing¹, LIANG Zhi-heng¹, LIU Qin³. (1. The Cancer Research Institute of Zhongshan, Guangdong 528403, China; 2. The Department of Postgraduate, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China; 3. The Health Statistics Department of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510089, China)

Abstract 【Objectives】To observe the variation of antibody of Epstein-Barr virus(EBV)and its relationship with nasopharyngeal carcinoma(NPC)occurrences, and to explore the impact of this relationship on the NPC screening strategy. 【Method】By 12-year-follow-up of population with negative antibody of EBV and 7-year-follow-up of population with positive antibody of EBV after first screening during 1986-1987, the NPC incidences were recorded and analyzed. 【Results】The antibody of EBV among 22.8% of “negative population” changed to positive. The risk of NPC kept in a lower level in “negative population” comparing with general population. Standardized incidence ratio (SIR) was only 11% in the first 3 years and less than 30% in the remaining period. The risk of NPC in the first 4 years was significantly lower than the remaining period. The comparison of NPC incidence rates of “positive population” to that of “negative population” showed that the relative risk of NPC was 23.22 no matter how EBV antibody level changed during the follow-up period. 【Conclusions】The antibody level of EBV in population was a dynamic process. No matter how EBV antibody level changed, “negative population” kept a lower risk of NPC comparing to general population or “positive population”. The results suggested an etiological role of EBV to NPC and the first 3 years after screening was a high NPC risk period for “positive population” and relative safe period for “negative population”.

Key words: EBV Antibody; Nasopharyngeal Tumor; Follow-up Study

我们曾对 1987~1994 年间中山市 EB 病毒阳性人群和阴性对照人群的 8 年随访观察数据进行分析^[1], 但由于阴性对照人群样本较小, 鼻咽癌发生例数少, 未能得到 EB 病毒阴性人群中鼻咽癌的发生规律。我们再次对中山市 1987 年鼻咽癌首次筛查中 EB 病毒阴性人群随访 12 年的资料进行总结分析, 结果报道如下。

1 材料与方 法

1.1 资料收集

1986~1987 年中山市共普查年龄 25~70 岁的居民 41 471 人, 其中 38 550 人 EB 病毒 VCA/IGA 阴性。对普查检出 EB 病毒 VCA/IGA 抗体大于及等于 1:40 的对象, 按照性别、年龄和居住地进行 1:2 配对, 选取抗体阴性对象, 并每年定期筛查, 监测阴性人群的 EB 病毒抗体 VCA/IGA 的变化, 其他阴性人群则利用中山市肿瘤发病登记系统进行监测, 随访至 1999 年年底, 共发现新发鼻咽癌

收稿日期: 2001-12-07

基金项目: 国家重点科技攻关(973)基金资助项目(96-906-01-03)

作者简介: 魏矿荣(1963-), 男, 浙江上虞人, 硕士生, 副主任医师, 通讯作者; 柳青, 中山大学卫生统计教研室, 医学博士, 教授

54例(男39例,女15例)。

1.2 分析方法

数据经整理后,用统计软件包(SAS)进行分析。分别按性别和年龄计算阴性队列的暴露人年数,用1992年中山市各年龄别鼻咽癌发病专率作为间接标准化法的标准。统计指标包括每年鼻咽癌粗发病率(CIR)、随访年度累积发病率(AIR)和年龄别累积发病率、年龄标化发病比(SIR)、年龄标化发病率(SI)相对危险度(RR)及95%可信区间(CI)。阴性队列与阳性队列鼻咽癌标化发病率比较的假设检验用 χ^2 检验^[2]。

2 结果

2.1 阴性对照人群的EB病毒抗体变化

表1 首次筛查阴性人群4次随访的EB病毒抗体变化

Table 1 The variation of EBV antibody in population with negative EBV antibody during follow-up n (%)

VCA/IGA	The first time	The second time	The third time	The fourth time
Negative	1 664(80.6)	1 488(72.1)	1 604(77.7)	1 643(79.6)
1:5~1:10	239(11.6)	440(21.3)	363(17.6)	339(16.4)
1:20~1:40	145(7.0)	122(5.9)	89(4.3)	74(3.6)
>1:80	17(0.8)	15(0.7)	8(0.4)	8(0.4)

表2 1987~1999年各年阴性队列鼻咽癌发病率

Table 2 NPC incidence of cohorts with negative antibody of EBV between 1987 and 1999 year

	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
CIR(1/10 ⁵)	5.48	5.48	5.48	8.22	13.71	10.97	13.71	19.20	5.49	13.72	30.19	16.47
AIR(%)	0.05	0.11	0.16	0.25	0.38	0.49	0.63	0.82	0.88	1.01	1.32	1.48
SIR(%)	2.15	11.62	11.13	16.07	25.44	19.78	23.94	32.74	9.14	22.35	48.96	26.70

表3 1987~1999年期间阴性队列鼻咽癌总发病率

Table 3 The total NPC incidence of cohorts with negative antibody of EBV between 1987 and 1999 year

	CIR(1/10 ⁵)	AIR(%)	SIR(%)	95%CI of SIR
Male	19.60	0.235	24.45	17.46~33.25
Female	6.29	0.075	21.50	12.04~35.48
Total	12.34	0.148	22.35	16.89~29.27

将12年随访期分成3个阶段(1987~1991, 1992~1995, 1996~1999),由表4可见第1阶段阴性队列的鼻咽癌发病率较低,第2、3阶段较高。第

2 064例阴性对照人群每年定期随访,结果显示22.8%的阴性对照在第2年转成EB病毒抗体阳性,且大部分是低滴度阳性(表1)。其后保持约20%的阳性率。

2.2 阴性人群的鼻咽癌发病率

1987~1999年12年期间EB病毒抗体阴性队列的鼻咽癌发病率、累计发病率、性别年龄标化发病比见表2。结果显示头3年阴性队列的鼻咽癌发病率较低,其鼻咽癌发病风险仅为一般人群的11%左右。以后逐渐增加,但仍比一般人群低,约为一般人群的30%。男性鼻咽癌发病率较女性高,差异有统计学意义($\chi^2 = 14.55, P < 0.005$, 见表3)。

1阶段与第2、3两阶段差异有统计学意义($\chi^2 = 4.05, P < 0.05$)。第2、3两阶段之间差异无统计学意义。无论在哪个阶段,阴性队列的鼻咽癌风险都较一般人群低。3个阶段男性阴性队列鼻咽癌年龄标化发病比均小于一般人群的30%,女性与男性的变化趋势相似。

2.3 阴性人群与阳性人群鼻咽癌发病率的比较

EB病毒抗体阴性队列12年随访与阳性队列7年随访结果显示,调整年龄构成影响后,阳性队列男女均远比阴性队列鼻咽癌发病风险高,相对危险度较阴性高23.22倍,差异有统计学意义(表5、6)。

表4 12年随访期间3个阶段阴性队列鼻咽癌发病率

Table 4 NPC incidence of cohorts with negative antibody of EBV during three different periods of 12-year follow-up

Periods	Male		Female		Total	
	CIR(1/10 ⁵)	SIR(%)	CIR(1/10 ⁵)	SIR(%)	CIR(1/10 ⁵)	SIR(%)
1987~1991	12.06	17.03	1.26	5.06	6.17	12.80
1991~1995	22.64	27.74	7.55	25.26	14.41	25.58
1995~1999	24.91	27.45	10.07	30.51	16.48	26.93

表5 首次筛查EB病毒抗体阳性与阴性队列的鼻咽癌发病率

Table 5 Comparison on NPC incidence between cohorts with negative antibody of EBV and cohorts positive antibody of EBV

	Positive cohorts		Negative cohorts	
	CIR(1/10 ⁵)	SI(1/10 ⁵)	CIR(1/10 ⁵)	SI(1/10 ⁵)
Male	431.68	158.21	19.60	7.07
Female	133.51	52.07	6.29	2.33
Total	278.77	103.56	12.43	4.46

表6 首次筛查EB病毒抗体阳性与阴性队列的鼻咽癌发病相对危险度

Table 6 Comparison on Relative Risks of NPC incidence between negative cohort with negative antibody of EBV and cohorts with positive antibody of EBV

	RR	95%CI	χ^2	P
Male	22.38	14.09~35.25	189.4106	<0.01
Female	22.35	10.14~50.45	91.52849	<0.01
Total	23.22	16.28~35.31	303.0535	<0.01

3 讨论

文献多次报道了EB病毒抗体VCA/IGA在普查与筛查鼻咽癌的作用,但对VCA/IGA抗体的存在时间、变化情况一直缺乏了解。VCA/IGA阳性人群有多少变成阴性,有多少发展成鼻咽癌?VCA/IGA阴性人群有多少转成阳性,是否会发生鼻咽癌?这些问题对阐明EB病毒与鼻咽癌发生的关系具有特别意义,对于鼻咽癌筛查方案的制定也至关重要。

我们对首次筛查EB病毒抗体阴性人群随访长达12年的资料进行分析,发现EB病毒抗体阴性的人有20%在其后的随访中可能转成抗体阳性,且大部分为低滴度阳性;阴性人群在头3年鼻咽癌发病较低,随后逐年上升(其原因可能是随着时间的推移,部分观察对象的年龄增大,逐渐进入鼻咽

癌高发年龄阶段所致),但始终维持在比一般人群低的水平,提示阴性人群的筛查间隔可以在3~4年,而对EB病毒抗体转阳的人,则需要改变筛查的间隔时间,这结果进一步支持了柳青等^[3]根据鼻咽癌疾病自然史模型提出的优化筛查方案。

自1966年OLD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EB病毒与鼻咽癌关系十分密切^[4,5]。本文将首次筛查VCA/IGA阴性人群12年随访中鼻咽癌发病率与阳性人群7年随访结果进行比较,发现EB病毒抗体阳性人群鼻咽癌发生风险是阴性人群的20多倍,在头3年的相对危险度更高。上述结果与广西的调查结果相一致^[6],这不仅说明EB病毒抗体VCA/IGA对近期(3年内)鼻咽癌高风险有着预测意义,还说明EB病毒在人体内的活性表达在较长时间仍影响着鼻咽癌发生的危险性;不论这些抗体阳性或阴性人群其后的EB病毒抗体水平如何变化,在以后较长时间内他们仍维持较高或较低的鼻咽癌发生风险,这提示通过抑制EB病毒活性可能达到鼻咽癌一级预防的目的。应用药物干预降低EB病毒抗体阳性人群的抗体滴度,然后观察这些人群其后的鼻咽癌发生情况可进一步证明这一假说。

参考文献:

- [1] 柳青,方积乾.肿瘤筛查效果评价的模拟研究[J].中华肿瘤杂志,1995,17增刊(9):182.
- [2] Breslow N E, Day N E. Statistical Methods in Cancer Research. Vol. II. The Design and Analysis of Cohort Studies[M]. Lyon: IARC Scientific Publications, 1987. 82~118.
- [3] 柳青,方积乾,胡孟璇,等.鼻咽癌疾病自然史的随机模型研究[J].中国卫生统计,1997,14(4):12.
- [4] 闵华庆,黄腾波.EB病毒与鼻咽癌相关的前瞻性观察[J].癌症,1991,10(5):367.
- [5] 柳青,方积乾,胡孟璇,等.EB病毒与鼻咽癌关系的前瞻性研究[J].中国公共卫生学报,1999,18(3):138.
- [6] 邓洪.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):50.

(编辑 黄小延)