

研究报告

EB 病毒在鼻咽癌变过程中作用的研究

宗永生, 钟碧玲, 张敏, 林素暇

(中山大学中山医学院病理学教研室, 广东 广州 510089)

摘要: 小结作者参加“EB 病毒在鼻咽癌变过程中作用研究”的结果。包括: ①EB 病毒感染与鼻咽癌变的关系; ②EB 病毒血清学与鼻咽癌变的关系; ③EB 病毒在鼻咽癌以外的 EB 病毒相关性肿瘤中的作用; ④EB 病毒编码产物在鼻咽癌变中的作用。文章强调下列观点: ①EB 病毒开始感染异型性上皮细胞是鼻咽癌变的早期分子事件; ②EB 病毒 LMP1 可在上皮癌变中起关键作用; ③检测血清中两种以上的抗 EB 病毒抗体可以提高鼻咽癌血清学诊断的效益。

关键词: EB 病毒; 鼻咽肿瘤; 癌变

中图分类号: R739

文献标识码: A

文章编号: 1000-257X(2002)03-0161-04

Study on the Role of Epstein-Barr Virus Playing in Nasopharyngeal Carcinogenesis ZONG Yong-sheng, ZHONG Bi-ling, ZHANG Min, LIN Su-xia. (Department of Pathology, Sun Yat-sen medical college, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510089, China)

Abstract: This paper summarized the results of “study on the role of Epstein-Barr virus playing in nasopharyngeal carcinogenesis”, in which the author has taken part. The results included 4 parts, namely, ① relationship between EB virus infection and nasopharyngeal carcinogenesis ② correlation of EB virus serology with nasopharyngeal carcinogenesis, ③ the role of EB virus playing in EB virus-associated neoplasms other than nasopharyngeal carcinoma, ④ the role of EB virus encoded products playing in nasopharyngeal carcinogenesis. This paper emphasizes the following view points: ① the EB virus initially infects the dysplastic epithelial cells and might be an early event developed in nasopharyngeal carcinogenesis, ② the EB virus encoded LMP1 could play a critical role in nasopharyngeal carcinogenesis ③ the serological diagnosis of nasopharyngeal carcinoma might become more efficient while using more than 2 kinds of antibody tests against EB virus.

Key words: Epstein-Barr virus; nasopharyngeal neoplasm; carcinogenesis

鼻咽癌曾被称为广州瘤(Canton tumour), 因为广州地区是该癌的高发区。中山大学中山医学院地处广州, 早在上世纪 50 年代, 即已将鼻咽癌作为一项医学重点科研项目。20 世纪 50, 60 年代, 我们曾多次组队和参与广东全省的鼻咽癌普查, 指出鼻咽癌的高发区位于西江沿岸和珠江三角洲地区。目前多数学者认为, EB 病毒感染、化学致癌物及遗传易感性是鼻咽癌的 3 大致病因素。EB 病毒在鼻咽癌变中的作用如何, 可从多个角度去探索。肿瘤流行病学者可从流行病学方面, 病毒学者可从病毒生物学方面, 而我们则着重从病理学方面去探索 EB 病毒在鼻咽癌变中的作用。现将近年来作者所参加的研究结果综合报道如下。

1 EB 病毒感染与鼻咽癌变的关系

在我国南方, EB 病毒早在幼儿期, 即 4 岁以前已感染人群。近年来广州地区各医院发现, 感染

EB 病毒的年龄在推迟, 常在 11~12 岁, 甚至成年后才被感染, 情况与欧美人群感染 EB 病毒逐渐相似了。儿童传染性单核细胞增多症的发现率也似乎增高了。我们曾报道 2 例致死性传染性单核细胞增多症的尸解以及 1 例成人传染性单核细胞增多症^[1,2]。EB 病毒在人群中的感染有地区差异。比较鼻咽癌高发区中山市和中发区潮汕地区人群血清中抗 EB 病毒壳抗原抗体 VCA-IgA 水平, 两地高低差异显著^[3]。人体感染了 EB 病毒后, EB 病毒长期存在于何处? 经典的说法是, EB 病毒长期存在于口咽或/和鼻咽或/和腮腺的上皮细胞中, 也可存在于外周血 B 淋巴细胞中。我们认真观察了用 EBERs (Epstein-Barr viral early RNAs) 原位杂交染色的扁挑体、鼻咽和腮腺的活检切片, 未见正常被覆上皮细胞呈 EBERs 阳性者。用巢式 PCR 检测鼻咽癌高发区正常人群外周血单个核细胞是否有 EB 病毒感染, 发现 58 例成人中 30 例

收稿日期: 2002-02-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(39730200-II)

作者简介: 宗永生(1927-)男, 江苏宜兴人, 教授, 博士生导师, 主要从事肿瘤病理学, 特别是鼻咽癌病理学的研究。

(51.7%)可以检测到EB病毒的W片段,其中6例血浆/血清中(20.0%, 6/30)可同时检测到游离的EB病毒DNA(待发表材料)。我们所采用的巢式PCR法可以显示每1 mL血浆/血清中含75个EB病毒基因组拷贝。如果采用更为敏感的定量PCR法,则可显示每1 mL血浆/血清中含3~5个,甚至更少的EB病毒基因组拷贝。因此,广州地区成人血液EB病毒携带者的百分率应当更高。我们最近设计了新的引物,采用巢式和实时定量PCR法检测EB病毒LMP1基因,发现广州地区成人血液EB病毒携带者的百分率可达80%以上,但基因拷贝数较少。绝大多数成人血液EB病毒携带者的EB病毒LMP1的基因序列与B95-8细胞株一样,鲜有呈30 bp缺失者。可是,我们所检测到的大多数鼻咽癌细胞中的EB病毒却是有30 bp缺失的LMP1序列。为此,广州地区健康成人血液中B淋巴细胞所携带的EB病毒毒株是否与鼻咽癌变直接有关,值得怀疑。我们认为,可能是感染EB病毒后,由于某些因素导致EB病毒基因序列的变异才能在鼻咽癌变中起作用。外周血携带EB病毒的B淋巴细胞可以进入淋巴组织,并通过淋巴滤泡而长期存在。我们在伴有鼻咽淋巴组织增生的鼻咽炎症活检切片中,每可见EBERs阳性的B淋巴细胞即是证明^[4]。这是一种EB病毒的慢性持续感染,不一定发展为癌。外周血中携带EB病毒的B淋巴细胞是一种潜伏感染,表达EBERs和EBNA1(Epstein-Barr viral nuclear antigen 1),偶可表达LMP-2A(latent membrane protein 2A)。上述约20%人群外周血携带EB病毒的B淋巴细胞中的EB病毒可以从潜伏感染转为溶解性感染,并使B淋巴细胞破裂,产生游离于细胞外的病毒颗粒。这可能就是EB病毒慢性持续感染被再激活的表现(待发表材料)。在外周血液中循环的携带EB病毒的B淋巴细胞与机体所产生的对EB病毒特异的细胞毒性T细胞,特别是 $T\gamma\delta$ 细胞,相互之间的平衡决定了慢性持续感染时外周血中携带EB病毒的B淋巴细胞的数量。我们在非鼻咽癌的活检切片中,常可见到浸润于鼻咽正常上皮细胞之间或上皮下组织中的EBERs阳性B淋巴细胞。这些EBERs阳性B淋巴细胞又可游出上皮组织,粘附于上皮表层,排泄到唾液中。因此,在EB病毒携带者的唾液中可以检测到EB病毒DNA。如果EBERs阳性B淋巴细胞浸润于鼻咽异型上皮细胞之

间时,就可能使EB病毒感染呈异型性改变的上皮细胞。感染了EB病毒的鼻咽异型上皮细胞中的EB病毒可以表达LMP1和LMP2A,偶可表达EBNA2(Epstein-Barr viral nuclear antigen 2),从而在鼻咽癌变过程中起十分关键的作用。也就是说,鼻咽上皮细胞要在先发生异型性的前提下,再感染EB病毒的变异毒株(例如有30 bp缺失的LMP1或“f”变异毒株),EB病毒才在鼻咽癌变中起作用。

2 EB病毒血清学与鼻咽癌变的关系

绝大多数鼻咽癌患者血清呈抗EB病毒壳抗原VCA-IgA阳性,其滴度常在1:40以上,但亦有抗体滴度偏低者。我们在鼻咽癌的切片中,也可见到上皮下有浆细胞浸润带。这些浆细胞产生的抗体可以渗透到唾液中,因此在鼻咽癌患者的唾液中也可检测到抗EB病毒的抗体。鼻咽癌切片中观察到富有浆细胞浸润者的血清中VCA-IgA抗体的几何平均滴度要较浆细胞浸润较少者高^[5]。鼻咽癌患者血清中除VCA-IgA抗体较有意义外,还存在相当广谱的抗EB病毒抗体,特别是EA-IgG抗体(IgG antibodies against early antigens)。EA-IgG抗体的水平不但可以反映临床病程的发展,还与病理组织学改变有联系^[6]。我们在高发区42 048例30~59岁人群中普查时发现,血清VCA-IgA抗体滴度超过1:5者达7%~8%,但1:5阳性者中绝大多数不是鼻咽癌患者^[7~9]。VCA-IgA检测的灵敏度较高,而特异度较低。我们最近对66例鼻咽癌患者和58例正常健康成人所作VCA-IgA检测结果说明,阳性正确率最高时的灵敏度仅是0.8030,特异度仅是0.8793。目前许多医院对疑为鼻咽癌的患者血清还采用免疫酶标法检测EA-IgA(IgA antibodies against early antigens)。血清EA-IgA阳性(滴度等于或超过1:5)者大多数为鼻咽癌患者,但相当一部分鼻咽癌患者血清EA-IgA滴度小于1:5。我们的检测结果说明,EA-IgA的免疫酶标检测的特异度虽较高,达0.9828,但灵敏度却仍较低,为0.8182(待发表材料)。我们采用酶联免疫吸附法(ELISA)法代替免疫酶标法,并以相对光密度来衡量EA-IgA阴性或阳性,则既保持了它的较高特异度,又相应地提高了它的灵敏度(待发表材料)。我们又采用酶联免疫吸附法检测ZEBRA-IgG、EA-IgA和EBNA-IgG,进一步提高了灵敏度和特异度^[10]。

我们于1986年在中山市30~59岁人群中进行的VCA-IgA血清学普查时,将42 048人分为阳性(VCA-IgA滴度 $\geq 1/5$ 者3 093例)和阴性(38 966例)两组,并随访12年。当年在阳性组中筛查到42例鼻咽癌患者,阴性组3例。随后12年内,又发生109例鼻咽癌,阳性组在普查后12年内鼻咽癌的发病率12倍于阴性组^[1]。这说明,EB病毒血清学阳性人群鼻咽癌的发病机率较高。也就是说,EB病毒血清学阳性的人群反映了鼻咽异型上皮容易癌变的人群。众所周知,人体感染EB病毒并成为携带者后,一般会导致免疫反应,产生抗体。血液中抗体水平维持一段时间后即可逐渐消退。血液中抗体的持续存在反映了潜伏EB病毒的经常被再激活。各种抗体水平间相互平衡,而且这种平衡因人而异,形成了不同的血清抗EB病毒的抗体谱。被激活的EB病毒可能容易呈DNA变异,可能更容易感染鼻咽异型上皮细胞,从而在鼻咽癌变中起作用。

被激活的EB病毒可以导致许多种抗体的产生,因此检测血液中的多种抗体就更能反映EB病毒被激活的状态。我们最近的研究结果说明,3种抗体阳性在发现和诊断鼻咽癌方面的优势比高于2种抗体阳性,2种阳性的优势比又高于1种阳性。所以,以后采用EB病毒血清学在人群中进行鼻咽癌普查时,就能将被检测的人群分为高危、中危和低危3个亚群,而采取相应不同的随访措施了。这是我们在鼻咽癌人群普查实践中的贡献^[10]。

我们考虑到检测血清EB病毒抗体仅代表机体对被激活的EB病毒的反应,如果能既检测血清抗体又检测血清中被激活的EB病毒,是否更能说明EB病毒可在鼻咽癌变中的作用呢?作者采用巢式PCR法检测血清中游离的EB病毒DNA和用免疫酶标法检测血清中VCA-IgA或EA-IgA,均获得可喜的结果。现在我们用定量PCR替代巢式PCR,用ELISA替代免疫酶标,既检测血清中抗EB病毒几种抗体又检测血清中EB病毒DNA,作为在人群中普查和在临床上诊断鼻咽癌的新血清学指标。

3 EB病毒在鼻咽癌以外的EB病毒相关性肿瘤中的作用

按照1991年世界卫生组织的组织学分型,鼻咽癌可分为角化型鳞状细胞癌和非角化型癌两大

型。10年前,多数学者认为非角化型癌与EB病毒感染密切相关,但角化型鳞状细胞癌与EB病毒的相关性却不密切。我们采用显示W片段DNA和EB病毒小RNA(EBERs)的原位杂交法观察了几批角化型鳞状细胞癌的材料后认为,角化型鳞状细胞癌也与EB病毒感染密切相关^[12~15]。但是,在非角化型癌中,几乎所有的癌细胞核均呈EBERs阳性;而在角化型鳞状细胞癌中,只有分化较差的癌细胞呈EBERs阳性。最近,我们研究了高发区鼻咽腺癌与EB病毒感染的关系。在13例普通型腺癌中,仅有1例的腺癌细胞核呈EBERs阳性;4例腺癌未见癌细胞呈EBERs阳性,但在间质中却见有浸润的EBERs阳性的淋巴细胞;另8例腺癌切片中未观察到EBERs阳性的癌细胞和浸润淋巴细胞;抽提出来的组织DNA,采用巢式PCR也未见EB病毒W片段带出现(待发表材料)。在16例鼻咽腺样囊性癌中,4例癌细胞呈EBERs阳性,其中1例间质中也有EBERs阳性淋巴细胞浸润,另3例仅在间质中见有EBERs阳性淋巴细胞浸润。2例粘液表皮样癌中见有1例的癌细胞呈EBERs阳性(待发表材料)。我们曾报道鼻咽腺鳞癌1例,有EB病毒感染^[15];最近又观察到既向鳞状分化又向腺性分化的腺鳞癌6例,其中4例的鳞状分化部分呈EBERs阳性(待发表材料)。上述结果说明,同样是鼻咽部上皮组织发生的恶性肿瘤,不同组织类型的癌与EB病毒感染的相关性却有显著的差异。有向鳞状分化能力的未分化癌细胞似较易感染EB病毒。鼻咽非角化型癌就是一种有向鳞状分化能力的未分化癌细胞;角化型鳞状细胞癌中的分化差的癌细胞也可以说是一种有向鳞状分化能力的癌细胞;腺鳞癌中的鳞癌成分当然是有鳞状分化能力的癌细胞了。另一方面,有向腺性分化的鼻咽腺癌细胞却很少感染EB病毒。所以,不能笼统地说,EB病毒在鼻咽癌变中起关键作用,应该说EB病毒在鼻咽非角化型癌和鳞状细胞癌的癌变过程中起关键作用,而EB病毒在鼻咽腺癌的发生中的作用却是无足轻重的。

鼻咽以外部位在病理组织学形态学上与鼻咽非角化型癌类同的淋巴上皮瘤样癌(lymphoepithelioma-like carcinoma)或称淋巴上皮性癌(lymphoepithelial carcinoma)的发生也与EB病毒感染密切相关。我们采用EBERs原位杂交法系统地研究了广州地区鼻腔鼻窦、腮腺、肺、胃、喉、和扁桃体的

淋巴上皮瘤样癌^[16~20]。这些部位的淋巴上皮瘤样癌并不少见,也均与 EB 病毒感染密切相关。它们的大多数癌细胞核显示 EBERs 信号,表达 EBNA1,部分癌细胞胞浆表达 LMP1,也属潜伏 II 型感染。部分病例的癌组织中也可见 EBERs 阳性的淋巴细胞浸润。文献中有胸腺淋巴上皮瘤样癌也感染 EB 病毒报道,但我们所见的 7 例中却未能证实^[21]。这问题有待进一步的澄清。我们注意到,淋巴上皮瘤样癌或淋巴上皮性癌实际上是一种伴有丰富淋巴细胞间质的未分化癌(undifferentiated carcinoma with lymphoid stroma)。EB 病毒所以也感染这些部位的癌细胞,就是因为这类癌细胞也是具有鳞状分化能力的未分化癌细胞。这就从另一角度说明,EB 病毒导致的鼻咽癌变确是与具有鳞状分化能力的未分化细胞有关,而与具有腺性分化能力的未分化细胞的恶变关系不大。这也提示我们,进一步研究鼻咽上皮性干细胞及其分化将会对鼻咽癌变机理的阐明有很大帮助。

4 EB 病毒基因组编码产物在鼻咽癌变中的作用

采用免疫组化法和 EBERs 原位杂交法可以显示鼻咽非角化型癌和角化型鳞状细胞癌的核几乎均表达 EBNA1 和 EBERs。采用显示 LMP1 mRNA 的原位杂交法,80%以上病例的大多数癌细胞表达 LMP1 mRNA,在冰冻切片上也有 70%以上病例的癌细胞表达 LMP1 蛋白,而在石蜡切片上只有 50%左右的病例小部分癌细胞表达 LMP1 蛋白。这证实鼻咽癌细胞中的 EB 病毒主要是 II 型潜伏感染。我们在 36 例鼻咽非角化型癌中见有 4 例的少数癌细胞核表达 EBNA2,说明鼻咽癌细胞内的 EB 病毒也可以是 III 型潜伏感染(待发表材料)。部分鼻咽癌细胞中的 EB 病毒也可从潜伏感染转换为溶解性感染,表达 VCA 和 MA(membranous antigens)^[13,14]。我们特别重视 EB 病毒 LMP1 的表达及其在鼻咽癌变中的作用。众所周知,LMP1 可以转化成纤维细胞,但是否可以转化鼻咽上皮细胞呢?我们在大量癌旁上皮病变中观察到,正常上皮中未见 EBERs 阳性细胞,EBERs 阳性细胞开始出现在上皮呈异型性改变灶和随后发生的原位癌灶中。这时期的细胞内 EB 病毒几乎均高度表达 LMP1 和 LMP2A。而 LMP1 的表达对细胞的进一步增殖密切相关^[22]。大多数原位癌

细胞均感染了 EB 病毒^[23]。我们采用显示 W 片段或 LMP1 基因的巢式 PCR 进行扩增由显微切割法所得鼻咽上皮异型灶和原位癌灶组织中的 DNA,多数病灶呈阳性。有些鼻咽癌中的 EB 病毒是“f”变异型^[24],且呈 EB 病毒基因组限制片段多态性^[25]。LMP1 所以能在鼻咽癌变中起作用可能是因为 LMP1 的启动子有与 STAT 接合的功能区,从而启动 JAK-STAT 信号转导,促进细胞增殖^[26]。我们最近的研究工作还说明,LMP1 可以通过 γ -链接素(γ -catenin)影响细胞的分化,通过上皮型钙粘素(E-cadherin)和 β -链接素(β -catenin)影响细胞的浸润(待发表材料)。在 LMP-1 和 LMP-2A 阳性上皮内癌细胞周围有时可见 CD8 阳性淋巴细胞存在。所以在研究 EB 病毒的致癌作用时,应该同时注意到浸润在癌巢中的淋巴细胞的作用^[27]。除 LMP1 以外,EB 病毒编码的其他产物也在鼻咽癌变过程中起着作用。考虑到近二三十年来,人群中的一些癌瘤(例如肺癌)发病率升高了,一些癌瘤(例如宫颈癌)发病率却降低了,而与 EB 病毒密切相关的鼻咽癌的发病率却相对稳定^[28];而且最近,EB 病毒已被国际抗癌联盟列为第一类致癌物。因此我们将对这一课题深入地研究下去,期望能对 EB 病毒在鼻咽癌变过程中作用给以一个满意的回答。

参考文献:

- [1] 陈光华,宗永生,陈嵘嵘,等.重症传染性单核细胞增生症二例尸检[J].中华病理学杂志,2001,30(2):155.
- [2] 买世娟,宗永生,钟碧玲,等.原位杂交和巢式 PCR 辅助成人传染性单核细胞增多症[J].诊断病理学杂志,2002,9(1):42.
- [3] 宗永生,李锦源,彭秀云,等.广东省两个地区鼻咽癌死亡率的比较及其与人群中 EB 病毒 IgA/VCA 抗体水平的关系[J].中华肿瘤杂志,1992,14(2):103.
- [4] Zong Y S, Zhang J X, Li Z, et al. Epstein-Barr virus infection in nasopharyngeal lymphoid hyperplasia[J]. Chin Med J (Eng), 1999, 112(9): 845.
- [5] 李锦添,宗永生.鼻咽癌的病理改变与血清中 EB 病毒 VCA-IgA 抗体滴度的关系[J].中华病理学杂志,1986,15(2):122.
- [6] 宗永生,张汝逢,陈灼怀,等.鼻咽癌治疗前 EB 病毒 EA-IgG 滴度测定[J].中华医学杂志,1980,60(8):488.
- [7] Zong Y S, Sham J S, Ng M H, et al. Immunoglobulin A against viral capsid antigen of Epstein-Barr virus and indirect mirror examination of the nasopharynx in the detection of asymptomatic nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer, 1992, 69(1): 3.
- [8] Wei W I, Sham J S, Zong Y S, et al. The efficacy of fiberoptic endoscopic examination and biopsy in the detection of early nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer, 1991, 1567(12): 3127.

(下转第 169 页 to page 169)

- terol. 1997, 5(2):72.
- [6] 张军营, 韩升高, 戴敏, 等. 河南省肝癌危险因素的病例对照研究[J]. 中国公共卫生学报, 1997, 16(6): 338.
- [7] 俞顺章, 资晓林, 陈刚, 等. 我国四个地区肝炎病毒感染与肝癌的病例对照研究[J]. 中华流行病学杂志, 1997, 18(4): 214.
- [8] 王珊珊, 姜普林, 庞红鑫, 等. 广州市原发性肝癌的病因流行病学调查[J]. 中华流行病学杂志, 1997, 18(1): 33.
- [9] 王志瑾, 周元平, 程兵, 等. 广东省顺德市原发性肝癌危险因素流行病学研究[J]. 中华流行病学杂志, 1996, 17(3): 141.
- [10] 王春香, 封秀红, 袁瑞珍, 等. HBV、HCV感染与原发性肝细胞型肝癌关系的研究[J]. 中国卫生检疫杂志, 1996, 6(3): 184.
- [11] Tsai J F, Jeng J E, Ho M S, *et al.* Additive effect modification of hepatitis B surface antigen and e antigen on the development of hepatocellular carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 1996, 73(12): 1498.
- [12] 潘文胜, 田辛, 唐时幸. 丙型肝炎病毒感染与原发性肝癌关系的病例-对照研究[J]. 中国公共卫生, 1995, 11(7): 291.
- [13] 范小玲, 周元平, 彭文伟, 等. 广州地区肝细胞癌与HBV、HCV感染关系的病例对照研究[J]. 癌症, 1995, 14(5): 328.
- [14] 周元平, 彭文伟, 姚集鲁, 等. 肝细胞癌与HCV、HBV感染关系的病例对照研究[J]. 中山大学学报, 1994, 15(1): 45.
- [15] 叶本法, 沈靖, 徐耀初, 等. HBV、HCV感染与HCC发生关系的病因学研究[J]. 中华流行病学杂志, 1994, 15(3): 131.
- [16] Tsai J F, Jeng J E, Ho M S, *et al.* Hepatitis B and C virus infection as risk factors for hepatocellular carcinoma in Chinese: A case-control study[J]. *Int J Cancer*, 1994, 56(5): 619.
- [17] Chang C C, Yu M W, Lu C F, *et al.* A nested case-control study on association between hepatitis C virus antibodies and primary liver cancer in a cohort of 9 775 men in Taiwan[J]. *J Med Virol*, 1994, 43(3): 276.

(编辑 黄小延)

(上接第164页 from page 164)

- [9] Sham J S, Wei W I, Zong Y S, *et al.* Detection of subclinical nasopharyngeal carcinoma by fiberoptic endoscopy and multiple biopsy [J]. *Lancet*, 1990, 335(8686): 371.
- [10] Cheng W M, Chan K H, Chen H L, *et al.* Assessing the risk of nasopharyngeal carcinoma on the basis of EBV antibody spectrum [J]. *Int J Cancer*, 2002, 97(4): 489.
- [11] Ou X T, Guo Y Q, Zheng Z A, *et al.* A 12-year follow-up study of 42 048 persons with serological assay of Epstein-Barr virus for detecting nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Detect Prev*, 2000, suppl: 408.
- [12] Yeung W M, Zong Y S, Chiu C T, *et al.* Epstein-Barr virus carriage by nasopharyngeal carcinoma in situ [J]. *Int J Cancer*, 1993, 53(5): 746.
- [13] Zhang J X, Chen H L, Zong Y S, *et al.* Epstein-Barr virus expression within keratinizing nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Med Virol*, 1998, 55(3): 227.
- [14] Zong Y S, Zhang J X, Chan K H, *et al.* Association of Epstein-Barr virus with nasopharyngeal squamous cell carcinoma in the south of China[J]. *Chin J Cancer*, 1999, 18(1): 9.
- [15] 张锋, 张昌卿, 张锦鑫, 等. 鼻咽部腺鳞癌含EB病毒一例[J]. 中华肿瘤杂志, 1995, 17(3): 238.
- [16] Zong Y S, Liu K L, Zhong B L, *et al.* Epstein-Barr virus infection of sinonasal lymphoepithelial carcinoma in Guangzhou[J]. *Chin Med J(Eng)*, 2001, 114(2): 132.
- [17] Han A J, Xiong M, Zong Y S. Association of Epstein-Barr virus with lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung in southern China *Am J Clin Pathol*, 2000, 114(2): 220.
- [18] Zong Y S, Liu K L, Rao H L, *et al.* Association of Epstein-Barr virus with lymphoepithelioma-like carcinoma of the parotid gland (in English)[J]. *J Clin Exp Pathol*, 1999, 15(5): 377.
- [19] 刘克拉, 宗永生. EB病毒基因在喉鳞状细胞癌中的表达[J]. 癌症, 1998, 17(1): 10.
- [20] 刘克拉, 张昌卿, 梁英杰, 等. 扁桃体淋巴上皮瘤样癌的病理特征及其与EB病毒的相关性[J]. 中山医科大学学报, 1996, 17(3): 177.
- [21] 买世娟, 熊敏, 宗永生, 等. 胸腺肿瘤组织中EB病毒、细胞增殖和凋亡的检测[J]. 中华病理学杂志, 1999, 28(2): 89.
- [22] 李智, 宗永生. 鼻咽癌组织中潜伏膜蛋白1的表达对癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. 中华病理学杂志, 1999, 28(5): 340.
- [23] 宗永生, 杨伟民, 张昌卿, 等. 用原位杂交技术探讨EB病毒在鼻咽癌发生中的作用[J]. 中华病理学杂志, 1993, 22(6): 11.
- [24] Lung M L, Lam W P, Sham J C D, *et al.* Detection and prevalence of the "f" variant of Epstein-Barr in Southern China[J]. *Virology*, 1991, 185(1): 67.
- [25] 陈鸿霞, 宗永生, Sham J, 等. EB病毒基因组限制片段多态性(RFLP)在鼻咽癌组织中的分布[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 1995, 15(6): 415.
- [26] Chen H, Lee J M, Zong Y S, *et al.* Linkage between STAT regulation and Epstein-Barr virus gene expression in tumors[J]. *J Med Virol*, 2001, 75(6): 2929.
- [27] Zong Y S, Zhang C Q, Zhang F, *et al.* Infiltrating lymphocytes and accessory cells in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Jpn J Cancer Res*, 1993, 84(8): 900.
- [28] Zong Y S. Primary lung cancer mortality rate in Zhongshan County[J]. *Chin Med J(Eng)*, 1981, 94(3): 141.

(编辑 黄小延)