

·基础研究·

Gibbs 抽样在 HBV、HCV 感染与肝癌关系的
病例-对照研究 meta 分析中的应用周旭毓¹, 方积乾²

(中山医科大学 1. 医学情报研究所, 2. 卫生统计学教研室, 广东 广州 510089)

摘要:【目的】对中国人乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)及其双重感染与原发性肝癌关系的病例-对照研究结果进行定量综合, 探讨 Gibbs 抽样方法在 meta 分析中的应用价值。【方法】制订 meta 分析的文献纳入和剔除标准, 经分析筛选, 有 16 个研究纳入。在 WinBUGS 上由二项分布建模, 拟合 3 个 Logistic 模型, 通过 Gibbs 抽样得到 3 组(HBV 感染、HCV 感染及双重感染)参数的后验分布。【结果】HBV 感染的效应合并值 μ^{10} 为 2.86(合并优势比 OR 为 18.05, 95% 可信区间 CI 为 10.71~28.80), HCV 感染的效应合并值 μ^{01} 为 2.49(合并 OR 为 13.11, 95% CI 为 5.28~27.02), 双重感染的效应合并值 μ^{11} 为 4.49(合并 OR 为 93.54, 95% CI 为 49.44~167.30)。【结论】meta 分析结果表明, HBV、HCV 感染均为中国人原发性肝癌发生的主要病原学因素。双重感染大大增加发生原发性肝癌的危险性。Gibbs 抽样能灵活地构造模型对复杂问题进行 meta 分析, 特别是当经典方法不适用时。

关键词: meta 分析; Gibbs 抽样; 病例-对照研究; 癌; 肝细胞/病因学; 肝炎病毒, 乙型; C 型肝炎样病毒属; 双重感染
中图分类号: R735.702, R195.1 文献标识码: A 文章编号: 1000-257X(2002)03-0165-05

The Application of Gibbs Sampling in Meta-analysis for Case-control Studies of HBV, HCV and Dual Infection in Primary Hepatocellular Carcinoma ZHOU Xu-yu, FANG Ji-qian. (1. Medical Information Institute, 2. Department of Statistic Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou 510089, China)

Abstract:【Objective】To combine quantitatively the results of case-control studies about the effect of HBV infection, HCV infection and dual infection on the risk of primary hepatocellular carcinoma (PHC) in Chinese and assess the value of Gibbs sampling in meta-analysis.【Method】The criterion for inclusion and exclusion of the studies was defined. Sixteen studies were chosen finally. Implementing Gibbs sampling in WinBUGS software via fitting three logistic models using the data available in 16 studies【Results】Combined odds ratio for HBV infection was 18.05(95%CI 10.71~28.80), for HCV infection was 13.11(95%CI 5.28~27.02), and for dual infection was 93.54(95%CI 49.44~167.30).【Conclusion】The results of meta-analysis suggested that both HBV and HCV infection were the main etiologic factors for PHC in Chinese. The risk of PHC was greatly increased for dual infection. Furthermore, pooled effect sizes was easy to be estimated using Gibbs sampling in meta-analysis for complex model, especially when the classical methods was improper.

Key words: meta-analysis; Gibbs sampling; case-control studies; carcinoma; hepatocellular/etiology; hepatitis B virus; hepatitis C-like viruses; dual infection

原发性肝癌(primary hepatocellular carcinoma, PHC)是严重危害人类健康的恶性肿瘤之一, 我国是 PHC 的高发区, 乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)感染与 PHC 的关系已有不少文献报道, 但研究结果并不一致。国内曾有文献分别对 HBV、HCV 感染与 PHC 关系的病例-对照研究结果进行定量综合^[1,2], 但均未考虑 HBV、HCV 双重感染问题, 而临床上 PHC 患者 HBV、HCV 双重感染相当常见。因此, 很有必要对中国人 HBV、HCV 及其双重感染与 PHC 关系的病例-对照研究结果

作系统定量的综合分析。

Meta 分析是一种对以往的研究结果进行定量综合的统计分析方法, 近年在生物医学领域得到了广泛应用。但是, 当纳入 meta 分析的数据极端值较多时, 经典方法得到的 meta 分析结果并不可靠。因为经典方法不能处理包含有 0 的四格表资料, 且很难识别随机效应。Gibbs 抽样(Gibbs sampling)是 20 世纪 90 年代发展起来的用于处理复杂模型的统计计算方法^[3,4]。我们应用 Gibbs 抽样对中国人 HBV、HCV 及其双重感染与 PHC 关系的病例-

收稿日期: 2001-10-11

基金项目: 中山医科大学科研基金资助项目(98059)

作者简介: 周旭毓(1969-), 女, 浙江宁波人, 硕士, 馆员; 方积乾, 博士生导师, 教授。

对照研究进行 meta 分析,较好地解决了经典 meta 分析方法不能解决的问题。

1 资料与方法

1.1 资料来源及纳入标准

从国内外主要生物医学数据库中搜集相关文献,并定义文献纳入和剔除标准,包括:①研究对象为中国人(包括台湾、香港、澳门),研究设计类型是病例-对照研究的文献才入选。原文的语种不加限制。②病例为确诊的肝癌现患病人,对照是社区的“健康”人群或医院的非肝癌、肝硬化及慢性肝病等其他病人。HBV 感染的血清标志物为 HBsAg 阳性,HCV 感染的血清标志物为抗-HCV 阳性,均采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测,HCV 感染也可用逆转录 PCR(RT-PCR)检测 HCV-RNA。③每个

纳入研究的病例组总样本量大于 50。④原始资料能提供 HBV、HCV 及其双重感染的完整信息,即将病例和对照分别按照 HBV、HCV 的感染情况分为未感染(用上标⁰⁰表示)、HBV 感染(用上标¹⁰表示)、HCV 感染(用上标⁰¹表示)及双重感染(用上标¹¹表示),只给出 HBV、HCV 总感染率的文献则剔除。由上述 4 条标准,最终 1993~1998 年共有 16 项病例-对照研究纳入,其中大陆地区 13 项,台湾 3 项⁵⁻¹⁷。

1.2 数据提取及预分析

将 16 个纳入研究的主要数据整理成表 1。优势比 OR 的自然对数 Y_i^{10} 、 Y_i^{01} 、 Y_i^{11} 为纳入 meta 分析的第 i 个病例-对照研究 HBV、HCV 及其双重感染与肝癌关系的效应值, $Var(Y_i^{10})$ 、 $Var(Y_i^{01})$ 、 $Var(Y_i^{11})$ 分别为 Y_i^{10} 、 Y_i^{01} 、 Y_i^{11} 的方差。

表 1 16 个 HBV、HCV 及其双重感染与肝癌关系的病例-对照研究的主要数据
Table 1 The data of 16 case-control studies for HBV, HCV and dual infection in PHC

Study No.	Non-infection		HBV infection			HCV infection			Dual infection			Total		
	ca/co	ca/co	OR ¹⁰	Y ¹⁰	Var(Y ¹⁰)	ca/co	OR ⁰¹	Y ⁰¹	Var(Y ⁰¹)	ca/co	OR ¹¹	Y ¹¹	Var(Y ¹¹)	ca/co
1	42/198	77/40	9.08	2.21	0.07	6/8	3.54	1.26	0.32	15/1	70.71	4.26	1.10	140/247
2	33/101	102/10	31.22	3.44	0.15	3/3	3.06	1.12	0.71	14/1	42.85	3.76	1.11	152/115
3	34/81	43/8	12.81	2.55	0.19	4/3	3.18	1.16	0.63	11/0*	52.41	3.96	2.13	92/92
4	20/70	49/16	10.72	2.37	0.15	0/1*	1.75	0.56	3.06	8/0*	56.00	4.03	2.19	77/87
5	21/36	28/24	2.00	0.69	0.15	8/10	1.37	0.32	0.30	14/1	24.00	3.18	1.15	71/71
6	20/62	64/31	6.40	1.86	0.11	7/7	3.10	1.13	0.35	9/0*	55.80	4.02	2.18	100/100
7	9/75	50/21	19.84	2.99	0.19	11/3	30.56	3.42	0.55	30/1	250.00	5.52	1.16	100/100
8	35/122	53/20	9.24	2.22	0.11	3/1	10.46	2.35	1.37	5/1	17.43	2.86	1.24	96/144
9	9/123	51/14	49.79	3.91	0.21	4/2	27.33	3.31	0.87	6/1	82.00	4.41	1.29	70/140
10	22/278	232/73	40.16	3.69	0.07	49/8	77.40	4.35	0.19	58/2	366.45	5.90	0.57	361/361
11	5/57	87/45	22.04	3.09	0.25	6/3	22.80	3.13	0.72	11/4	31.35	3.45	0.56	109/109
12	7/109	45/16	43.79	3.78	0.24	3/1	46.71	3.84	1.49	9/2	70.07	4.25	0.76	64/128
13	11/179	80/26	50.07	3.91	0.15	3/1	48.82	3.89	1.43	10/2	81.36	4.40	0.70	104/208
14	13/105	79/105	6.08	1.80	0.11	3/4	6.06	1.80	0.67	15/6	20.19	3.01	0.32	110/220
15	15/120	100/27	29.63	3.39	0.12	23/2	92.00	4.52	0.62	12/1	96.00	4.56	1.16	150/150
16	10/138	23/10	31.74	3.46	0.25	4/4	13.80	2.62	0.61	1/0*	27.60	3.32	3.11	38/152

ca: case; co: control; OR: odds ratio; Var: variance; * the data included contain extreme value, zero

1.3 建立模型

WinBUGS 是用于 Gibbs 抽样的专用软件包(<http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/>)。Gibbs 抽样时,直接由表 1 的原始数据用二项分布建模,自编 WinBUGS 程序,通过拟合 3 个 Logistic 模型得到 3 组(HBV 感染、HCV 感染及其双重感染)

meta 分析的有关参数的后验分布。以 HBV 感染为例,假设第 i 个研究对照组和病例组 HBV 感染的概率分别是 p_i^{00} 、 p_i^{10} ,在 n_i^{00} 个对照和 n_i^{10} 个病例中,HBV 感染人数 r_i^{00} 和 r_i^{10} 服从二项分布。令

$$\beta_i^{10} = \text{logit}(p_i^{10}) - \text{logit}(p_i^{00}) = \ln\left(\frac{p_i^{10}}{1-p_i^{10}}\right) - \ln\left(\frac{p_i^{00}}{1-p_i^{00}}\right)$$

β_i^{10} 为第 i 个研究的真正效应, 即 Y_i^{10} 的后验均数, β_i^{10} 的先验是正态分布 $N(\mu^{10}, (\tau^{10})^2)$, μ^{10} 是 meta 分析的效应合并值, $(\tau^{10})^2$ 是研究间方差。模型见表 2。

表 2 HBV、HCV 及其重叠感染与 PHC 关系的 Gibbs 抽样模型

Table 2 The full models of Gibbs sampling for HBV, HCV and dual infection in PHC

HBV infection	HCV infection	Dual infection
$r_i^{00} \sim B(p_i^{00}, n_i^{00})$	$r_i^{00} \sim B(p_i^{00}, n_i^{00})$	$r_i^{00} \sim B(p_i^{00}, n_i^{00})$
$r_i^{10} \sim B(p_i^{10}, n_i^{10})$	$r_i^{01} \sim B(p_i^{01}, n_i^{01})$	$r_i^{11} \sim B(p_i^{11}, n_i^{11})$
$\text{logit}(p_i^{00}) = \alpha_i^{00}$	$\text{logit}(p_i^{00}) = \alpha_i^{01}$	$\text{logit}(p_i^{00}) = \alpha_i^{11}$
$\text{logit}(p_i^{10}) = \alpha_i^{10} + \beta_i^{10}$	$\text{logit}(p_i^{01}) = \alpha_i^{01} + \beta_i^{01}$	$\text{logit}(p_i^{11}) = \alpha_i^{11} + \beta_i^{11}$
$\beta_i^{10} \sim N(\mu^{10}, (\tau^{10})^2)$	$\beta_i^{01} \sim N(\mu^{01}, (\tau^{01})^2)$	$\beta_i^{11} \sim N(\mu^{11}, (\tau^{11})^2)$

模型中的超参数 μ^{10} 、 μ^{01} 、 μ^{11} 、 $(\tau^{10})^2$ 、 $(\tau^{01})^2$ 、 $(\tau^{11})^2$ 及参数 α_i^{10} 、 α_i^{01} 、 α_i^{11} 的先验均为无信息先验。

1.4 Gibbs 抽样过程

共进行 55 000 次迭代, 前 5 000 次用于“退火”, 消除初始值的影响, 后 50 000 次迭代时每隔 5 000 次记录 1 次抽样结果, 每个参数有 10 个遍历均值。经比较, 这些遍历均数的波动范围均小于 10^{-2} , 表明抽样结果基本趋向稳定, 由此判断 Gibbs 抽样收敛。用 5 000 次“退火”后的 20 000 次抽样结果作为参数后验分布的估计值。

作为对比, 将表 1 中原始数据为 0 的格子一律用 0.5 代替, 用经典的 DerSimonian-Laird 的随机效应模型进行 meta 分析。

2 结果与分析

从表 1 可以看出, 16 个病例-对照研究的结果很不一致。中国是 HBV 的高度流行区, 病例组和对照组都以 HBV 感染为主, HCV 和双重感染的例数均较少。因此, 就整个人群而言, HBV 感染的归因危险度将大大高于 HCV 感染和双重感染, 但对个体来说, HCV 及双重感染在 PHC 发生中也起重要作用。

图 1、图 2 分别为效应合并值 μ^{10} 、 μ^{01} 、 μ^{11} 的 Gibbs 抽样动态图(trace), 后验分布的核密度估计图(kernel density)。从抽样动态图看, Gibbs 抽样过程已趋向平衡。参数的核估计曲线也相当光滑。

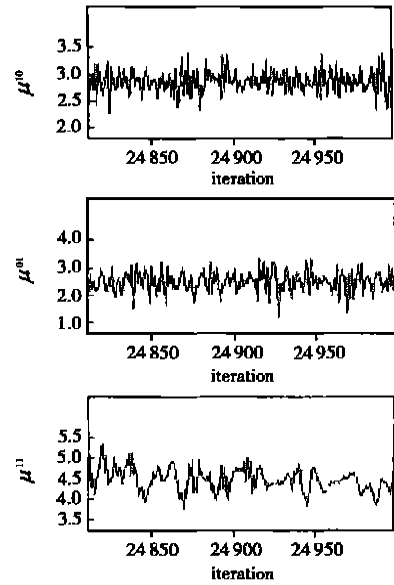


图 1 参数 μ^{10} 、 μ^{01} 、 μ^{11} 的 Gibbs 抽样动态图

Fig 1 The trace of Gibbs sampling for parameter μ^{10} 、 μ^{01} 、 μ^{11}

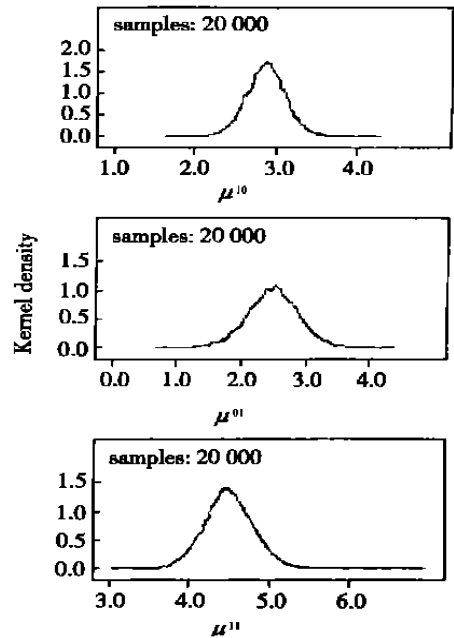


图 2 参数 μ^{10} 、 μ^{01} 、 μ^{11} 的核密度估计图

Fig 2 The kernel density of Gibbs sampling for parameter μ^{10} 、 μ^{01} 、 μ^{11}

主要参数(效应合并值 μ 、研究间方差 τ^2 、OR 值)的 Gibbs 抽样结果(后验分布的均数、标准差、95%CI)见表 3。

用经典的 DerSimonian-Laird 的随机效应模型 meta 分析方法对表 1 数据进行定量综合的计算结果见表 4。

表3 HBV、HCV 及其双重感染与 PHC 关系的 meta 分析 Gibbs 抽样结果

Table 3 The results of Gibbs sampling on meta-analysis for HBV, HCV and dual infection in PHC

	Parameter	\bar{x}	s	95%CI
HBV infection	μ^{10}	2.862	0.250	2.371 ~ 3.360
	OR^{10}	18.050	4.668	10.710 ~ 28.800
	τ^{10}	0.892	0.209	0.565 ~ 1.380
HCV infection	μ^{01}	2.489	0.410	1.663 ~ 3.297
	OR^{01}	13.110	5.712	5.276 ~ 27.020
	τ^{01}	1.344	0.359	0.785 ~ 2.191
Dual infection	μ^{11}	4.489	0.308	3.901 ~ 5.120
	OR^{11}	93.540	31.530	49.440 ~ 167.300
	τ^{11}	0.487	0.366	0.033 ~ 1.320

表4 DerSimonian-Laird 的随机效应模型 meta 分析的结果

Table 4 The results of meta-analysis using DerSimonian-Laird random-effects model

Parameter	μ	95%CI	τ^2
HBV infection	2.815	2.359 ~ 3.270	0.711
HCV infection	2.423	1.639 ~ 3.208	1.816
Dual infection	4.026	3.553 ~ 4.500	0

3 讨论

3.1 HBV、HCV 及其双重感染与 PHC 的关系

既往研究结果表明,大多数中国人的 PHC 病例与 HBV 感染密切相关,但 HCV 感染与 PHC 的关系也不容忽视。HBV、HCV 双重感染对 PHC 协同致癌作用的研究,近年也越来越受到重视。上述 16 个病例-对照研究的 meta 分析结果表明,HBV 感染的合并 OR 值为 18.05 (95%CI 为 10.71 ~ 28.80),HCV 感染的合并 OR 值为 13.11 (95%CI 为 5.28 ~ 27.02),HBV、HCV 感染均为中国人 PHC 发生的主要病原学因素。双重感染的合并 OR 值高达 93.54 (95%CI 为 49.44 ~ 167.30),提示双重感染会大大提高 PHC 发生的危险性。当然,PHC 的危险因素还涉及黄曲霉菌、水质污染、地理环境和生活方式等,这里因资料提供的信息所限,没有进一步作包含其他因素的 meta 分析。

3.2 Gibbs 抽样与经典方法 meta 分析结果的比较

从 meta 分析结果看,HBV、HCV 感染与 PHC 关系的 meta 分析,Gibbs 抽样和经典方法得到的参数 μ^{10} 、 μ^{01} 的点估计和区间估计基本一致。但双

重感染与肝癌关系的 meta 分析,因有 4 项纳入研究的原始数据包含 0,经典方法用 0.5 代替 0 作近似计算得到的效应合并值为 4.026,Gibbs 抽样的效应合并值为 4.489,差异相当大。因此,当 meta 分析的数据极端值较多时,经典方法得到的效应合并值并不可靠。研究间方差的估计,Gibbs 抽样和经典方法得到的 HBV、HCV 感染的 $(\tau^{10})^2$ 、 $(\tau^{01})^2$ 也基本一致,而且 Gibbs 抽样还可得到研究间方差的 95%CI。对双重感染,Gibbs 抽样得到 $(\tau^{11})^2$ 为 0.237,而经典方法得到 $(\tau^{11})^2$ 为 0,这显然是不合适的。因此,当纳入 meta 分析的数据极端值较多,而研究间方差又相对较小时,经典方法几乎不能识别。

3.3 Gibbs 抽样方法和 WinBUGS 在 meta 分析中的应用价值

本研究结果表明,用 Gibbs 抽样不但能灵活地构造模型对复杂问题进行 meta 分析,而且当纳入研究的数据极端值较多,经典方法不再适用时,用 Gibbs 抽样仍然可以很方便地得到效应合并值、研究间方差的后验均数和 95%CI,而且结果比较可靠。应用 WinBUGS 软件包,能大大提高 Gibbs 抽样的速度和效率,而且可以很方便地处理许多经典的 meta 分析方法无法处理的模型,程序的编写也相当简单。我们直接利用原始数据通过二项分布拟合 Logistic 模型,用 WinBUGS 对 HBV、HCV 及其双重感染与 PHC 关系的病例-对照研究进行定量综合。我们还可以在 Logistic 模型中加入其他参数,如特异性协变量,探讨其对效应合并值的影响。在先验分布的选取上,可以假设效应合并值的先验分布是 t 分布,而不是正态分布。

参考文献:

- [1] 赵宁,俞顺章.乙型肝炎与肝癌关系的 meta 分析-多个病例对照研究的综合结果[J].现代预防医学杂志,1993,20(4):193.
- [2] 葛祖恂,黄介飞,陆守曾.国内丙型肝炎病毒感染与肝细胞癌关系的 19 个病例对照研究的 meta 分析[J].中国卫生统计,1997,14(1):10.
- [3] Smith A F M, Roberts G O. Bayesian computation via the Gibbs sampler and related Markov chain Monte Carlo methods[J]. J Roy Stat Soc Series B, 1993, 55(1): 3.
- [4] Smith T C, Spiegelhalter D J, Thomas A. Bayesian approaches to random-effects meta-analysis: a comparative study[J]. Stat Med, 1995, 14: 2685.
- [5] Shen J, Xu Y C, Gao Z, et al. Epidemiological seroepidemiology on the etiologic synergistic interaction of HCV and HBV in the development of hepatic carcinoma[J]. China Natl J New Gastroen-

- 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)