

· 论 著 ·

外周血 EB 病毒 DNA 与非霍奇金淋巴瘤的预后相关性研究*

杨国溜¹, 陈良远¹, 欧巧萍²

(1. 福建省立医院检验科, 福建福州 350001; 2. 福建医科大学, 福建福州 350001)

摘要:目的 探讨 EB 病毒(EBV)在不同类型非霍奇金淋巴瘤中的表达差异, 分析外周血 EBV-DNA 与淋巴瘤临床及预后的相关性。**方法** 采用回顾性研究的方法, 收集福建省立医院 296 例明确诊断为淋巴瘤患者的临床资料, 分析不同类型淋巴瘤的临床特点和预后。**结果** 在 241 例 B 细胞淋巴瘤和 55 例 T 细胞淋巴瘤患者中, T 细胞淋巴瘤患者外周血 EBV-DNA 阳性率高于 B 细胞淋巴瘤患者, 且 EBV-DNA 阳性的 T 细胞淋巴瘤和 B 细胞淋巴瘤患者与其乳酸脱氢酶(LDH)成正相关。预后分析中, T 细胞淋巴瘤 EBV-DNA 阳性患者预后更差, 而 B 细胞淋巴瘤患者预后差异无统计学意义。**结论** 外周血 EBV-DNA 在不同淋巴瘤类型中的检出率不同, 外周血 EBV-DNA 可能是 T 细胞淋巴瘤的预后因素。

关键词: EB 病毒; 淋巴瘤; DNA; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.03.009

中图法分类号: R733.1

文章编号: 1673-4130(2020)03-0290-04

文献标识码: A

Study on the relationship between Epstein-Barr virus DNA and prognosis of non-Hodgkin's lymphoma*

YANG Guoliu¹, CHEN Liangyuan¹, OU Qiaoping²

(1. Department of Clinical Laboratory, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou,

Fujian 350001, China; 2. Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350001, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of Epstein-Barr virus (EBV) in different types of non-Hodgkin's lymphoma and to analyze the correlation between EBV-DNA in peripheral blood with the clinical and prognosis of lymphoma. **Methods** A retrospective study was carried out to collect the clinical data of 296 patients with lymphoma in Fujian Provincial Hospital. The clinical characteristics and prognosis of different types of lymphoma were analyzed. **Results** In 241 cases of B-cell lymphoma and 55 cases of T-cell lymphoma, the positive rate of EBV-DNA in peripheral blood of T-cell lymphoma patients was higher than that of B-cell lymphoma patients and there was a positive correlation between EBV-DNA T-cell lymphoma patients and B-cell lymphoma patients and lactate dehydrogenase (LDH). In the prognosis analysis, the EBV-DNA positive prognosis of T-cell lymphoma patients was worse than that of B-cell lymphoma patients. **Conclusion** The detection rate of EBV-DNA in peripheral blood is different in different types of lymphoma. EBV-DNA in peripheral blood may be a prognostic factor for T-cell lymphoma.

Key words: Epstein-Barr virus; lymphoma; DNA; prognosis

淋巴瘤是一组源于淋巴系统的恶性肿瘤, 在中国, 淋巴瘤男性发病率约 1.39/10 万, 女性发病率约 0.84/10 万, 发病率逐年上升。根据病理学诊断, 淋巴瘤可分为: 霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤两大类。EB 病毒(EBV)是由 EPSTEIN 和 BARR 于 1964 年首次在非洲儿童 BURKITT 淋巴瘤的组织培养中发现的, 是第一个被确认的人类致癌病毒, Burkitt 淋巴瘤、鼻咽癌与 EBV 密切相关^[1]。近年来, 研究发现

EBV 在霍奇金淋巴瘤、弥漫大 B 细胞淋巴瘤、自然杀伤(NK)/T 细胞淋巴瘤及移植后淋巴组织增殖性疾病中的检出率明显高于其他类型的肿瘤, 可能在肿瘤发病过程中起重要作用, 但系统性分析 EBV 在淋巴瘤组织亚型和预后等流行病学的资料并不多^[2-3]。因此, 本研究主要采用回顾性研究方法探讨 EBV 在不同类型非霍奇金淋巴瘤中的表达差异、EBV 与乳酸脱氢酶(LDH)、NK 细胞比例关系以及 EBV-DNA 阳性

* 基金项目: 福建省卫生计生中青年骨干人才培养项目(2018-ZQN-8)。

作者简介: 杨国溜, 男, 主治医师, 主要从事血液学方面的研究。

本文引用格式: 杨国溜, 陈良远, 欧巧萍. 外周血 EB 病毒 DNA 与非霍奇金淋巴瘤的预后相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(3): 290-292.

与淋巴瘤预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2008 年 1—10 月在福建省立医院经组织病理学、免疫组化(根据 2008 版世界卫生组织造血淋巴组织肿瘤标准)明确诊断的 296 例淋巴瘤,临床随访资料完整。296 例淋巴瘤患者中,男 195 例,女 101 例,男女性别比为 1.93 : 1,年龄中位数为 58.5 岁,209 例超过 50 岁;B 细胞淋巴瘤 241 例,男女性别比为 1.76 : 1,年龄中位数为 60.0 岁,13 例死亡,外周血 EBV-DNA 阳性患者 52 例,T 细胞淋巴瘤 55 例,男女性别比为 2.73 : 1,中位年龄 61.5 岁,15 例死亡,外周血 EBV-DNA 阳性患者 32 例;LDH 升高者 90 例。本研究经福建省立医院伦理委员会批准。

1.2 主要仪器 实时荧光 PCR 仪购自美国 ABI 公司,型号 ViiA 7 Dx;流式细胞仪购自美国 BD 公司。

1.3 方法 标本采用静脉采血法采集患者清晨空腹全血(乙二胺四乙酸抗凝);EBV-DNA 载量采用实时荧光 PCR 仪及配套试剂盒定量检测人全血中 EBV-DNA 的水平;NK 细胞比例采用流式细胞仪及其配套原装试剂检测;依据 2015 美国国立综合癌症网络非霍奇金淋巴瘤治疗指南,病情评价分为好转、缓解、恶化/死亡。总体生存时间定义为诊断到死亡或随访截止时间。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 进行统计学分析。外周血 EBV-DNA 载量与年龄、性别、LDH 以及 NK 细胞之间的关系采用独立样本 *t* 检验或者 χ^2 进行分析;用 Kaplan-Meier 法建立生存曲线,Log-rank 检验两曲线间的统计学意义,均为双侧检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EBV 在不同类型淋巴瘤中的表达情况 在 296 例淋巴瘤患者中,B 细胞淋巴瘤 241 例,EBV-DNA 阳性率为 21.58%;T 细胞淋巴瘤 55 例,EBV-DNA 阳性率为 58.19%。EBV 在 NK/T 细胞淋巴瘤和外周 T 细胞淋巴瘤中表达率较高,而在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤中表达较低,两者差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 B 细胞淋巴瘤的临床特征与外周血 EBV-DNA 载量间的关系 分析外周血 EBV-DNA 与 B 细胞淋巴瘤患者的年龄、性别、LDH、NK 细胞比例之间的关系。结果显示,外周血 EBV-DNA 阳性的 B 细胞淋巴瘤患者更可能有高 LDH 水平($P = 0.001$),高 NK 细胞比例($P = 0.018$)。见表 1。

2.3 T 细胞淋巴瘤的临床特征与外周血 EBV-DNA 载量间的关系 分析外周血 EBV-DNA 载量与 T 细

胞淋巴瘤患者的年龄、性别、LDH、NK 细胞比例之间的关系。结果显示,外周血 EBV-DNA 阳性的 T 细胞淋巴瘤患者更可能有高 LDH 水平($P = 0.001$),而 NK 细胞比例无统计学意义($P = 0.849$)。见表 2。

2.4 EBV-DNA 对 T 细胞淋巴瘤总体生存的影响 截至随访时间(2018 年 12 月),15 例患者死亡,其中 EBV-DNA 阳性患者 28 例中死亡 12 例,T 细胞淋巴瘤 EBV-DNA 阳性的患者比 EBV-DNA 阴性患者的病情进展快,预后差,二者比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 1。

表 1 外周血 EBV-DNA 与 B 细胞淋巴瘤临床特征的关系

临床特征	EBV-DNA 阳性	EBV-DNA 阴性	<i>P</i>
性别			0.403
男(<i>n</i>)	36	119	
女(<i>n</i>)	16	70	
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	61.28 ± 17.20	56.57 ± 16.64	0.075
LDH($\bar{x} \pm s$, IU/L)	300.41 ± 164.57	219.60 ± 97.90	0.001
NK 细胞比例($\bar{x} \pm s$, %)	22.10 ± 12.77	14.20 ± 9.29	0.018

表 2 外周血 EBV DNA 与 T 细胞淋巴瘤临床特征的关系

临床特征	EBV-DNA 阳性	EBV-DNA 阴性	<i>P</i>
性别			0.403
男(<i>n</i>)	22	18	
女(<i>n</i>)	10	5	
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	52.50 ± 19.26	46.13 ± 17.36	0.207
LDH($\bar{x} \pm s$, IU/L)	280.45 ± 115.73	199.64 ± 43.33	0.001
NK 细胞比例($\bar{x} \pm s$, %)	13.27 ± 5.90	13.86 ± 8.60	0.849

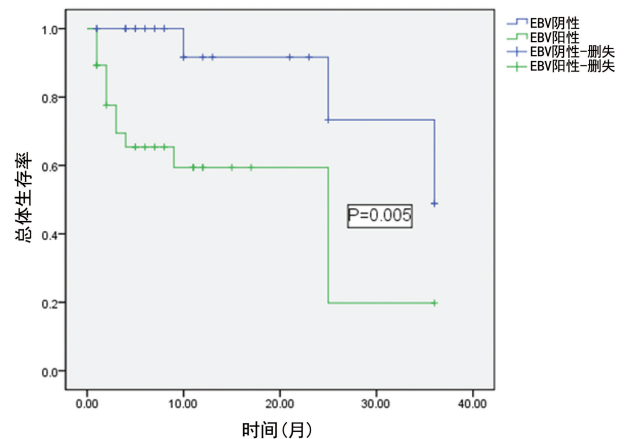


图 1 EBV-DNA 对 T 细胞淋巴瘤总体生存的影响

2.5 EBV-DNA 对 B 细胞淋巴瘤总体生存的影响 截至随访时间(2018 年 12 月),13 例患者死亡,其中 EBV-DNA 阳性患者 57 例中死亡 3 例,B 细胞淋巴瘤

中 EBV 阳性和 EBV 阴性患者的中位生存时间分别为 62.0 个月和 73.0 个月,二者比较差异无统计学意义($P=0.475$)。

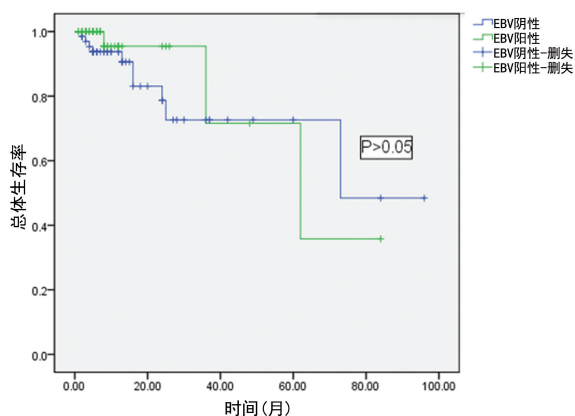


图 2 EBV-DNA 对 B 细胞淋巴瘤总体生存的影响

3 讨 论

EBV 属于人类疱疹病毒科,是双链 DNA 病毒,基因组平均 172 kb。国内外对于淋巴瘤患者 EBV-DNA 的检测可采用全血、血浆、组织标本、单个核细胞等,但血浆或者血清中的 EBV-DNA 水平往往低于血细胞中的水平,所以全血是检测 EBV-DNA 水平的最合适标本^[4-5]。

在非霍奇金淋巴瘤中,EBV 阳性的 T 细胞淋巴瘤远较 EBV 阳性的 B 细胞淋巴瘤多,尤其是 NK/T 细胞淋巴瘤和血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤^[6],说明 EBV 可能对某一免疫表型的淋巴瘤具有特殊亲和力。本次研究中也发现 EBV 在 T 细胞淋巴瘤中的表达率明显高于 B 细胞淋巴瘤($P < 0.05$),此结论与 QIN 等^[7]对 662 例淋巴瘤的回顾分析结果相接近。EBV 在不同类型淋巴瘤中的感染率不同,与 CHEN 等^[8]研究中使用 PCR 检测相应淋巴瘤所对应的结果相仿。通过数据分析显示,EBV-DNA 在不同类型的淋巴瘤中的感染率存在一定的差异性,比如 NK/T 细胞淋巴瘤和弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的 EBV-DNA 阳性率存在着明显差异($P < 0.05$),在临床中,能否把抗 EBV 治疗作为治疗某种类型淋巴瘤的手段之一需继续深入研究。

无论是 T 细胞淋巴瘤还是 B 细胞淋巴瘤中,EBV-DNA 阳性者更可能出现高 LDH 水平,而与患者年龄,性别无关,与安娜等^[9]报道相似。LDH 作为淋巴瘤预后的一个重要指标^[10],与肿瘤的负荷和侵袭性密切相关,最近研究发现 EBV 病毒感染可促进机体淋巴结细胞产生 LDH-A 和乳酸,从而影响淋巴细胞形态和增殖能力^[11]。而 NK 细胞是一群具有 NK 细胞受体和 T 细胞受体的 T 细胞亚群。研究表明,NK 细胞可直接作为效应细胞在抗肿瘤免疫反应中发挥效应,此外,NK 细胞也与抗感染,免疫调节等相关。

研究发现,肿瘤患者外周血 NK 细胞也会减少,而 NK 细胞减少,会导致机体免疫功能的逐渐下降,因此 NK 细胞可用于评估病情疗效及免疫状态^[12-14]。本次研究中 T 细胞淋巴瘤 EBV-DNA 阳性与阴性患者的 NK 细胞水平差异无统计学意义,提示 EBV 是否感染,T 细胞淋巴瘤患者的免疫功能都比较低。B 细胞淋巴瘤 EBV-DNA 阳性比 EBV-DNA 阴性的患者 NK 细胞水平高($P < 0.05$),关于 EBV 阳性的 B 细胞淋巴瘤患者 NK 细胞水平反而升高,可能与 EBV 除了以 B 细胞为靶细胞外,还会侵袭 NK 细胞,刺激 NK 细胞增殖有关,但有资料提及 EBV 阳性的淋巴瘤患者 NK 细胞活性通常是降低的^[15-16]。EBV 可通过基因异常表达而导致细胞周期紊乱,进而至人细胞恶性转变,因此 EB 与淋巴瘤的预后密切相关,本研究 T 淋巴瘤预后生存曲线直接表明了这一结果^[17-18]。

4 结 论

EBV 在不同淋巴瘤类型中的检出率不同。EBV-DNA 与 B 细胞淋巴瘤的预后指标 LDH 等相关,且与 T 细胞淋巴瘤的预后密切相关,因此外周血 EBV-DNA 检测对淋巴瘤诊断、治疗指导及预后判断具有一定价值。

参考文献

- [1] ZHOU J, XIAO Y. Research progress on EB virus and its related lymphoma -review[J]. J Experimental Hematol, 2018, 26(1): 292-295.
- [2] CHEN R, WANG C, ZHOU Y, et al. Prognostic implications of circulating Epstein-Barr virus DNA for extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: a meta-analysis[J]. Cancer Manag Res, 2018, 10: 2183-2192.
- [3] TISI M C, CUPELLI E, SANTANGELO R, et al. Whole blood EBV-DNA predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Leuk Lymphoma, 2016, 57(3): 628-634.
- [4] 高卓, 王旖旎. EBV-DNA 检测应尽早实现标准化[J]. 中华传染病杂志, 2017, 35(5): 319.
- [5] HAVERKOS B M, GRU A A, GEYER S M, et al. Increased levels of plasma Epstein-Barr virus DNA identify a poor-risk subset of patients with advanced stage cutaneous T-cell lymphoma [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2016, 16: 181-190.
- [6] KIMURA H. EBV in T-/NK-Cell tumorigenesis[J]. Adv Exp Med Biol, 2018, 1045: 459-475.
- [7] QIN C, HUANG Y, FENG Y, et al. Clinicopathological features and EBV infection status of lymphoma in children and adolescents in South China: a retrospective study of 662 cases[J]. Diagn Pathol, 2018, 13(1): 17.
- [8] CHEN Y, ZHENG X, CHEN B, et al. The clinical significance of Epstein-Barr virus DNA in peripheral blood mononuclear cells in patients with non-Hodgkin lymphoma[J]. Leuk Lymphoma, 2017, 58(10): 2349-2355. (下转第 296 页)

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- [2] JULIANA F S, ANA L P. Effect of iron deficiency anaemia on HbA1c levels is dependent on the degree of anaemia[J]. Clin Bio, 2016, 49(1-2): 117-120.
- [3] 龚倩, 金红梅, 王金金, 等. 低色素性贫血对正常妊娠期妇女糖化血红蛋白的影响[J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(2): 136-140.
- [4] 高洪元, 徐守芳. 糖化血红蛋白检测在糖尿病诊断中的应用价值[J]. 实用检验医师杂志, 2011, 3(3): 188-189.
- [5] 季莉莉, 李桂珍, 杜宪华. 糖化血红蛋白与尿微量白蛋白在糖尿病肾病患者检测中的意义[J]. 实用检验医师杂志, 2010, 2(2): 122.
- [6] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2014[J]. Diabetes Care, 2014, 37(1): 14-80.
- [7] 田亚平. 糖化血红蛋白的标准化及临床应用中值得关注的问题[J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(6): 481-483.
- [8] HOME P, HADDAD J, LATIF Z A, et al. Comparison of national/regional diabetes guidelines for the management of blood FBGcoese control in non-western countries[J]. Diabetes Ther, 2013, 4(1): 91-102.
- [9] 温冬梅, 张秀明, 索明环, 等. 血红蛋白变异体对糖化血红蛋白测定结果的干扰及处理[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(2): 123-126.
- [10] 金宏伟, 傅建国, 王欣欣, 等. 厦门地区 10487 名成人糖化血红蛋白水平调查分析[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(1): 912-916.
- [11] 司一鸣, 应令雯, 周健. 2018 年 ADA 糖尿病医学诊疗标准解读[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2018, 10(1): 24-31.
- [12] American Diabetes Association. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes-2018 [J]. Diabetes Care 2018; 41(1): 137-143.
- [13] RODRIGUEZ-SEGADÉ S, GARCIA J R, GARCÍA-LOPEZ J M, et al. Impact of mean cell hemoglobin on HbA1c-defined glycemia status[J]. Clin Chem, 2016, 62(12): 1570-1578.
- [14] 陈世勇, 罗芳芳, 方美丹, 等. 台州地区健康人群糖化血红蛋白参考范围的调查[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(6): 559-561.
- [15] PANI LN, KORENDA L, MEIGS J B, et al. Effect of aging on A1c levels in individuals without diabetes : evidence from the Framingham Off spring Study and the Nation Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004[J]. Diabetes Care, 2008, 31(10): 1991-1996.
- [16] SACKS D B, ARNOLD M, BAKRIS G L, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes medllitus [J]. Diabetes Care, 2011, 34: 61-99.
- [17] 张秀明, 阚丽娟. 影响糖化血红蛋白测定的因素及实验室检测注意事项[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(12): 893-895.
- (收稿日期: 2019-05-18 修回日期: 2019-09-28)
-
- (上接第 292 页)
- [9] 安娜, 谢亚萍, 徐颖. 血浆 EBV-DNA 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的预后意义[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(11): 839-841.
- [10] THACKER N, BAKHSHI S, CHINNASWAMY G, et al. Management of non-hodgkin lymphoma: ICMR consensus document[J]. Indian J Pediatr, 2017, 84(5): 382-392.
- [11] MO X, WEI F, TONG Y, et al. Lactic acid downregulates viral microRNA to promote Epstein-Barr virus-immortalized B lymphoblastic cell adhesion and growth[J]. J Virol, 2018, 92(9): e00033-18.
- [12] CHO J, KIM S J, PARK S, et al. Significance of circulating Epstein-Barr virus DNA monitoring after remission in patients with extranodal natural killer T cell lymphoma [J]. Ann Hematol, 2018, 97(8): 1427-1436.
- [13] KIM Y R, KIM S J, CHEONG J W, et al. Pretreatment Epstein-Barr virus DNA in whole blood is a prognostic marker in peripheral T-cell lymphoma[J]. Oncotarget, 2017, 8(54): 92312-92323.
- [14] FISH K, LONGNECKER R. EBV germinates lymphoma from the germinal center in a battle with T and NK cells [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(18): 4571-4573.
- [15] OKAMOTO A, YANADA M, INAGUMA Y, et al. The prognostic significance of EBV-DNA load and EBER status in diagnostic specimens from diffuse large B-cell lymphoma patients[J]. Hematol Oncol, 2017, 35(1): 87-93.
- [16] ANDO S, KAWADA J I, WATANABE T, et al. Tofacitinib induces G1 cell-cycle arrest and inhibits tumor growth in Epstein-Barr virus-associated T and natural killer cell lymphoma cells[J]. Oncotarget, 2016, 7(47): 76793-76805.
- [17] LI P F, MAO Y Z, BAI B, et al. Persistent peripheral blood EBV-DNA positive with high expression of PD-L1 and upregulation of CD4+ CD25+ T cell ratio in early stage NK/T cell lymphoma patients may predict worse outcome[J]. Ann Hematol, 2018, 97(12): 2381-2389.
- [18] YIN H, QU J, PENG Q. Molecular mechanisms of EBV-driven cell cycle progression and oncogenesis [J]. Med Microbiol Immunol, 2018, 1: 1-11.
- (收稿日期: 2019-06-11 修回日期: 2019-10-19)