

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.09.022

## 联合检测 EB-IgG、IgM、EB-DNA 在鼻咽癌中的诊断价值分析\*

高芳芳<sup>1</sup> 张俊<sup>1</sup> 仲莉梅<sup>2</sup> 杨晓娜<sup>2</sup> 张君<sup>2Δ</sup>

(1 西安交通大学第一附属医院检验科 陕西 西安 710089; 2 空军军医大学第二附属医院耳鼻咽喉头颈外科 陕西 西安 710038)

**摘要 目的:** 分析联合检测 EB-IgG、IgM、EB-DNA 在鼻咽癌中的诊断价值。**方法:** 选择我院自 2019 年 1 月至 2022 年 1 月接诊的 100 例鼻咽癌患者作为观察组,另选同期的 100 例健康体检者作为对照组。使用化学发光免疫夹心法检测血清 EB-IgG、IgM,实时荧光定量聚合酶链反应检测血浆 EB-DNA 表达水平;比较两组 EB-IgG、IgM 和 EB-DNA 的阳性率,分析不同临床分期的鼻咽癌患者 EB-IgG、IgM 和 EB-DNA 的阳性率及 EB-DNA 表达水平,使用 AUC 评价 EB-IgG、IgM 联合 EB-DNA 对鼻咽癌的诊断效能,计算单独和联合应用上述指标诊断鼻咽癌的敏感度和特异度。**结果:** 观察组 EB-IgG、IgM 和 EB-DNA 的阳性率均明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );EB-IgG、IgM 和 EB-DNA 的阳性率及 EB-DNA 表达水平在不同临床分期的鼻咽癌患者中差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),均随着临床分期升高而升高;经 ROC 曲线分析,EB-IgG、IgM 联合 EB-DNA 诊断鼻咽癌的 AUC 为 0.930,大于单一指标 EB-IgG 的 0.755、IgM 的 0.740 和 EB-DNA 的 0.750,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );EB-IgG、IgM 联合 EB-DNA 诊断鼻咽癌的敏感度为 97.00%,特异度为 96.00%,准确度为 96.50%。**结论:** EB-IgG、IgM 和 EB-DNA 均对鼻咽癌具有一定的临床诊断价值,联合检测有助于提高鼻咽癌的诊断效能,值得予以重视应用。

**关键词:** 鼻咽癌; EB 病毒; 抗体; DNA; 诊断

**中图分类号:** R739.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2023)09-1712-04

## Diagnostic Value of EB-IgG, IgM and EB-DNA in Nasopharyngeal Carcinoma\*

GAO Fang-fang<sup>1</sup>, ZHANG Jun<sup>1</sup>, ZHONG Li-me<sup>2</sup>, YANG Xiao-na<sup>2</sup>, ZHANG Jun<sup>2Δ</sup>

(1 Department of Laboratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710089, China;

2 Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery,

The Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China)

**ABSTRACT Objective:** To analyze the diagnostic value of EB-IgG, IgM and EB-DNA in nasopharyngeal carcinoma. **Methods:** A total of 100 nasopharyngeal carcinoma patients admitted to our hospital from January 2019 to January 2022 were selected as the observation group, and another 100 healthy subjects were selected as the control group. Serum EB-IgG and IgM were detected using chemiluminescence immunosandwich assay, and plasma EB-DNA expression levels were detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction; the positive rates of EB-IgG, IgM and EB-DNA in the two groups were compared, and the positive rates of EB-IgG, IgM and EB-DNA and EB-DNA expression levels in nasopharyngeal carcinoma patients with different clinical stages were analyzed using AUC was used to evaluate the diagnostic efficacy of EB-IgG and IgM combined with EB-DNA for nasopharyngeal carcinoma, and to calculate the sensitivity and specificity of the above indicators applied alone and in combination for the diagnosis of nasopharyngeal carcinoma. **Results:** The positive rates of EB-IgG, IgM and EB-DNA in observation group were significantly higher than those in control group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). There were significant differences in the positive rates of EB-IgG, IgM and EB-DNA and EB-DNA expression levels in patients with nasopharyngeal carcinoma of different clinical stages ( $P<0.05$ ), which increased with the increase of clinical stage. ROC curve analysis showed that the AUC of EB-IgG, IgM combined with EB-DNA in the diagnosis of nasopharyngeal carcinoma was 0.930, which was higher than 0.755 of EB-IgG, 0.740 of IgM and 0.750 of EB-DNA, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The sensitivity, specificity and accuracy of EB-IgG and IgM combined with EB-DNA in the diagnosis of nasopharyngeal carcinoma were 97.00%, 96.00% and 96.50%. **Conclusion:** EB-IgG, IgM and EB-DNA have certain clinical diagnostic value for nasopharyngeal carcinoma, the combined detection of EB-IgG, IgM and EB-DNA is helpful to improve the diagnostic efficiency of nasopharyngeal carcinoma, which is worthy of attention.

**Key words:** Nasopharyngeal carcinoma; EB virus; Antibody; DNA; diagnosis

**Chinese Library Classification(CLC):** R739.6 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2023)09-1712-04

\* 基金项目:陕西省重点计划研发项目(2022SF-463)

作者简介:高芳芳(1988-),女,本科,主管检验师,研究方向:检验科相关,E-mail:g1375991@163.com

Δ 通讯作者:张君(1984-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:耳鼻咽喉头颈外科方面,E-mail:g1375991@163.com

(收稿日期:2022-10-07 接受日期:2022-10-30)

## 前言

鼻咽癌的发生、发展与 EB 病毒感染的关系密切,得到国内外研究验证,绝大多数鼻咽癌患者在临床肿瘤前,外周循环中存在 EB 病毒抗体和 EB-DNA<sup>[1,2]</sup>。由于鼻咽癌的早期病情十分隐匿,误诊率和漏诊率均较高,早期诊断较为棘手,因此临床学者一直致力于寻找一种有效可靠且检测操作简便的血清学诊断方法<sup>[3,4]</sup>。对于感染 EB 病毒的鼻咽癌患者,需要经历 EB 病毒感染潜伏期和裂解期,其中裂解期又可分为早期、EB-DNA 复制期和晚期。在 EB 病毒的增殖周期中,EB 病毒先后表达 Rta 蛋白 IgG、IgM、早期抗原、衣壳抗原等,这为检测血液中特异性抗体及定量检测 EB-DNA,用于早期诊断和筛查鼻咽癌提供重要依据<sup>[5,6]</sup>。目前,国内外已有很多关于 EB 病毒不同时期表达蛋白、抗原对应单个抗体作为鼻咽癌患者血清学检测指标的研究文献报道,其中早期抗原和衣壳抗原 IgA 的检测操作繁琐,对检测操作人员的经验要求高,精密性和准确性均欠理想<sup>[7,8]</sup>。近年来,越来越多学者重视 EB-IgG、IgM 和 EB-DNA 对鼻咽癌的诊断价值,然而上述单个指标诊断鼻咽癌的敏感度和特异度均不高,联合检测有望提高此病的诊断效能。对此,为进一步提高鼻咽癌的诊断水平,本研究分析了联合检测 EB-IgG、IgM、EB-DNA 在鼻咽癌中的诊断价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择我院自 2019 年 1 月至 2022 年 1 月接诊的 100 例鼻咽癌患者作为观察组,其中男 72 例、女 28 例;年龄 18-79 年,平均(46.87±4.53)年;病理类型:未分化型非角化癌 93 例、分化型非角化癌 4 例、中低分化鳞状细胞癌 3 例;临床分期: I 期 16 例、II 期 18 例、III 期 38 例、IV 期 28 例;另选同期的 100 例健康体检者作为对照组,其中男 70 例、女 30 例;年龄 18-78 年,平均(45.97±4.61)年;两组性别、年龄比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

纳入标准:(1)年龄 18-80 岁;(2)经鼻咽部组织活检病理确诊为鼻咽癌<sup>[9]</sup>;(3)首次确诊,无远处转移;(4)知悉研究内容,签署知情同意书;

排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤者;(2)入组前已进行抗病毒放疗者;(3)有恶性肿瘤治疗史者;(4)患有严重的内科疾病者。

### 1.2 检查方法

抽取两组研究对象的外周血 8 mL,离心分离血清和血浆,放置在 -20℃ 冰箱中保存待检测。使用化学发光免疫夹心法检测血清 EB-IgG、IgM,严格按照操作说明书操作,均来源于新产业配套人 EB-IgG、IgM 抗体试剂盒,血清稀释度为 1:11,以检测 EB-IgG、IgM 浓度 >190 IU/mL,作为判断为阳性的依据<sup>[10]</sup>;使用实时荧光定量聚合酶链反应检测血浆 EB-DNA 表达水平,具体操作如下:使用血浆 DNA 提取试剂盒提取 DNA,对 EB-DNA 的 BamHI-W 区域进行扩增和检测,阳性模式由 BamHI-W 片段的质粒克隆制成,按梯度稀释,绘制阳性标准曲线进行定量检测,每次聚合酶链反应均进行阴性和空白对照,使用自动分析软件分析聚合酶链反应的扩增结果,按照公式: $C=Q \times (V_{DNA}/V_{PCR}) \times (1/V_{EXT})$  计算血浆 EB-DNA 表达水平(单位:拷贝/mL),其中 Q 是指聚合酶链反应得到的 EB-DNA 浓度, $V_{DNA}$  是指 DNA 最终稀释量, $V_{PCR}$  是指点样量, $V_{EXT}$  是指抽提 DNA 所用的血浆体积;以血浆 EB-DNA 表达水平 > (5.00E+002) 作为判断阳性的依据<sup>[11]</sup>。

### 1.3 观察指标

比较两组 EB-IgG、IgM 和 EB-DNA 的阳性率,分析不同临床分期的鼻咽癌患者 EB-IgG、IgM 和 EB-DNA 的阳性率及 EB-DNA 表达水平;使用 ROC 下面积(AUC)评价 EB-IgG、IgM 联合 EB-DNA 对鼻咽癌的诊断效能,其中 EB-IgG 和 IgM 均以标本吸光度、EB-DNA 以血浆 EB-DNA 定量表达水平,构造 ROC 曲线;计算单独和联合应用上述指标诊断鼻咽癌的敏感度、特异度和准确度,其中敏感度=观察组阳性例数/观察组总例数×100%,特异度=对照组阴性例数/对照组总例数×100%,准确度=(观察组阳性例数+对照组阴性例数)/两组总例数×100%。

### 1.4 数据处理

采用 SPSS22.0 软件对两组计量资料使用 t 检验,计数资料使用  $\chi^2$  检验;两组 ROC 曲线下 AUC 比较,使用 Delong 检验;以  $P<0.05$  说明差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组 EB-IgG、IgM 和 EB-DNA 的阳性率比较

观察组 EB-IgG、IgM 和 EB-DNA 的阳性率均明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );数据见表 1。

表 1 两组 EB-IgG、IgM 和 EB-DNA 的阳性率比较[n(%)]

Table 1 Comparison of the positive rates of EB-IgG, IgM, and EB-DNA between the two groups [n (%)]

Groups	n	EB-IgG positive	EB-IgM positive	EB-DNA positive
Matched group	100	5(5.00)	4(4.00)	2(2.00)
Observation group	100	82(82.00)	84(84.00)	77(77.00)
$\chi^2$		15.245	16.369	28.749
P		0.000	0.000	0.000

### 2.2 不同临床分期的鼻咽癌患者的 EB 病毒检测指标比较

EB-IgG、IgM 和 EB-DNA 的阳性率及 EB-DNA 表达水平在不同临床分期的鼻咽癌患者中差异均有统计学意义 ( $P<$

0.05),均随着临床分期升高而升高;数据见表 2。

### 2.3 EB-IgG、IgM 联合 EB-DNA 诊断鼻咽癌的 ROC 曲线分析

经 ROC 曲线分析,EB-IgG、IgM 联合 EB-DNA 诊断鼻咽

癌的 AUC 为 0.930 (95%CI:0.000-1.000), 大于单一指标 EB-IgG 的 0.755 (95%CI:0.538-0.972)、IgM 的 0.740 (95%CI: 0.518-0.962) 和 EB-DNA 的 0.750 (95%CI:0.534-0.966), 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); ROC 曲线见图 1。

表 2 不同临床分期的鼻咽癌患者的 EB 病毒检测指标比较

Table 2 Comparison of EB virus detection indexes in NPC patients with different clinical stages

Clinical stages	n	EB-IgG positive	EB-IgM positive	EB-DNA positive	EB-DNA expression level (median, copy / mL)
Period I	16	10(62.50)	9(56.25)	8(50.00)	0
Period II	18	14(77.78)	15(83.33)	13(72.22)	0
Period III	36	32(88.89)	33(91.67)	30(83.33)	6058
Period IV	28	26(92.86)	27(96.43)	26(92.86)	39712

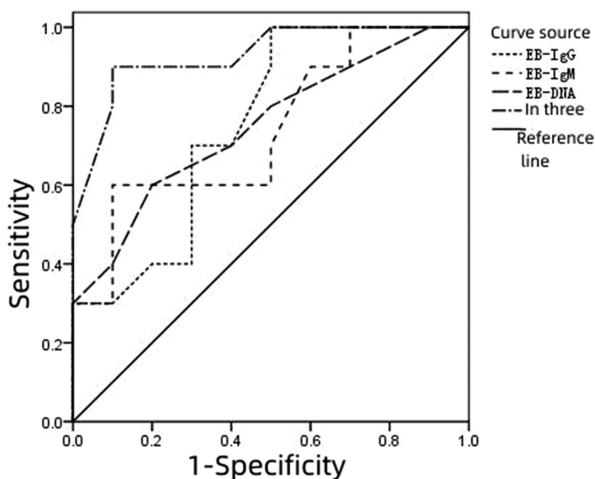


图 1 EB-IgG、IgM 联合 EB-DNA 诊断鼻咽癌的 ROC 曲线

Fig.1 The ROC curves of EB-IgG, IgM, and E B-DNA, for NPC diagnosis

### 2.4 EB-IgG、IgM 联合 EB-DNA 诊断鼻咽癌的效能分析

EB-IgG、IgM 联合 EB-DNA 诊断鼻咽癌的敏感度为 97.00%, 特异度为 96.00%, 准确度为 96.50%; 数据见表 3。

### 3 讨论

鼻咽癌的发生与 EB 病毒长期反复感染引起鼻咽部黏膜上皮细胞病变密切相关, 早期症状缺乏特异性, 常规方法的诊断效能不高, 导致相当一部分患者错过最佳诊治时机, 导致死亡率较高, 5 年生存率不足 50%<sup>[12-14]</sup>。当前临床急需找早期、特异的指标, 用于鼻咽癌的早期诊断, 指导临床治疗, 以提高患者的生存率。国内外研究显示, EB 病毒感染是鼻咽癌发生的独立危险因素, 与 EB-DNA 促进鼻咽部黏膜上皮细胞中肿瘤基因活化并诱导其过度异常增生有关<sup>[15, 16]</sup>。绝大多数患者血液中含

有抗 EB 病毒的抗体, 检测 EB 病毒特异度抗体及 EB-DNA, 对于早期诊断鼻咽癌具有重要的临床意义。高天生<sup>[17]</sup>等研究表明, 鼻咽癌患者血液中可检测出高水平的 EB-IgG 和 IgM 和 EB-DNA, 可为鼻咽癌的筛查和诊断提供依据。在本研究中, 同时检测 EB-IgG、IgM 和 EB-DNA, 分析该 3 项联合检测对鼻咽癌诊断的参考价值。从本研究表 1 结果可知, 观察组 EB-IgG、IgM 和 EB-DNA 的阳性率均明显高于对照组, 与 Bauer<sup>[18]</sup>等的研究结果相符, 提示鼻咽癌患者在确诊前血液中已有高滴度的 EB-IgG 和 IgM 及 EB-DNA, 所以检测 EB-IgG、IgM 和 EB-DNA 有助于鼻咽癌的早期血液学诊断。由于单用 EB-IgG、IgM 或 EB-DNA 诊断鼻咽癌, 也可出现假阴性, 联合检测可提高鼻咽癌的诊断水平, 弥补单项指标诊断的不足。基于上述研究结果, 认为联合检测 EB-IgG、IgM 和 EB-DNA 可以很好地反映鼻咽癌发生、发展, 有助于早期筛查和诊断鼻咽癌, 能够成为评估临床分期的指标, 有待明确。

对于鼻咽癌患者, 临床分期是影响患者预后的主要因素, 亦是决定治疗方案的重要考虑因素<sup>[19]</sup>。尽管早期抗原和衣壳抗原 IgA 对筛查和辅助诊断鼻咽癌均具有一定作用, 但检测操作复杂, 主观性强, 尚未研究证实早期抗原和衣壳抗原 IgA 与鼻咽癌的临床分期、生存获益有关。由于 EB-IgG、IgM 在机体内的半衰期较短, 在血液中浓度很可能与鼻咽癌的病情演变有关<sup>[20, 21]</sup>。与此同时, 血清 EB-DNA 表达水平很可能与鼻咽癌的病情严重程度有关。陈珊<sup>[22]</sup>等研究认为, 血液中 EB-IgG、IgM 和 EB-DNA 很可能是由鼻咽癌细胞释放进入外周循环中, 致使随着鼻咽癌的病情进展, EB-IgG、IgM 和 EB-DNA 表达水平随之升高。也有研究显示, 鼻咽癌患者一般平均在典型症状出现前 3 年血清 EB-IgG、IgM 和 EB-DNA 表达水平持续升高, 与病情进展有关<sup>[23, 24]</sup>。在本研究中, EB-IgG、IgM 和 EB-DNA 的阳性率及 EB-DNA 表达水平在不同临床分期的鼻咽癌患者中差异均

表 3 EB-IgG、IgM 联合 EB-DNA 诊断鼻咽癌的效能分析

Table 3 Efficacy analysis of EB-IgG, IgM and E B-DNA in the diagnosis of NPC

Indexs	Sensitivity	Specificity	Accuracy
EB-IgG	82.00(82/100)	95.00(95/100)	88.50(177/200)
IgM	84.00(84/100)	96.00(96/100)	90.00(180/200)
EB-DNA	77.00(77/100)	98.00(98/100)	87.50(175/200)
The three combined	97.00(97/100)	96.00(96/100)	96.50(193/200)

有统计学意义,均随着临床分期升高而升高,与唐浩能<sup>[25]</sup>等的研究结果相符,提示鼻咽癌的临床分期越晚,患者 EB-IgG 和 IgM 的阳性率及 EB-DNA 表达水平均越高。分析原因,考虑如下:(1)血液中出现 EB-IgG 和 IgM,预示着 EB 病毒处于裂解增殖状态,进入病毒的增殖周期,在鼻咽癌患者血清中表达水平的高低,能够直接反映 EB 病毒增殖的活跃程度,在癌灶增大和浸润范围的扩大,EB-IgG 和 IgM 的表达随之增加<sup>[26,27]</sup>;(2)血浆中 EB-DNA 表达水平与鼻咽癌的临床分期相匹配,受体内肿瘤负荷的影响,能够反映临床病理特征<sup>[28]</sup>。

本研究使用 ROC 曲线分析,结果显示:EB-IgG、IgM 联合 EB-DNA 诊断鼻咽癌的 AUC 为 0.930,大于单一指标 EB-IgG 的 0.755、IgM 的 0.740 和 EB-DNA 的 0.750,差异均有统计学意义;提示联合检测 EB-IgG、IgM 和 EB-DNA 有助于提高鼻咽癌的诊断效能。出现上述结果的原因,考虑在于在早期鼻咽癌时,患者血液中即可产生 EB-IgG、IgM 和 EB-DNA,这为检测上述指标用于早期诊断鼻咽癌提供重要依据。Jiang<sup>[29]</sup>等研究表明,EB-IgG 和 IgM 的形成是针对 EB 病毒携带的抗原,鼻咽癌灶中 EB 病毒也可以进入外周循环中,故血液循环中可以检测 EB-IgG、IgM 和 EB-DNA。由此推测,联合检测 EB-IgG、IgM 和 EB-DNA 具有互补作用,可提高鼻咽癌的血液学诊断水平。此外,从本研究表 3 结果可知,EB-IgG、IgM 联合 EB-DNA 诊断鼻咽癌的敏感度为 97.00%,特异度为 96.00%,准确度为 96.50%,与 Li<sup>[30]</sup>等研究表明联合检测 EB-IgG、IgM 和 EB-DNA 对筛查和排除鼻咽癌均具有重要临床价值的这一观点相符,进一步提示了联合检测 EB-IgG、IgM 和 EB-DNA 对鼻咽癌的诊断价值。对此,在临床实践中,在疑似鼻咽癌的诊断中,尤其在初次活检阴性且 EB-IgG、IgM 和 EB-DNA 检测均为阳性时,有必要高度警惕鼻咽癌,更应进行多次活检,避免误诊和漏诊发生。值得注意的是,本研究中 EB-IgG、IgM 和 EB-DNA 的检测方法无需特殊设备,检测准确性和重复性均较好,实验条件相对较低,具有操作简便和经济的优点,尤其适用于鼻咽癌的筛查,在鼻咽癌高危人群中应用更有优势。

综上所述,EB-IgG、IgM 和 EB-DNA 均对鼻咽癌具有一定的临床诊断价值,联合检测有助于提高鼻咽癌的诊断效能,值得予以重视应用。当然,本研究也存在不足之处,如采取单中心研究,缺乏长期随访数据,未分析 EB-IgG、IgM 和 EB-DNA 在鼻咽癌治疗及随访期间的变化情况,有待日后扩大研究规模,深入分析 EB-IgG、IgM 和 EB-DNA 与鼻咽癌疗效及预后的关系,为进一步提高鼻咽癌的诊治水平提供依据。

#### 参考文献(References)

[1] Ng WT, Corry J, Langendijk JA, et al. Current management of stage IV nasopharyngeal carcinoma without distant metastasis [J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 85(7): 101995

[2] Bossi P, Chan AT, Licitra L, et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(4): 452-465

[3] Campion NJ, Ally M, Jank BJ, et al. The molecular march of primary and recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *Oncogene*, 2021, 40(10): 1757-1774

[4] Cheng C, Yang J, Li SW, et al. HDAC4 promotes nasopharyngeal carcinoma progression and serves as a therapeutic target [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(2): 137

[5] Zou Y, Yang R, Huang ML, et al. NOTCH2 negatively regulates metastasis and epithelial-Mesenchymal transition via TRAF6/AKT in nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 456

[6] Simon J, Schroeder L, Ingarfield K, et al. Epstein Barr virus and human papillomavirus serum antibodies define the viral status of nasopharyngeal carcinoma in a low endemic country[J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(2): 461-471

[7] Yu X, Li F, Cheng W, et al. Efficacy of Chemiluminescence Immunoassays on VCA-IgA and EBNA1-IgA Antibodies of Epstein-Barr Virus in Diagnosing Nasopharyngeal Carcinoma [J]. *J Cancer*, 2020, 11(24): 7176

[8] Zhang B, Miao T, Shen X, et al. EB virus-induced ATR activation accelerates nasopharyngeal carcinoma growth via M2-type macrophages polarization[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9): 742

[9] Tang Y, He X. Long non-coding RNAs in nasopharyngeal carcinoma: biological functions and clinical applications [J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(9): 3537-3550

[10] Aguayo F, Boccardo E, Corvalán A, et al. Interplay between Epstein-Barr virus infection and environmental xenobiotic exposure in cancer[J]. *Infect Agent Cancer*, 2021, 16(1): 1-15

[11] Liu W, Chen G, Gong X, et al. The diagnostic value of EBV-DNA and EBV-related antibodies detection for nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 1-13

[12] Wei J, Ye J, Luo Y, et al. EB virus promotes metastatic potential by boosting STIM1-dependent Ca<sup>2+</sup> signaling in nasopharyngeal carcinoma cells[J]. *Cancer Lett*, 2020, 478(25): 122-132

[13] Zheng S, Matskova L, Zhou X, et al. Downregulation of adipose triglyceride lipase by EB viral-encoded LMP2A links lipid accumulation to increased migration in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(12): 3234-3252

[14] Zhang B, Cui B, Du J, et al. ATR activated by EB virus facilitates chemotherapy resistance to cisplatin or 5-fluorouracil in human nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11(7): 573-585

[15] Lorusso F, Caleca MP, Bellavia C, et al. The EBV-DNA Can be Used as a Diagnostic and Follow-up Parameter of the Rhinopharyngeal Tumors in the Non-Endemic Population of the Western Sicily [J]. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2019, 71(3): 396-400

[16] Viet N H, Trung N Q, Dong L T, et al. Genetic variants in NKG2D axis and susceptibility to Epstein-Barr virus-induced nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021, 147(3): 713-723

[17] 高天生, 范小玲, 吴惠惠. 血浆 EBV-DNA 检测在鼻咽癌诊断和预后判断中的应用价值[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2021, 18(4): 169-172

[18] Bauer M, Jasinski-Bergner S, Mandelboim O, et al. Epstein-Barr Virus-Associated Malignancies and Immune Escape: The Role of the Tumor Microenvironment and Tumor Cell Evasion Strategies [J]. *Cancers*, 2021, 13(20): 5189

- formation associated with proximal stenosis [J]. *Neurosurgery*, 2013, 73(6): E1080-E1090
- [16] Meng H, Tutino VM, Xiang J, et al. High WSS or low WSS Complex interactions of hemodynamics with intracranial aneurysm initiation, growth, and rupture: toward a unifying hypothesis [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2014, 35(7): 1254-1262
- [17] Jha AN, Butler P, Lye RH, et al. Carotid ligation: what happens in the long term?[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1986, 49(8): 893-898
- [18] Gonzalez NR, Duckwiler G, Jahan R, et al. Challenges in the endovascular treatment of giant intracranial aneurysms [J]. *Neurosurgery*, 2006, 59(3): S113-S124
- [19] Howard G, Roubin GS, Jansen O, et al. Association between age and risk of stroke or death from carotid endarterectomy and carotid stenting: a meta-analysis of pooled patient data from four randomised trials[J]. *Lancet*, 2016, 387(10025): 1305-1311
- [20] Thomas DJ. Protected carotid artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients reflections from SAPHIRE [J]. *Stroke*, 2005, 36(4): 912-913
- [21] Powers WJ, Clarke WR, Grubb RL Jr, et al. Extracranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia: the Carotid Occlusion Surgery Study randomized trial [J]. *JAMA*, 2011, 306(18): 1983-1992
- [22] 杨海蕾, 陈晨, 屈秋民. 社区脑卒中高危人群颈动脉粥样硬化与缺血性脑卒中的关系 [J]. *西安交通大学学报 (医学版)*, 2019, 40(6): 916-921
- [23] 李修珍, 纪文军, 康慧斌, 等. 颅内外动脉夹层及夹层动脉瘤的发病机制研究进展[J]. *中国卒中杂志*, 2015, 10(11): 958-961
- [24] Ro A, Kageyama N. Pathomorphometry of ruptured intracranial vertebral arterial dissection: adventitial rupture, dilated lesion, intimal tear, and medial defect[J]. *J Neurosurg*, 2013, 119(1): 221-227
- [25] 朱辰路, 田伟伟, 孙阳阳, 等. 血管内栓塞治疗颅内夹层动脉瘤的疗效分析[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2022, 27(4): 295-297
- [26] 管超, 陈维亮. 磁共振弥散张量成像及动脉自旋标记成像在缺血性脑梗死诊断及分期中的应用价值[J]. *新乡医学院学报*, 2020, 37(7): 648-651
- [27] 余莹, 姜亚柯, 崔荣荣, 等. 颅内动脉支架内再狭窄的研究进展[J]. *中国卒中杂志*, 2021, 16(6): 619-624
- [28] 许丽华, 陈虹, 马婷, 等. 颈动脉支架置入血管成形术后低血压相关因素分析[J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30(15): 2112-2115
- [29] 录海斌, 刘新生, 李强敏, 等. 颈内动脉起始段狭窄的支架治疗[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2011, 14(12): 49-51
- [30] Ozaki Y, Garcia-Garcia HM, Shlofmitz E, et al. Second-Generation Drug-Eluting Resorbable Magnesium Scaffold: Review of the Clinical Evidence[J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2020, 21(1): 127-136
- [31] Wong KS, Wang Y, Leng X, et al. Early dual versus mono antiplatelet therapy for acute non-cardioembolic ischemic stroke or transient ischemic attack: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *Circulation*, 2013, 128(15): 1656-1666
- [32] 张亮, 宋英, 韩光, 等. TEG 检测对颅内动脉瘤破裂支架辅助栓塞术患者围术期抗凝药物应用的临床价值[J]. *山东医药*, 2020, 60(13): 65-67
- [33] Jia B, Zhang X, Ma N, et al. Comparison of Drug-Eluting Stent With Bare-Metal Stent in Patients With Symptomatic High-grade Intracranial Atherosclerotic Stenosis: A Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(2): 176-184

## (上接第 1715 页)

- [19] 黄嘉楠, 闵双凤. N3 鼻咽癌患者常规放疗同期化疗的疗效评价与预后因素分析[J]. *实用癌症杂志*, 2021, 36(9): 1554-1557
- [20] Guo J, Cui Z, Zheng Y, et al. Comparison of Epstein-Barr virus serological tools for the screening and risk assessment of nasopharyngeal carcinoma: a large population-based study [J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(4): 2185-2190
- [21] Song L, Song M, Camargo M C, et al. Identification of anti-Epstein-Barr virus (EBV) antibody signature in EBV-associated gastric carcinoma[J]. *Gastric Cancer*, 2021, 24(4): 858-867
- [22] 陈珊, 刘健, 姚艺雄. 鼻咽癌患者血清 EB 病毒抗体表达及诊断价值研究[J]. *海南医学*, 2020, 31(2): 175-177
- [23] Zhang W R, Du Y Y, Guo C Y, et al. Prognostic Value of Serum Epstein-Barr Virus Antibodies and Their Correlation with TNM Classification in Patients with Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma [J]. *Cancer Res Treat*, 2021, 53(4): 991-1003
- [24] Prasetyo A, Sadhana U, Paramita D K, et al. The Correlation between Risk Factors and Epstein-Barr Virus Serum Antibody with Histopathological Typing of Nasopharyngeal Carcinoma [J]. *Open Accé Maced J Med Sci*, 2022, 10(A): 1359-1367
- [25] 唐浩能, 李睿冉, 唐玲丽, 等. Rta-IgG 联合 VCA-IgA 和 EA-IgA EB 病毒抗体检测对湖南地区鼻咽癌的诊断价值研究[J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(23): 3396-3400
- [26] 翟斌. 鼻咽癌患者唾液、血清和外周血白细胞中 EB 病毒 DNA 的定量检测分析[J]. *临床检验杂志(电子版)*, 2019, 8(3): 65-66
- [27] Balfour Jr H H, Meirhaeghe M R, Stancari A L, et al. Declining Epstein-Barr Virus Antibody Prevalence in College Freshmen Strengthens the Rationale for a Prophylactic EBV Vaccine [J]. *Vaccines*, 2022, 10(9): 1399
- [28] 丁乃昕, 张楠, 黄生富, 等. 血浆 EB 病毒 DNA 与鼻咽癌预后关系的临床观察[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2021, 26(10): 885-890
- [29] Jiang C, Li L, Xiang Y Q, et al. Epstein-Barr Virus miRNA BART2-5p Promotes Metastasis of Nasopharyngeal Carcinoma by Suppressing RND3BART2-5p Promotes Metastasis of Nasopharyngeal Carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(10): 1957-1969
- [30] Li Z, Tsai M H, Shumilov A, et al. Epstein-Barr virus ncRNA from a nasopharyngeal carcinoma induces an inflammatory response that promotes virus production[J]. *Nature microbiol*, 2019, 4(12): 2475-2486