

男性健康的“沉默杀手”，前列腺癌和 EB 病毒有何关系？



近日，美国 82 岁的前总统拜登摊上大事，他被男性健康的“沉默杀手”前列腺癌(Prostate Cancer, PCa)盯上了。美国医学专家表示拜登所患的前列腺癌侵袭性极强，癌症已经严重扩散，前列腺癌 GS 评分高达 9 分(满分 10 分)，已经到了无法治愈的程度(图 1)。据相关报道，前列腺癌发病率在全球男性恶性肿瘤中排名第二，其中在欧美地区排第一位，在中国则第六位，2020 年全球前列腺癌患者约 1414259 人。随着人口老龄化加剧以及不良生活方式的普及，很多地方的前列腺癌发病率不仅出现明显上升趋势，且呈现年轻化态势，比如中国，据中国肿瘤登记中心发布的数据显示，2015-2022 年全国前列腺癌发病率每 10 万人从 10.2 上升到 18.6。



拜登所患的前列腺癌Gleason评分为满分10分的9分

图 1. 拜登患上侵袭性前列腺癌(来源南风窗)

据临床统计数据，前列腺癌发病极其隐匿且发展缓慢，几乎没有早期症状，通常需要 8-10 年时间里才出现临床表现，所以称之为“沉默杀手”，因此高风险人群比如 50 岁以上男性及时进行前列腺癌筛查并进行规范化治疗极其重要，早期前列腺癌 15 年生存率超过 95%。关于前列性癌的致病因素，除了年龄、家

族病史以及种族关系等普遍因素之外，目前持续感染**致癌病毒**这个因素也是一大热门研究，而最热门的致癌病毒非 **EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)**莫属，WHO 将其列为 1 类致癌物。现有研究表明前列腺癌组织存在高水平的 EB 病毒 DNA，其中 GS6-7 分患者中 33.3%检测到高水平病毒载量，而 GS8-9 分患者中 66.7%检测到高水平病毒载量，高水平病毒载量提示 EBV 和前列腺癌的发生存在某种关系(图 2)。

Table 6. EBV viral load in relation to GS in tumor tissue of patients with EBV-positive PCa.

Viral Load	Gleason Score		p
	Gleason 6–7	Gleason 8–9	
	n (%) n = 33	n (%) n = 24	
low	23 (69.7%)	8 (33.3%)	0.0083 *
high	10 (33.3%)	16 (66.7%)	

* Statistically significant; Pearson's chi-squared test.

图 2. 前列性癌患者组织中 EBV 病毒载量与 GS 评分的关系(来源文献 1)

EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)属于疱疹病毒科疱疹病毒 IV 型，是一种嗜人类淋巴细胞的疱疹病毒。据报道，EBV 感染了全世界约 95%的人口，并与一系列严重疾病有关，是第一个以上皮细胞(ECs)和 B 淋巴细胞为靶点的**致癌疱疹病毒**，包括鼻咽癌(NPC)、胃癌、前列腺癌(PCa)、结直肠癌和 B 细胞淋巴瘤等都与之有关。根据一份来自波兰的临床研究报告，该报告比较了 EBV 阳性患者和阴性患者的血清中 EBV 相关的抗体水平，结果显示 EBV 阳性的前列腺癌患者体内 EBV 衣壳抗原(EBVCA)和核抗原 1(EBNA1)的抗体水平更高(图 3)，尤其是前列腺癌晚期患者(GS 高分群体)检测到的 EBNA1 抗体水平更高；如果按照前列腺癌 T 分期来划分，EBV 阳性患者在 T2 期患者的抗体水平更高，主要是 EBVCA 和 EBNA1 的抗体(图 4)。

Table 4. Prevalence of EBVCA and EBNA1 antibodies in PCa patients according to GS.

	EBV-Positive				p	EBV-Negative				p
	Gleason 6	Gleason 7	Gleason 8	Gleason 9		Gleason 6	Gleason 7	Gleason 8	Gleason 9	
	n (%) n = 20	n (%) n = 13	n (%) n = 11	n (%) n = 13		n (%) n = 34	n (%) n = 16	n (%) n = 2	n (%) n = 6	
EBVCA IgA	12 (60.0)	10 (76.9)	10 (90.9)	12 (92.3)	0.1013	15 (44.1)	8 (50.0)	1 (50.0)	2 (33.3)	0.9140
EBVCA IgG	14 (70.0)	10 (76.9)	10 (90.9)	11 (84.6)	0.5332	20 (58.8)	10 (62.5)	0 (0.0)	4 (66.7)	0.3775
EBNA1 IgA	8 (40.0)	9 (69.2)	8 (72.7)	11 (84.6)	0.0499 *	13 (38.2)	7 (43.8)	0 (0.0)	4 (66.7)	0.3663
EBNA1 IgG	9 (45.0)	9 (69.2)	10 (90.9)	10 (76.9)	0.0506	13 (38.2)	7 (43.8)	1 (50.0)	2 (33.3)	0.9542

* Statistically significant; Pearson's chi-squared test.

图 3. 前列性癌患者体内 EBV 抗体水平与 GS 评分的关系(来源文献 1)

Table 5. Prevalence of EBVCA and EBNA1 antibodies in patients with PCa according to TNM classification (T feature).

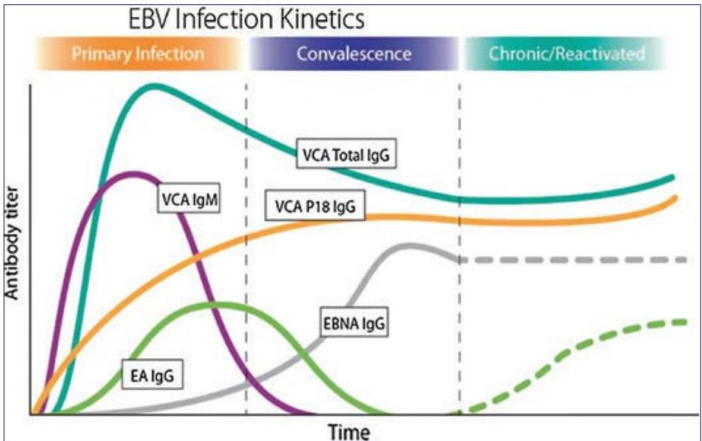
	EBV-Positive		<i>p</i>	EBV-Negative		<i>p</i>
	T1	T2		T1	T2	
	<i>n</i> (%) <i>n</i> = 21	<i>n</i> (%) <i>n</i> = 36		<i>n</i> (%) <i>n</i> = 33	<i>n</i> (%) <i>n</i> = 25	
EBVCA IgA	13 (61.9)	31 (86.1)	0.0356 *	14 (42.4)	12 (48.0)	0.6724
EBVCA IgG	14 (66.7)	31 (86.1)	0.0824	20 (60.6)	14 (56.0)	0.7243
EBNA1 IgA	9 (42.9)	27 (75.0)	0.0152 *	12 (36.4)	12 (48.0)	0.3729
EBNA1 IgG	10 (47.6)	28 (77.8)	0.0198 *	13 (39.4)	10 (40.0)	0.9627

* Statistically significant; Pearson's chi-squared test.

图 4. 前列腺癌患者体内 EBV 抗体水平与 T 分期的关系(来源文献 1)

值得注意的是，以上研究中没有检测到能表明 EBV 感染再激活后的抗体，可能意味着只有 EBV 潜伏感染期才在前列腺癌发生中起作用。此外，EBNA1 具有双重作用，它在 EBV 感染的潜伏期和裂解期均表达，说明它既参与了 EBV 维持潜伏状态，也参与了病毒再激活和裂解感染活动，推测 EBNA1 是前列腺癌的一个独立危险因素。

虽然现有很多研究表明 EBV 和前列腺癌的发生存在某种关系，但 EBV 在前列腺癌发展中的作用仍不清楚，目前关于 EBV 的实验室诊断包括 **EBV 特异性抗体检测**和 EBV 核酸载量检测等，其中前者可以同时检测患者血清中数种 EBV 特异性抗体，可以帮助判断原发性 EBV 感染、既往感染或既往 EBV 感染再激活等情况(图 5)。比如在 EBNA1 IgG 阴性的情况下，VCA IgM 和 VCA IgG 阳性表明是急性感染；而在 VCA IgM 阴性的情况下，VCA IgG 和 EBNA1 IgG 阳性则表明是既往感染。



Middelkoop JM. Epstein-Barr Virus-Specific Humoral Immune Responses in Health and Disease. Curr Top Microbiol Immunol. 2015;391:289-323.

图 5. EBV 不同抗体水平与感染阶段的关系

文章参考：南风窗、维润赛润资讯

文献 1：Can the Epstein-Barr Virus Play a Role in the Development of Prostate Cancer? [J].
Cancers, 2024, 16, 328.

 德国维润赛润 EBV 原料清单

病原体	产品名称	类别	应用	单位	货号
EB病毒 (EBV)	Epstein-Barr Virus (EBV) Capsid Antigen P18 EB病毒衣壳抗原P18	重组抗原	免疫测定	mg	BA1361VSR22
	Epstein-Barr Virus (EBV) Capsid Antigen P23 EB病毒衣壳抗原P23	重组抗原	免疫测定	mg	BA1361VSR21
	Epstein-Barr Virus (EBV) Early Antigen P138 EB病毒早期抗原P138	重组抗原	免疫测定	mg	BA1363VSR6
	Epstein-Barr Virus (EBV) Early Antigen P54 EB病毒早期抗原P54	重组抗原	免疫测定	mg	BA1363P54VS
	Epstein-Barr Virus (EBV) Nuclear Antigen EBNA1, P72 EB病毒核抗原EBNA1 P72	重组抗原	免疫测定	mg	BA1362VS