

成熟 T 和 NK 细胞淋巴瘤与 EB 病毒感染关系的探讨

周祥祯, 莫祥兰, 黄振录, 梁钦清

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院病理科

作者简介: 周祥祯 (1969 -), 男, 在职研究生毕业, 主管技师, 研究方向: 肿瘤病理。E-mail: zxz_gxmyy@163.com

[摘要] **目的** 探讨成熟 T 和 NK 细胞淋巴瘤与 EB 病毒感染的关系。**方法** 用原位杂交法检测 121 例成熟 T 和 NK 细胞淋巴瘤 EBER (EB 病毒编码的小 RNA) 表达情况, 统计不同类型成熟 T 和 NK 细胞淋巴瘤与 EB 病毒感染相关性。**结果** 121 例成熟 T 和 NK 细胞淋巴瘤 EBER 阳性率为 63.6% (77/121), 其中结外者 EBER 阳性表达率为 75.9% (60/79), 阳性细胞多为肿瘤细胞, 阳性细胞数 > 30%; 而结内者 EBER 阳性表达率为 40.5% (17/42), 阳性细胞多为母化的肿瘤细胞或反应性 B 淋巴细胞, 阳性细胞数 < 10%。结外成熟 T 和 NK 细胞淋巴瘤 EBER 表达率显著高于结内 ($P < 0.01$)。EBER 表达与组织学类型有关 ($P < 0.01$)。不同类型淋巴瘤 EBER 阳性表达率不同, 结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤 (ENKCL) 为 98.0% (48/49), EBER 阳性细胞数 > 30%; 血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤 (AITL) 为 77.8% (7/9), 阳性细胞数 < 10%, 阳性细胞多为反应性 B 细胞; 外周 T 细胞淋巴瘤非特殊型 (PT, NOS) 为 41.5% (17/41); 肠病相关性 T 细胞淋巴瘤 (EATL) 为 33.3% (2/6); 间变性大细胞淋巴瘤并 ALK 阳性 (ALCL, ALK+) 者为 18.2% (2/11)。**结论** 结外成熟 T 和 NK 细胞淋巴瘤发生与 EB 病毒感染密切相关, 而结内成熟 T 和 NK 细胞淋巴瘤 EB 病毒感染可能为继发感染。检测肿瘤组织 EBER 表达有助于成熟 T 和 NK 细胞淋巴瘤的诊断和治疗。

[关键词] 淋巴瘤; 原位杂交法; EB 病毒

[中图分类号] R 733.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2012)08-0745-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2012.08.17

Investigation on the correlation between mature T and nature killer cell lymphomas with EBV infection

ZHOU Xiang-zhen, MO Xiang-lan, HUANG Zhen-lu, et al. Department of Pathology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between mature T and nature killer (NK) cell lymphomas with EBV infection. **Methods** The expression of EBER was detected using in situ hybridization method in 121 cases of mature T and nature killer cell lymphomas. **Results** The expression of EBER was seen in 63.6% (77/121) of the cases. The EBER positive cells were tumor cells, and more than 30% of the tumor cells were EBER expression in extranodal mature T cell and NK cell lymphomas, while in nodal mature T cell and NK cell lymphomas, the EBER positive cells were less than 10%, the positive cells were large transform tumor cells or reactive B cells. The EBER expression rate of extranodal mature T cell and NK cell lymphomas (75.9%, 60/79) was higher than that of nodal mature T cell and NK cell lymphomas (40.5%, 17/42) ($P < 0.01$). The positive rate of EBER was correlated with histopathological subtypes and location of diseases ($P < 0.01$). 98.0% (48/49) of extranodal NK/T cell lymphoma (ENKCL) were EBV infection and the EBER positive cells were more than 30%, 77.8% (7/9) of angioimmunoblastic T cell lymphoma (AITL) were EBV infection, and the EBER expression cells were some of reactive B cells, the positive cells were less than 10%, while most of the tumor cells were negative to EBER. 41.5% (17/41) of peripheral T cell lymphoma non specificity (PT, NOS), 33.3% (2/6) enteropathy-associated T-cell lymphoma (EATL) and 18.2% (2/11) of anaplastic large cell lymphoma with ALK positive ALCL (ALK+) were EBV infection. **Conclusion** EBV maybe play an important role on the development of extranodal mature T and nature killer cell lymphomas. Detecting the expression profile of EBER in mature T and nature killer cell lymphomas may be helpful to their diagnosis and therapy.

[Key words] Mature T and nature killer cell lymphomas; In situ hybridization; EBER

成熟 T 和 NK 细胞淋巴瘤发病占非霍奇金淋巴瘤的 10% ~ 15% ,部分类型与 EB 病毒感染密切相关。EB 病毒是一种人类 DNA 疱疹病毒,在人群中感染率极高,绝大部分为隐性感染,约 1% 人类恶性肿瘤与 EB 病毒感染有关。广西是 EB 病毒相关性鼻咽癌的流行区,也是成熟 T 和 NK 细胞淋巴瘤高发区。本研究用原位杂交方法检测成熟 T 和 NK 细胞淋巴瘤 EBER (EB 病毒编码的小 RNA) 表达情况,探讨 EB 病毒感染与成熟 T 和 NK 细胞淋巴瘤发生的相关性。

1 资料与方法

1.1 病例来源 选自 2004-01 ~ 2011-12 在广西壮族自治区人民医院诊治的 121 例成熟 T 和 NK 细胞淋巴瘤临床病理资料和病理切片,参照 2008 年 WHO 淋巴瘤分类标准进行诊断和分型^[1]。每例根据诊断需要用免疫组织化学方法加做相应的免疫标志物检测和用 PCR 方法作 TCR 基因重排检测。有完整临床和病理资料的成熟 T 和 NK 细胞淋巴瘤 121 例,占同期非霍奇金淋巴瘤的 22% ;男性 78 例,女性 43 例;年龄 12 ~ 78 岁,中位年龄 46 岁, < 40 岁 53 例;发生部位:结外 79 例,淋巴结 42 例。组织学类型:结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤 (ENKCL) 49 例,外周 T 细胞淋巴瘤非特殊型 (PT,NOS) 41 例,间变性大细胞淋巴瘤 (ALCL) 并 ALK(+) 者 11 例,ALCL 并 ALK(-) 者 3 例,血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤 (AITL) 9 例,肠病相关性 T 细胞淋巴瘤 (EATL) 6 例,其他类型 2 例 (侵袭性 NK 细胞白血病 1 例,皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤 1 例)。标本均经 4% 中性甲醛固定,石蜡包埋。

1.2 试剂与方法 原位杂交法检测病变组织内 EBER 表达情况。所用试剂购自 EBER DIG oligo probes ISH kit (PanPath, Amsterdam, the Netherlands)。具体操作步骤参照试剂使用说明书。用已知 EB 病毒阳性鼻咽癌组织片作阳性对照,用 pH 7.4 的磷酸盐缓冲液 (PBS) 代替 EBER 探针作阴性对照。

1.3 结果判断 以细胞核内出现棕黄色颗粒者为阳性细胞,有阳性细胞者为阳性病例,无阳性细胞者为阴性病例。阳性病例统计阳性细胞占肿瘤细胞的百分比,并观察阳性细胞成分。

1.4 统计学方法 应用 SPSS11.0 统计软件包进行数据处理,计数资料率的比较和关联性分析采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结外和结内成熟 T 和 NK 细胞淋巴瘤中 EBER

的表达情况 121 例成熟 T 和 NK 细胞淋巴瘤 EBER 阳性 77 例,阴性 44 例,阳性率为 63.6%。其中,结外成熟 T 和 NK 细胞淋巴瘤 EBER 阳性率为 75.9% (60/79),结内为 40.5% (17/42),两者比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 14.911, P < 0.01$);两者淋巴瘤 EBER 阳性细胞类型及分布也不同,结外者 96.7% (58/60) 病例阳性细胞 > 30%,阳性细胞均为肿瘤细胞,呈弥漫性分布;而结内者 88.2% (15/17) 阳性细胞 < 10%,阳性细胞多为母化的肿瘤细胞或部分反应性 B 淋巴细胞。

2.2 不同类型成熟 T 和 NK 细胞淋巴瘤中 EBER 的表达情况 EBER 表达率与组织学类型有关 ($P < 0.01$), 98.0% (48/49) 的 ENKCL 表达 EBER,阳性细胞呈弥漫性分布,阳性细胞 > 30%;阴性的 1 例为坏死组织多、肿瘤细胞少的病例。77.8% (7/9) 的 AITL 表达 EBER, 85.7% (6/7) 阳性病例阳性细胞 < 10%,阳性细胞多为反应性 B 淋巴细胞,仅 1 例阳性细胞 > 30%,阳性细胞包括肿瘤细胞和反应性 B 细胞。41.5% (17/41) 的外周 T 细胞淋巴瘤非特殊型 (PT,NOS) 表达 EBER,发生于结内者阳性细胞 < 10%,阳性细胞多为母化的肿瘤细胞;发生于结外者阳性模式与 ENKCL 相似。33.3% (2/6) 的 EATL 表达 EBER,阳性细胞呈弥漫性分布;其他类型淋巴瘤 EBER 阳性的病例为侵袭性 NK 细胞白血病。见表 1。

表 1 不同类型成熟 T 和 NK 细胞淋巴瘤中 EBER 的表达情况

淋巴瘤类型	例数	阳性	阴性	阳性率 (%)
ENKCL	49	48	1	98.0
PT,NOS	41	17	24	41.5
ALCL,ALK(+)	11	2	9	18.2
ALCL,ALK(-)	3	0	3	0.0
AITL	9	7	2	77.8
EATL	6	2	4	33.3
其他	2	1	1	50.0
合计	121	77	44	63.6

注:ENKCL:结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤;PT,NOS:外周 T 细胞淋巴瘤,非特殊型;ALCL:间变性大细胞淋巴瘤;ALK:间变性淋巴瘤激酶;AITL:血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤;EATL:肠病相关性 T 细胞淋巴瘤

3 讨论

3.1 研究证实 EB 病毒与多种人类恶性肿瘤有关,如鼻咽癌和一些类型淋巴瘤等。几乎 100% 的鼻型 NK 细胞淋巴瘤合并有 EB 病毒感染^[2,3],其他类型

T 细胞淋巴瘤 EB 病毒感染率文献报道不一。Lee 等^[4]报道 20% 的 EATL 表达 EBER, Au 等^[5]报道 68% 的外周 T 细胞淋巴瘤非特殊型 (PT, NOS) 和 84% AITL 合并 EB 病毒感染。本研究结果显示, 成熟 T 和 NK 细胞淋巴瘤 EBER 阳性率为 63.6%, 98.0% 的 ENKCL、77.8% 的 AITL、41.5% 的 (PT, NOS) 及 33.3% 的 EATL 合并 EB 病毒感染, 与文献^[2-5]报道相近。

3.2 结外成熟 T 和 NK 细胞淋巴瘤 EB 病毒感染率 高于结内, 且表达模式也不同。结外者阳性细胞为肿瘤细胞, 大部分病例阳性细胞 >30%; 而结内者阳性细胞多为母化的肿瘤细胞或反应性 B 淋巴细胞, 阳性细胞 <10%。提示结外成熟 T 和 NK 细胞淋巴瘤发生与 EB 病毒感染密切相关, 而结内成熟 T 和 NK 细胞淋巴瘤 EB 病毒感染可能为继发感染。

3.3 ENKCL 和 AITL 的 EB 病毒感染率 均较高, 但它们的 EBER 表达模式不同。ENKCL 为肿瘤细胞表达, AITL 多为部分反应性 B 细胞表达。提示 EB 病毒在他们发生中的作用不同, EB 病毒可能在 ENKCL 发生中起关键作用, 而后者 EB 病毒可能属继发感染, 在肿瘤进展中可能起重要作用。

3.4 研究表明, 有相当一部分 (PT, NOS) 合并 EB 病毒感染^[5]。我们的研究发现, EB 病毒在 (PT, NOS) 的检出率为 41.5%, 结外者高于结内, 且表达模式各异。结内 EBER 阳性细胞常为母化的肿瘤细胞, 阳性细胞数 <10%; 而结外 EBER 阳性细胞为肿瘤细胞, 阳性细胞往往 >30%。提示 EB 病毒在结外 (PT, NOS) 的发生中可能起重要作用, 而结内 (PT, NOS) 的 EB 病毒感染可能为继发感染。

3.5 EATL 的 EB 病毒感染率 有地域差异, 在 ENKCL 流行区, EATL 的 EBER 检出率高于 ENKCL 低发区^[6,7]。本研究结果显示, 33.3% EATL 病例合并

EB 病毒感染, EBER 阳性细胞为肿瘤细胞, 呈弥漫性分布, 与 ENKCL 表达模式相似。阳性表达率与墨西哥和日本等国家报道相近^[6,7]。提示, 在 ENKCL 流行区, EB 病毒可能是 EATL 的病因。

总之, 成熟 T 和 NK 细胞淋巴瘤的发生和发展与 EB 病毒感染有关, 检测 EBER 表达有助于淋巴瘤的诊断和治疗。

参考文献

- 1 Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues [M]. 4 th Edition, Lyon, France: IARC Press, 2008: 269 - 317.
- 2 刘卫平, 李甘地, 刘永惠, 等. 鼻 NK/T 细胞淋巴瘤 - 15 年研究报道 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2000, 16 (2): 89 - 92.
- 3 张淑红, 周小鸽, 张彦宁, 等. T 和 NK 细胞淋巴瘤 152 例病理学特点及类型构成分析 [J]. 诊断病理学杂志, 2006, 13 (3): 190 - 193.
- 4 Lee MY, Tsou MH, Tan TD, et al. Clinicopathological analysis of T-cell lymphoma in Taiwan according to WHO classification: high incidence of enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma [J]. Eur J Haematol, 2005, 75 (3): 221 - 226.
- 5 Au WY, Ma SY, CHim CS, et al. Clinicopathologic features and treatment outcome of mature T-cell and natural killer-cell lymphomas diagnosed according to the World Health Organization classification scheme: a single center experience of 10 years [J]. Ann Oncol, 2005, 16 (2): 206 - 214.
- 6 Quintanilla-Martínez L, Lome-Maldonado C, Ott G, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the intestine: high prevalence of Epstein-Barr virus in Mexican lymphomas as compared with European cases [J]. Blood, 1997, 89 (2): 644 - 651.
- 7 Katoh A, Ohshima K, Kanda M, et al. Gastrointestinal T cell lymphoma: predominant cytotoxic phenotypes, including alpha/beta, gamma/delta T cell and natural killer cells [J]. Leuk Lymphoma, 2000, 39 (1 - 2): 97 - 111.

[收稿日期 2012-04-13] [本文编辑 刘京虹 韦颖]

作者书写统计学符号须知

本刊已执行国家标准 GB3358-82《统计学名词及符号》的有关规定, 请作者书写统计学符号时注意以下规格: 1. 样本的算术平均数用英文小写 $\bar{x}$ 表示, 不用大写 $\bar{X}$ 表示, 也不用 $Mean$ 或 M (中位数仍用 M); 2. 标准差用英文小写 s , 不用 SD ; 3. 标准误用英文小写 $s\bar{x}$, 不用 SE , 也不用 SEM ; 4. t 检验用英文小写 t ; 5. F 检验用英文大写 F ; 6. 卡方检验用希腊文小写 χ^2 ; 7. 相关系数用英文小写 r ; 8. 自由度用希腊文小写 ν (钮); 9. 样本数用英文小写 n ; 10. 概率用英文大写 P ; 11. 以上符号 $\bar{x}$ 、 s 、 $s\bar{x}$ 、 t 、 F 、 χ^2 、 r 、 ν 、 n 、 P 均用斜体。望作者注意。

• 本刊编辑部 •