

# ABO 血型与鼻咽癌发生发展及预后的相关性分析

熊海玉, 邓红玉, 钟沁安, 谢静, 欧阳淑娟

湖南省肿瘤医院, 湖南 长沙 410013

**摘要:** **目的** 探讨 ABO 血型在鼻咽癌发生发展和预后中的意义。 **方法** 将 2013 年 6—12 月于湖南省肿瘤医院初次就诊的 188 例鼻咽癌患者纳入研究, 收集患者治疗前血样进行 ABO 血型以及 EBV-DNA 检测。对患者随访 5 年以上, 采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析, Log-rank 检验比较总生存率的差异。 **结果** 不同血型的患者性别、年龄、吸烟史、饮酒史、TNM 分期、T 分期、N 分期、M 分期、EBV-DNA 水平、化疗情况均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); ABO 血型在鼻咽癌患者与正常人群之间的分布差异无统计学意义 ( $P = 0.352$ ); ABO 血型与鼻咽癌分期、远处转移及 EBV-DNA 水平无相关性 ( $P > 0.05$ ), 不同血型患者的总生存率差异也无统计学意义 ( $P = 0.215$ ); 此外, A 型与非 A 型、B 型与非 B 型、O 型与非 O 型患者的总生存率差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。非 AB 型患者总生存率明显高于 AB 型患者 ( $P = 0.038$ )。EBV-DNA  $< 4.0 \times 10^2$  copies/ml 或 EBV-DNA  $\geq 4.0 \times 10^2$  copies/ml 时, 不同血型患者的总生存率均无明显差异 ( $P > 0.05$ )。 **结论** ABO 血型与鼻咽癌的发生发展及预后无相关性, ABO 血型与 EB 病毒感染未见明显相关性。

**关键词:** 鼻咽癌; ABO 血型; EBV-DNA; 总生存率; 预后

中图分类号: R739.6 文献标识码: A 文章编号: 1006-3110(2021)11-1303-04 DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2021.11.006

## Correlation of ABO blood group with the occurrence, development and prognosis of nasopharyngeal carcinoma

XIONG Hai-yu, DENG Hong-yu, ZHONG Qin-an, XIE Jing, OUYANG Shu-juan

Hunan Cancer Hospital, Changsha, Hunan 410013, China

Corresponding author: OUYANG Shu-juan, E-mail: ouyanghn@126.com

**Abstract:** **Objective** To explore the significance of ABO blood group in the incidence, development and prognosis of nasopharyngeal carcinoma (NPC). **Methods** One hundred and eighty-eight patients who were newly diagnosed as NPC in Hunan Cancer Hospital from June to December 2013 were enrolled in this study. Blood samples of the patients before treatment were collected for ABO blood group and EBV-DNA testing. All the patients were followed up for more than five years. Kaplan-Meier method was used to draw the survival curve, and Log-rank test was employed to compare the differences in the overall survival (OS) rates. **Results** There were no statistically significant differences in gender, age, smoking history, drinking history, TNM stage, T stage, N stage, M stage, EBV-DNA level and chemoradiotherapy status of patients with different blood groups (all  $P > 0.05$ ). No statistically significant difference was found in the distribution of ABO blood type between NPC group and the control group ( $P = 0.352$ ). ABO blood group was not correlated with TNM stage, distant metastasis and EBV-DNA level ( $P > 0.05$ ). No statistically significant difference was observed in the OS rates among patients with different blood groups ( $P = 0.215$ ). In addition, there was no statistically significant difference in the OS rates between type A and non-type A groups, between type B and non-type B groups as well as between type O and non-type O groups (all  $P > 0.05$ ). The OS rate was significantly higher in non-AB group than in AB group ( $P = 0.038$ ). When the level of serum EBV-DNA was  $< 4.0 \times 10^2$  (copies/ml) or  $\geq 4.0 \times 10^2$  (copies/ml), no significant difference was discovered in the OS rates among patients with different blood groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** ABO blood group has no correlation with the occurrence, development and prognosis of NPC, and also has no significant association with Epstein-Barr virus infection.

**Keywords:** nasopharyngeal carcinoma; ABO blood group; EBV-DNA; overall survival rate; prognosis

基金项目: 湖南省卫生健康委员会科研计划课题 (20201612);

湖南省卫生健康委员会科研计划课题 (B2019100)

作者简介: 熊海玉 (1987-), 女, 硕士, 主管技师, 研究方向: 恶性肿瘤微环境。

通信作者: 欧阳淑娟, E-mail: ouyanghn@126.com。

鼻咽癌是我国南方地区发病率较高的恶性肿瘤之一, 其发生发展与 EB 病毒感染、吸烟、生活习惯以及家族史密切相关, 并且具有地理和人种差异<sup>[1]</sup>。ABO 血型系统是 1900 年 Karl Landsteiner 发现和确定的人类第一个血型系统, 也是最具有临床意义的血型系统。

研究表明,ABO 血型除了在输血治疗中发挥重要作用外,还与冠心病<sup>[2]</sup>、静脉血栓栓塞<sup>[3]</sup>、肿瘤<sup>[4]</sup>等多种疾病相关。早在 1953 年,El Jellas 等<sup>[5]</sup>就提出 ABO 血型与胃癌相关,A 型血人群罹患胃癌的风险高于 O 型血人群。此后,ABO 血型与胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、肺癌、大肠癌<sup>[6-10]</sup>等肿瘤发生发展的相关性不断被报道。迄今为止,ABO 血型与鼻咽癌发生发展的相关性的研究结论尚不统一。虽然已证实 EB 病毒与鼻咽癌的预后密切相关,但 ABO 血型不同的患者预后是否与 EB 病毒感染相关尚不清楚。因此,本研究旨在探究 ABO 血型与鼻咽癌的发生发展及预后的相关性,并进一步分析 EB 病毒感染对不同 ABO 血型患者预后的影响。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 将 2013 年 6—12 月于湖南省肿瘤医院就诊的 188 例鼻咽癌患者纳入研究,所有的患者均为初次就诊的汉族,经病理学诊断为原发性鼻咽癌,排除合并其他恶性肿瘤或其他器官功能衰竭的可能。

1.2 ABO 血型鉴定以及 EBV-DNA 检测 收集 188 例患者的血样进行 ABO 血型鉴定以及 EBV-DNA 检测。ABO 血型鉴定采用美国戴安娜 DianaGel 血型检测卡以及配套的离心机进行检测,血浆 EBV-DNA 采用圣湘生物的 EB 病毒核酸定量检测试剂盒进行检测,检测下限为 EBV-DNA $<4.0\times 10^2$ copies/ml。

1.3 病历资料 查阅病历,收集患者的性别、年龄、吸烟史、饮酒史、TNM 分期、T 分期、N 分期、M 分期及放疗化疗情况等资料。

1.4 随访 以电话和查阅病历的方式对患者进行随

访,对于无法联系的患者,则由专人去派出所查。随访起始时间为入院时间,随访截止时间为 2018 年 12 月或者患者的死亡时间或失访时间。中位随访时间为 63 个月,失访例数为 1 例。患者的总生存期是指从患者入院到死亡或随访截止的时间。

1.5 统计学分析 应用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,计数资料采用百分比表示,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验,生存曲线的绘制采用 Kaplan-Meier 法,不同组间生存时间的比较采用 Log-rank 法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 临床特征比较 188 例患者中 A 型、B 型、O 型、AB 型分别为 59 例(31.4%)、44 例(23.4%)、66 例(35.1%)和 19 例(10.1%),其中男性为 135 例(71.8%),女性为 53 例(28.2%);年龄为 16~75 岁,中位年龄为 45.5 岁, $\leq 50$ 岁的为 110 人(58.5%), $> 50$ 岁的为 78 人(41.5%);吸烟人数为 105 人(55.9%),不吸烟的为 83 人(44.1%);饮酒人数为 64 人(34.0%),不饮酒的为 124 人(66.0%);拒绝放疗的有 12 人(6.4%),接受常规放疗的有 55 人(29.3%),接受三维调强放疗的有 121 人(64.4%);没有接受化疗的共有 9 人(4.8%),其余 179 人(95.2%)均接受化疗。经 $\chi^2$ 检验发现 A、B、O、AB 以及非 AB 患者间的性别、年龄、吸烟史、饮酒史、放疗化疗情况差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

表 1 不同血型患者的临床病理参数比较( $n, \%$ )

临床病理参数	A 型( $n=59$ )	B 型( $n=44$ )	O 型( $n=66$ )	AB 型( $n=19$ )	非 AB 型( $n=169$ )	$\chi^2$ 值	$P$ 值
性别							
男	42(71.2)	35(79.5)	45(68.2)	13(68.4)	122(71.8)	1.848	0.764
女	17(28.8)	9(20.5)	21(31.8)	6(31.6)	48(28.2)		
年龄(岁)							
$\leq 50$	29(49.2)	28(63.6)	44(66.7)	9(47.4)	101(59.8)	5.466	0.243
$> 50$	30(50.8)	16(36.4)	22(33.3)	10(52.6)	68(40.2)		
吸烟史							
有	36(61.0)	27(61.4)	35(53.0)	7(36.8)	98(58.0)	4.366	0.359
无	23(39.0)	17(38.6)	31(47.0)	12(63.2)	71(42.0)		
饮酒史							
有	19(32.2)	22(50.0)	18(27.3)	5(26.3)	59(34.9)	6.921	0.140
无	40(67.8)	22(50.0)	48(72.7)	14(73.7)	110(65.1)		
放疗							
无	2(3.4)	3(6.8)	4(6.1)	3(15.8)	9(5.3)	4.773	0.777
常规放疗	16(27.1)	14(31.8)	19(28.8)	6(31.6)	49(29.0)		
调强放疗	41(69.5)	27(61.4)	43(65.2)	10(52.6)	111(65.7)		
化疗							
无	3(5.1)	3(6.8)	2(3)	1(5.3)	8(4.7)	1.308	0.860
有	56(94.9)	41(93.2)	64(97)	18(94.7)	161(95.3)		

2.2 鼻咽癌患者 ABO 血型与正常人群血型分布比较

本研究选取的 188 例鼻咽癌患者均为汉族,故选用龙

友国等<sup>[11]</sup>报道的中国汉族 ABO 血型分布资料作为对照。结果显示,鼻咽癌患者与正常人群之间的血型分布差异无统计学意义( $\chi^2=3.267, P=0.352$ ),见表 2。

表 2 鼻咽癌患者与正常人群的血型分布比较(n,%)

血型	鼻咽癌组	正常人群
A	59(31.4)	140 941(28.4)
B	44(23.4)	145 608(29.3)
O	66(35.1)	164 821(33.2)
AB	19(10.1)	45 077(9.1)
总计	188(100.0)	496 447(100.0)

2.3 ABO 血型与鼻咽癌分期、远处转移及 EBV-DNA 水平的相关性分析 ABO 血型与鼻咽癌分期( $\chi^2=3.535, P=0.966$ )、远处转移( $\chi^2=0.984, P=0.388$ )及 EBV-DNA 水平( $\chi^2=1.806, P=0.609$ )均无相关性,见表 3~表 5。

表 3 鼻咽癌不同分期患者之间的血型分布比较(n,%)

血型	I 期	II 期	III 期	IV 期
A	2(3.4)	2(3.4)	27(45.8)	28(47.5)
B	0(0.0)	1(2.3)	23(3.4)	20(3.4)
O	1(1.5)	2(3.0)	28(42.5)	35(53.0)
AB	0(0.0)	0(0.0)	8(42.1)	11(57.9)
合计	3(1.6)	5(2.7)	86(45.7)	94(50.0)

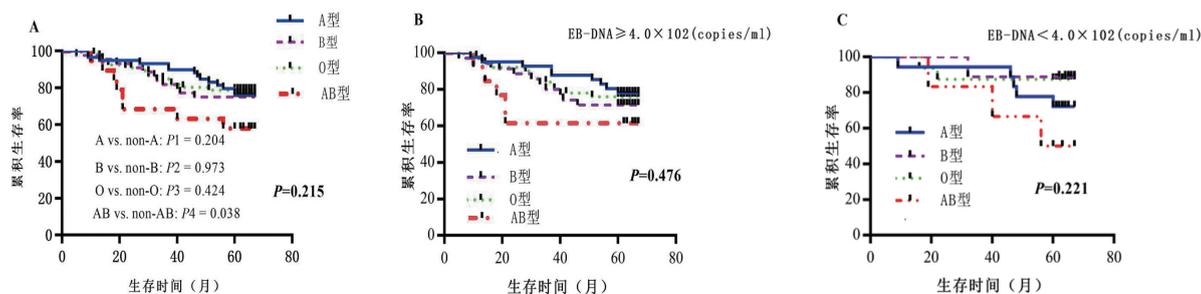


图 1 不同血型患者的总生存曲线比较

2.5 EB 病毒感染的不同血型患者的总生存率 188 例患者分成血浆 EBV-DNA  $< 4.0 \times 10^2$  copies/ml 组与 EBV-DNA  $\geq 4.0 \times 10^2$  copies/ml 组,血浆 EBV-DNA  $\geq 4.0 \times 10^2$  copies/ml 的患者有 139 例,占 73.9%,血浆 EBV-DNA  $< 4.0 \times 10^2$  copies/ml 的患者有 49 例,占 26.1%。两组中的不同血型患者的总生存率差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见图 1B、图 1C。

### 3 讨论

ABO 血型基因位于 9 号染色体长臂 34(9q34)位置上,其编码的特异糖基转移酶,可催化核苷酸供体糖转移至 H 抗原形成 ABO 血型抗原<sup>[12]</sup>。ABO 血型是一种潜在的癌症易感性、疾病侵袭性和进展性的遗传标志物,它不仅表达于红细胞表面,还表达于上皮细胞和内皮细胞表面。通过研究肿瘤患者与正常人群的血型

表 4 有无远处转移鼻咽癌患者间的血型分布比较(n,%)

血型	M0	M1
A	54(91.5)	5(8.5)
B	40(90.9)	4(9.1)
O	59(89.4)	7(10.6)
AB	17(89.5)	2(10.5)
合计	170(90.4)	18(9.6)

表 5 不同水平 EBV-DNA 的鼻咽癌患者间血型分布的比较(n,%)

血型	EBV-DNA $< 4.0 \times 10^2$ (copies/ml)	EBV-DNA $\geq 4.0 \times 10^2$ (copies/ml)
A	18(30.5)	41(69.5)
B	9(20.5)	35(79.5)
O	16(24.2)	50(75.8)
AB	6(31.6)	13(68.4)
合计	49(26.1)	139(73.9)

2.4 不同血型鼻咽癌患者总生存期的比较 A 型血患者的生存时间为(60.49 $\pm$ 1.89)个月,B 型血患者为(57.50 $\pm$ 2.64)个月,O 型血患者为(58.60 $\pm$ 2.10)个月,AB 型血患者为(49.26 $\pm$ 5.23)个月。排除其他临床病理特征的影响后,A、B、O、AB 型患者的总生存率差异无统计学意义( $P=0.215$ )。A 型与非 A 型、B 型与非 B 型、O 型与非 O 型相比,总生存率差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),而非 AB 型患者总生存率明显高于 AB 型患者( $P=0.038$ ),见图 1A。

分布的差异,可以进一步窥探肿瘤的遗传倾向,有助于其发病机制的阐明。目前有关于 ABO 参与肿瘤发生发展的可能机制主要有通过糖基转移酶参与细胞间黏附、细胞膜信号传导及宿主免疫应答等过程影响肿瘤细胞增殖、浸润及转移;通过引起宿主炎症反应水平改变,促进肿瘤的进展和扩散;也可能通过改变细胞间和细胞与细胞外基质间的相互作用以及通过影响肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、可溶性细胞间黏附分子(soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)、E-选择素和 P-选择素的表达从而促进肿瘤发展<sup>[13]</sup>。

诸多研究已证实,ABO 血型与多种肿瘤密切相关。然而 ABO 血型与鼻咽癌的相关性研究迄今为止结论尚不一致。早在 1964 年 Seow 等<sup>[14]</sup>就发现新加坡和香港的中国人人群中鼻咽癌患者和正常对照相比,ABO 血型频率无明显差异。1974 年 Hawkins 等<sup>[15]</sup>发

现鼻咽癌与健康献血员及非鼻咽癌患者相比, ABO 血型无论在基因型还是表型上都无显著差异。Lin 等<sup>[16]</sup>在 2018 年也同样得出 ABO 血型与鼻咽癌的发生无关的结论。而 1970 年 Clifford<sup>[17]</sup>通过对比 233 例肯尼亚鼻咽癌患者和健康对照人群的 ABO 血型,发现鼻咽癌患者中的 A 型血的比例明显低于对照。Turkoz 等<sup>[18]</sup>在对土耳其人的研究中发现, A 型血为鼻咽癌的危险因素,而 O 型血则为保护因素。Sheng 等<sup>[19]</sup>通过对比 1 538 例鼻咽癌患者与 1 260 例非肿瘤患者的血型发现, A 型与 AB 型血的人患鼻咽癌的概率明显高些。2013 年 Ouyang 等<sup>[20]</sup>的研究也表明 ABO 血型与鼻咽癌的预后相关,非 A 型血的患者的总体生存率和无病生存率要高于 A 型血患者。本研究选取的鼻咽癌患者全部是籍贯为湖南的汉族,得出的结论为 ABO 血型与鼻咽癌的发生发展及预后没有相关性,导致研究结论不一致的原因,可能与鼻咽癌的地域性和人群差异等因素有关。另外,鼻咽癌的生存率较高,随访时间短有可能比较不出差异。

Zhang 等<sup>[21]</sup>在研究 ABO 血型与 EB 病毒感染对未转移的鼻咽癌患者预后的影响时发现, ABO 血型与鼻咽癌患者的预后无关,但 VcA-IgA 高水平的 II 期以及淋巴计数高的 III 期的 A 型男性患者有更好的预后。2016 年 Peng 等<sup>[22]</sup>发现, ABO 血型对调强放疗的鼻咽癌患者的预后价值不大,同时 ABO 血型与血浆中的 EBV-DNA 含量无明显相关性,这与本研究的结论一致,同时本研究还发现 EBV-DNA 无论是高水平还是低水平,四种血型患者之间的总体生存率均无显著差异。

本研究通过对 188 例鼻咽癌患者进行分析发现:鼻咽癌患者的 ABO 血型的分布与正常汉族对照无明显差异,且 ABO 血型与鼻咽癌患者的 TNM 分期、远处转移、EBV-DNA 水平以及预后均无显著相关性,无论患者是否感染 EB 病毒,不同血型患者的预后没有明显差异。值得说明的是本研究虽发现非 AB 型患者总生存率明显高于 AB 型患者,但由于 AB 型患者例数过少,尚不能确定这一结论,后续仍需大样本的研究来证实。

本研究尚存在许多不足之处:①本研究以我国汉族人群的 ABO 血型分布为对照,而鼻咽癌患者皆为湖南的汉族,可能会由于湖南省的健康汉族人群 ABO 血型分布与我国的健康汉族人群的 ABO 血型分布有差异而对结果造成影响;②本研究的标本量尚不足,仍需多中心、大样本的研究。

## 参考文献

- [1] Ren ZF, Liu WS, Qin HD, et al. Effect of family history of cancers and environmental factors on risk of nasopharyngeal carcinoma in Guangdong, China[J]. *Cancer Epidemiol*, 2010, 34(4):419-424.
- [2] Langari SH, Bahari A, Asadian L, et al. Coronary heart disease and ABO blood group in diabetic women: a case-control study[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):7441.
- [3] Ibrahim -Kosta M, Bailly P, Silvy M, et al. ABO blood group, glycosyltransferase activity and risk of venous thromboembolism[J]. *Thromb Res*, 2020, 193:31-35.
- [4] Gitas G, Proppe L, Alkatout I, et al. Is ABO blood group a risk or prognostic factor for patients with endometrioid endometrial cancer? A retrospective analysis in Germany[J]. *Blood Transfus*, 2020, 18(6):465-470.
- [5] El Jellak, Hoem D, Hagen KG, et al. Associations between ABO blood groups and pancreatic ductal adenocarcinoma: influence on resection status and survival[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(7):1531-1540.
- [6] Ayoub MS, Faryal S, Badar J, et al. Association of ABO and Rh blood groups with breast cancer[J]. *Saudi J Biol Sci*, 2017, 24(7):1609-1613.
- [7] Céline MS, Andreas S, Henriette K, et al. ABO blood groups as a prognostic factor for recurrence in ovarian and vulvar cancer[J]. *PLoS One*, 2018, 13(3):e0195213.
- [8] Koichi F, Tetsuo T, Noriyasu U, et al. The ABO blood group is an independent prognostic factor in patients with resected non-small cell lung cancer[J]. *J Epidemiol*, 2015, 25(2):110-116.
- [9] Cao X, Wen ZS, Sun YJ, et al. Prognostic value of ABO blood group in patients with surgically resected colon cancer[J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(1):174-180.
- [10] 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.
- [11] 龙友国, 黄文强, 余跃生, 等. 中国 56 个民族 ABO 血型分布 [J]. *国外医学 医学地理分册*, 2010, 31(1):22-25.
- [12] de Mattos LC. Structural diversity and biological importance of ABO, H, Lewis and secretor histo-blood group carbohydrates[J]. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2016, 38(4):331-340.
- [13] Franchini M, Liubruno GM, Lippi G. The prognostic value of ABO blood group in cancer patients[J]. *Blood Transfus*, 2016, 14:434-440.
- [14] Seow LJ, Kwa SB, Teoh CK. A preliminary survey of ABO blood group frequency in nasopharyngeal carcinoma in Chinese patients [J]. *Singapore Med J*, 1964, 4:93-95.
- [15] Hawkins BR, Simons MJ, Goh EH, et al. Immunogenetic aspects of nasopharyngeal carcinoma. II. Analysis of ABO, rhesus and MNNS red cell systems[J]. *Int J Cancer*, 1974, 13(1):116-121.
- [16] Lin K, Qiu F, Chen S, et al. Lack of association between the distribution of ABO blood groups and nasopharyngeal carcinoma in a population of Southern China[J]. *J Cancer Res Ther*, 2018, 14(4):785-788.
- [17] Clifford P. A review on the epidemiology of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Int J Cancer*, 1970, 5(3):287-309.
- [18] Turkoz FP, Celenkolu G, Dogu GG, et al. Risk factors of nasopharyngeal carcinoma in Turkey - an epidemiological survey of the Anatolian Society of Medical Oncology[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011, 12(11):3017-3021.
- [19] Sheng LM, Sun XJ, Zhang LZ, et al. ABO blood group and nasopharyngeal carcinoma risk in a population of Southeast China[J]. *Int J Cancer*, 2013, 133(4):893-897.
- [20] Ouyang PY, Su Z, Mao YP, et al. Prognostic value of ABO blood group in Southern Chinese patients with established nasopharyngeal carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(9):2462-2466.
- [21] Zhang YX, Kang SY, Chen G, et al. ABO blood group, Epstein-Barr virus infection and prognosis of patients with non - metastatic nasopharyngeal carcinoma [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(17):7459-7465.
- [22] Peng H, Chen L, Li WF, et al. Prognostic correlations between ABO blood group and pre-treatment plasma Epstein-Barr virus DNA in patients with nasopharyngeal carcinoma receiving intensity-modulated radiotherapy[J]. *PLoS One*, 2016, 11(11):e0166194.