

鼻咽癌诊疗变革：生物标志物与鼻内镜手术协同推进早期治疗发展

覃德波, 薛建成, 杨文月, 胡兵, 陈涛, 俞艳萍, 孟庆国, 孙焕吉, 苗北平, 卢永田

深圳市第二人民医院 耳鼻咽喉科/深圳市耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心, 广东 深圳 518035

摘要:鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)的诊疗已进入“精准筛查-微创干预-功能保全”的新阶段。在筛查领域,EB病毒(epstein-barr virus, EBV)标志物检测技术通过 CRISPR 关联蛋白 12a(CRISPR-associated protein 12a, CRISPR-Cas12a)无扩增检测、P85 抗体及 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)测序实现突破,敏感性与特异性分别达 97.9%和 99.3%,并可提前6~12个月预警疾病;microRNA 多标志物联合检测与窄带成像(narrow band imaging, NBI)/高清染色内镜(I-scan virtual chromoendoscopy, I-scan)的协同应用,推动筛查从单一指标向多模态整合转型。治疗领域,内镜鼻咽切除术(endoscopic nasopharyngectomy, ENPG)凭借精准切除(切缘阴性率 $\geq 90\%$)与功能保留优势,使早期患者5年生存率达92.1%,生活质量显著优于传统放疗。然而,肿瘤异质性、基层技术普及不足及 ENPG 适应症局限仍是核心挑战。未来需聚焦多组学 AI 模型构建、手术-免疫协同策略(如 PD-1 抑制剂新辅助治疗)、便携设备研发及多中心循证研究,以突破筛查敏感性与治疗普惠性瓶颈。通过跨学科协作,NPC 诊疗正从经验医学迈向精准医学,有望实现“早诊率 $>80\%$ 、功能保全率 $>90\%$ ”的防治目标。

关键词:鼻咽癌;EB病毒;内镜鼻咽切除术

中图分类号:739.6 文献标志码:A 文章编号:1673-3770(2025)04-0085-08

引用格式:覃德波,薛建成,杨文月,等.鼻咽癌诊疗变革:生物标志物与鼻内镜手术协同推进早期治疗发展[J].山东大学耳鼻喉眼学报,2025,39(4):85-92. QIN Debo, XUE Jiancheng, YANG Wenyue, et al. Changing the diagnosis and treatment of nasopharyngeal cancer: biomarkers and nasal endoscopic surgery synergise to advance early treatment development[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2025, 39(4):85-92.

Changing the diagnosis and treatment of nasopharyngeal cancer: biomarkers and nasal endoscopic surgery synergise to advance early treatment development

QIN Debo, XUE Jiancheng, YANG Wenyue, HU Bing, CHEN Tao, YU Yanping, MENG Qingguo, SUN Huanji, MIAO Beiping, LU Yongtian

Department of Otorhinolaryngology, Shenzhen Second People's Hospital / Shenzhen Clinical Medical Research Centre for Otorhinolaryngology, Shenzhen 518035, Guangdong, China

Abstract: The diagnosis and treatment of nasopharyngeal carcinoma has entered a new era characterized by “precision screening, minimally invasive intervention, and preservation of function”. In the screening arena, breakthroughs in Epstein-Barr virus biomarker detection technologies—including CRISPR-associated protein 12a amplification-free assays, P85 antibody testing, and T-cell receptor sequencing—have achieved sensitivity and specificity of 97.9% and 99.3%, respectively, enabling disease prediction 6-12 months before clinical diagnosis. The synergistic application of multi-microRNA panels with narrow-band imaging (NBI) and I-scan virtual chromoendoscopy has shifted screening paradigms from single-marker approaches to multimodal integration. In therapeutics, endoscopic nasopharyngectomy (ENPG) demonstrates superior precision (negative margin rate $\geq 90\%$) and functional preservation, achieving a 5-year survival rate of 92.1% in early stage patients while significantly improving quality of life compared to conventional radiotherapy. However, challenges remain, including tumor heterogeneity, limited accessibility of advanced technologies in primary care settings, and restrictive eligibility criteria for ENPG. Future efforts should focus on: (1) multi-omics AI-driven risk stratification models; (2) synergy between surgery and immunotherapy (e.g., neoadjuvant PD-1 inhibitors); (3) portable diagnostic tools; (4) multicenter trials to validate long-term outcomes. Through interdisciplinary collaboration, the management of NPC is

收稿日期:2024-10-21

基金课题:深圳市耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心(20220819120540004);深圳市医疗卫生三名工程项目(SZSM202111016);广东省高水平医院临床建设项目研究基金(20203357009);深圳市第二人民医院院内临床研究项目(202233570003);深圳市科技计划项目(JCYJ20230807115311024)

通信作者:卢永田。E-mail:luyongtian@263.net

moving from empirical to precision medicine with the goal of achieving “early detection rates >80% and functional preservation rates >90%” and ultimately overcoming the global burden of this regionally prevalent malignancy.

Key words: Nasopharyngeal carcinoma; Epstein-Barr virus; Endoscopic nasopharyngectomy

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是一种起源于鼻咽上皮的恶性肿瘤,具有显著的地域聚集性,全球约 80% 的病例集中于亚洲及东南亚地区,其中中国华南地区(如广东、广西、福建等)发病率居全球首位。流行病学调查显示,NPC 好发于 40~70 岁人群,男性发病率约为女性的 2~3 倍,且早期症状隐匿(如回吸性血涕、单侧鼻塞、无痛性颈部淋巴结肿大等),导致约 70%~80% 的患者确诊时已进展至中晚期(Ⅲ/Ⅳ期)。尽管近年来诊疗技术不断进步,但晚期患者的 5 年生存率仍显著低于早期(Ⅰ/Ⅱ期)患者(早期可达 90% 以上,晚期则不足 40%),且远处转移和局部复发成为治疗失败的主要因素^[1]。因此,优化早期筛查策略并探索精准治疗手段,是改善 NPC 预后的核心挑战。

在早期诊断领域,EB 病毒(epstein-barr virus, EBV)的致癌作用已获广泛证实。研究表明,EBV DNA 载量、血清抗体(如 VCA/EBNA1-IgA)及 microRNA 等生物标志物在筛查中展现出潜力,但其敏感性和特异性仍存在局限^[2]。例如,传统单抗体检测(如 VCA-IgA)灵敏度仅为 25%,而双抗体联合检测(VCA-IgA + EBNA1-IgA)虽将灵敏度提升至 75%,但阳性预测值仍不足 20%^[3]。近年来,液体活检技术的突破为早期诊断提供了新方向:基于 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)测序的 T-score 模型,通过锁定外周血中鼻咽癌特异性 T 细胞克隆扩增信号(如同时识别 EBV 裂解期抗原 BNLF2b 与非病毒肿瘤抗原的 T 细胞),可在临床确诊前 6~12 个月预警疾病发生,显著提升高危人群的筛查效能。中山大学徐森团队的前瞻性研究显示,T-score 评分 ≥ 0.9 的高危人群中,鼻咽癌发病率较评分 < 0.3 组高 12.7 倍,且该模型与 EBV DNA 检测联合使用时,可将筛查敏感性提升至 98.6%^[4]。此外,鼻内镜技术的革新(如窄带成像技术、高清染色 I-scan 技术)通过增强黏膜表面微血管和结构的可视化,显著提高了早期病变的检出率。一项多中心研究证实,NBI 内镜对早期鼻咽癌的灵敏度达 90%(传统白光内镜仅 65%),且能清晰识别直径 < 5 mm 的微浸润灶;而 I-scan 技术通过虚拟染色增强黏膜腺体形态对比,使Ⅱ期以下病变的检出率提升至 87.5%^[5-6]。这些技术的联合应用(如 EBV 标志物初筛+内镜精查)正在形成“分子-影像”双驱动的早期诊断新范式,

为突破鼻咽癌筛查瓶颈提供了可行路径。

治疗策略方面,放射治疗曾被视为早期 NPC 的“金标准”,但其伴随的黏膜损伤、颈部纤维化等并发症严重影响患者生活质量。随着微创技术的发展,内镜鼻咽切除手术(endoscopic nasopharyngectomy, ENPG)逐渐成为局限性早期(Ⅰ/Ⅱ期)及复发性鼻咽癌(recurrent nasopharyngeal carcinoma, rNPC)的重要治疗选择。临床研究表明,ENPG 不仅可实现肿瘤的精准切除(切缘阴性率 $\geq 90%$),还能通过保留正常组织功能显著降低放射性并发症,使患者 5 年生存率与传统放疗相当(约 90%),同时改善吞咽困难、张口受限等后遗症^[7]。对于特定分期的早期病例,ENPG 联合个体化放化疗辅助方案正成为研究热点。然而,当前研究仍面临样本量不足和长期随访数据缺乏等局限性,需进一步验证其广泛应用的可行性。

综上所述,鼻咽癌的诊治需兼顾“早期筛查”与“精准治疗”。未来研究应整合多组学技术在癌前病变阶段识别高危个体,以完善风险分层体系,并探索 ENPG 联合免疫治疗的协同效应,最终实现从“晚期干预”向“超早期根治”的诊疗模式转型。

1 NPC 早期筛查现状与创新性突破

1.1 生物标志物检测

1.1.1 EBV 相关标志物的研究进展

EBV 是鼻咽癌的核心致病因子,早期筛查主要依赖 EBV 相关抗体检测,如 VCA-IgA 和 EA-IgA。然而,传统单抗体检测灵敏度低(仅 25%),而双抗体联合(VCA-IgA + EBNA1-IgA)虽将灵敏度提升至 75%,但阳性预测值仍不足 20%,且存在假阳性风险等^[3]。

近年来,鼻咽癌筛查技术呈现多维度突破,尤其在 EB 病毒标志物检测领域涌现出多项创新成果。基于下一代测序(next-generation sequencing, NGS)技术的复合分析模型,可通过实时聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)同步解析血浆 EBV DNA 的定量特征与片段分布^[8]。Lam 团队^[9]研究证实,该技术结合优化算法使筛查特异性从 98.6% 提升至 99.3%,阳性预测值提高 8.6%(11.0%→19.6%),显著提升了早期病例检出率。在核酸检测领域,中山大学肿瘤防治中心^[10]研发的

CRISPR 关联蛋白 12a (CRISPR-associated protein 12a, Cas12a) 无扩增数字检测系统通过特异性识别 EBV 基因组重复序列, 实现了较传统定量聚合酶链反应 (quantitative polymerase chain reaction, qPCR) 更高的灵敏度 (98.5% vs. 95.2%) 与特异性 (99.1% vs. 97.8%), 其免扩增特性使检测周期缩短 60%, 更适用于动态监测肿瘤负荷变化^[11]。

血清学检测策略的革新同样值得关注。VCA-IgA/EBNA1-IgA 双抗体联合检测方案通过酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 平台将敏感性提升 3 倍 (25% 至 75%), 同时维持 98.5% 的高特异性^[12]。该标准化方案已通过国家卫健委临床路径认证, 成为高发区群体筛查的首选方法^[13]。值得注意的是, 厦门大学与万泰生物联合开发的生物标志物 P85 抗体 (P85 Antibody, P85-Ab) 检测试剂于 2024 年末获准上市, 其单指标筛查即展现 97.9% 的敏感性和 98.3% 的特异性^[14]。当与双抗体法联用时, 阳性预测值从 10% 跃升至 44.6%, 极大提升了筛查成本效益^[15]。

当前 EBV 相关标志物检测技术发展呈现三大特征: NGS 与 CRISPR 技术推动核酸精准检测, 多指标联合策略优化诊断效能, 新型生物标志物 (如 P85-Ab) 开辟筛查新路径。这些进展为构建“初筛-精筛-确诊”的三级防控体系提供了关键技术支撑, 特别是高阳性预测值检测方法的出现, 有效降低了临床过度诊疗风险。但是, 其推广及应用仍面临挑战: NGS 与 CRISPR 技术成本较高, 基层普及受限; P85-Ab 的长期稳定性需大规模验证。未来方向包括开发便携式检测技术、整合多组学数据构建动态预警模型, 并通过人工智能 (artificial intelligence, AI) 优化筛查策略, 最终实现鼻咽癌早期诊断的精准化与普惠化。

1.1.2 microRNA 相关生物标志物的研究进展

微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一类长度约 22 个核苷酸的非编码 RNA 分子, 通过靶向 mRNA 的 3' 非翻译区调控基因表达, 在肿瘤发生发展中发挥重要作用。研究表明, miRNA 在 NPC 中呈现特征性表达失衡, 其作为生物标志物的潜力正被逐步挖掘, 但需通过策略优化突破临床应用瓶颈^[16]。

1.1.2.1 单一 miRNA 的探索与局限性

有关 miRNA 的早期研究聚焦于鉴定鼻咽癌特异性 miRNA, 李中华等^[17]发现 miR-93 在鼻咽癌组织中显著上调, 柳帅等进一步证实其血清水平与肿瘤分期正相关^[18]。然而, miR-93 单独诊断的灵敏度与特异度不足, 提示单一 miRNA 的临床价值有

限。李伟利等人研究表明, miR-17-5p 与 miR-20a 联合检测可将早期鼻咽癌的灵敏度提升至 80%, 特异度达 87%, 显著优于传统血清抗体 (如 VCA-IgA)。值得注意的是, miR-17-5p 在区分早期患者与健康人群时特异度较低 (73%), 提示需结合其他标志物以提高准确性。

1.1.2.2 多 miRNA 联合检测的突破性进展

为克服单一 miRNA 标志物的局限性, 研究者开始转向多 miRNA 组合策略。陈琦等^[20]开发的血清三联检测模型利用 miR-140-3p、miR-192-5p、miR-223-3p 联合检测, 灵敏度与特异度均超 93%, 其机制可能与调控 Wnt/ β -catenin 通路及 EMT 过程相关。Jiang 等^[2]发现 EBV 相关 miRNA 的协同价值, EBV 编码的 BART2-5p miRNAs 在临床前患者中的检出率 (90.9%) 显著高于血浆 EBV DNA (50%), 其敏感性达 94.2%, 提示 EBV-miRNA 与宿主 miRNA 的联合检测可形成互补。魏晓等^[21]则提出了跨组学标志物的整合, 将 miR-10b 与 EBV 潜伏膜蛋白 1 (LMP1 mRNA)、转录因子 Twist1 mRNA 联合检测, 受试者工作特征曲线下面积 (area under the receiver operating characteristic curve, AUC-ROC) 高达 0.97。表明多组学整合可突破单一分子类别的诊断天花板。

1.1.2.3 miRNA 的挑战与未来方向

尽管 miRNA 标志物展现出潜力, 其临床应用仍面临三大核心问题, ①肿瘤异质性的干扰: 鼻咽癌的分子分型 (如 EBV 潜伏类型、间质浸润程度) 导致 miRNA 表达谱显著差异。例如, miR-93 在 EBV III 型潜伏感染的肿瘤中高表达, 而在 I 型中表达水平波动, 可能影响其作为普适标志物的可靠性^[22]。②技术标准化需求: 现有研究多采用 qPCR 或微阵列技术检测 miRNA, 但样本预处理 (如外泌体分离)、内参基因选择 (如 U6 snRNA vs. cel-miR-39) 尚未统一^[23], 导致结果可比性不足。③临床应用场景的拓展: 当前研究集中于诊断领域, 而 miRNA 在预后预测 (如放疗抵抗相关 miR-205)^[24] 及治疗靶点开发中的价值亟待探索。

NPC 相关生物标志物的研究已取得显著进展, 但其临床应用仍面临多重挑战。当前, EBV 相关抗体及 miRNA 相关生物标志物检测技术虽展现出良好的诊断潜力, 但单一标志物的灵敏度与特异性不足, 且标志物间的异质性表达导致假阳性/阴性风险。尽管多模态整合策略可将灵敏度提升至 94%, 阳性预测值增至 44.6%, 但如何科学筛选标志物组合并建立普适性模型仍是核心难题。此外, 液体活

检、T 细胞免疫组库测序等新技术虽能实现超早期预警,却受限于技术标准化缺失及基层普及性不足。未来突破需聚焦三大方向:①构建多组学动态监测体系,整合 EBV 分子特征、宿主免疫应答及影像组学参数,通过 AI 算法优化风险分层;②推动检测技术标准化,开发低成本便携式工具;③拓展临床应用场景,探索标志物在预后预测及靶向治疗中的价值。唯有攻克肿瘤异质性、技术转化壁垒及跨学科协作瓶颈,方能实现鼻咽癌诊疗从“粗放筛查”向“精准根治”的范式跃迁。

1.2 鼻内镜检查

在 NPC 早期筛查中,窄带成像技术(narrow band imaging, NBI)和高清染色内镜技术(I-scan virtual chromoendoscopy, I-scan)作为鼻内镜检查中光学增强技术的代表,显著提升了病变检出效能。

1.2.1 窄带成像技术

NBI 通过蓝绿窄带光强化黏膜表浅微血管形态,在放疗后复发监测中展现出突出优势^[25]。杨涌等人研究发现其灵敏度(92.3%)和与病理结果的一致性显著高于白光内镜,且假阴性率降低至 7.7%。张改霞等^[5]进一步证实,NBI 对早期病变的敏感度(89.6%)和特异度(93.1%)均优于传统白光,尤其擅长识别直径<5 mm 的微浸润灶^[26]。然而,NBI 的临床应用受限于设备普及性和操作者经验依赖,且放射性黏膜炎易导致假阳性误判。

1.2.2 高清染色内镜技术

与 NBI 互补的 I-scan 技术通过数字图像处理增强黏膜微腺管及血管形态,在早期诊断中表现卓越^[27]。练键勤等^[28]研究表明,I-scan 的敏感度(91.2%)和特异度(88.7%)显著高于高清白光模式,其核心优势在于实时显示异常血管(如迂曲扩张)及隐匿性腺体结构破坏,研究还发现,I-scan 可辅助白光内镜识别 23%的“阴性”病例中存在的微血管异常,提示其在高危人群精查中的补充价值。但 I-scan 同样面临假阳性问题,且目前仅限特定品牌内镜系统支持,限制技术推广。

尽管 NBI 与 I-scan 革新了鼻咽癌早期诊断,两者共性问题亟待突破:假阳性判读、设备普及不足及操作标准化缺失。未来研究需聚焦多模态整合策略,例如联合 EBV DNA 检测与 AI 影像分析(如血管密度量化),构建分子-影像协同诊断模型;同时推动技术下沉,开发低成本便携设备,并制定标准化判读指南(如血管形态分级系统)。通过跨学科协作与技术普惠化,有望实现鼻咽癌筛查从“经验依赖”向“精准智能”的转型。

2 NPC 手术从开放到内镜的精准化突破

NPC 诊断方法的进步推动着治疗方式的更新,随着全民健康的普及,NPC 患者的早期诊断率逐步提高,然而治疗策略仍面临严峻挑战。尽管早期患者接受放射治疗的 5 年生存率可达 90%以上,但约 20%~40%的患者在初次放疗后出现局部复发,而二线放疗的远期疗效有限(5 年生存率仅 10.2%~42.5%)^[29],手术干预逐渐成为主流选择。近年来,ENPG 通过微创入路实现肿瘤精准切除(切缘阴性率 $\geq 90\%$),使复发患者的 5 年生存率提升至 48%~52%,且术后生活质量显著优于再程放疗。

2.1 NPC 开放式手术

NPC 手术治疗始于 20 世纪 80 年代的鼻外径路开放术式,以经硬腭入路、上颌骨外旋入路等为代表。司勇锋团队^[30]的早期研究(1987—1991 年)显示,42 例 I~II 期患者接受手术联合放化疗后,10 年生存率达 73.8%,显著优于单纯放疗组(52.5%),且手术组放疗剂量降低约 10 Gy,提示手术在减少辐射毒性、改善远期预后方面的潜力。然而,开放手术存在显著缺陷:视野暴露局限(如咽旁间隙盲区)、术后并发症高发(软腭功能障碍 54.8%、分泌性中耳炎 64.5%)及面部瘢痕形成,严重影响患者生活质量。更严峻的是,其肿瘤切缘阳性率高达 29%,部分抵消了生存获益^[31]。这些局限性促使学界重新审视手术在鼻咽癌治疗中的定位。

2.2 NPC 鼻内镜手术

鼻内镜技术及低温等离子消融技术在颅底外科高速发展,为 NPC 的手术径路提供了新的契机,鼻内镜下可清晰显示鼻咽部结构,对翼腭窝、颞下窝、咽旁间隙及颈内动脉等结构的暴露在一定程度上优于鼻外径路^[32]。ENPG 不仅操作方便快捷,缩短手术路径,而且克服了传统开放手术创伤大、术后瘢痕明显、对周围组织损伤严重等问题,并展现出巨大的临床价值^[33]。内镜解剖学研究的深入为 ENPG 奠定了基础,如孟庆国等^[34]通过内镜下咽旁间隙解剖学研究,提出了咽旁段颈内动脉神经段、肌肉段、筋膜段及骨段的 4 段亚分段分法,为鼻咽癌手术避免损伤颈内动脉提供了解剖学基础。文卫平、许庚等人提出了鼻咽癌微创手术概念^[35],ENPG 逐渐成为早期鼻咽癌的重要治疗方案^[36]。

ENPG 与传统鼻外径路手术相比具有显著优势,尤其是在微创性、视野清晰和减少周围组织损伤等方面。然而,它也有一定的局限性,如技术要求高及适应症的的限制等。未来研究方向聚焦三大领

域:①扩大内镜手术适应证,通过术前新辅助治疗(如免疫联合化疗)缩小肿瘤体积,使更多局部进展期患者获得微创手术机会;②智能化技术整合,应用 AI 术中导航(如实时血管识别)及机器人辅助系统,降低操作门槛;③多学科协作优化,耳鼻咽喉头颈外科与放疗科、肿瘤科等相关科室开展多学科联合诊疗(multidisciplinary diagnosis and treatment, MDT),探讨“手术-放疗-免疫”综合治疗方案,实现从“病灶切除”到“功能根治”的跨越。

3 从复发 NPC 到首发 NPC 的内镜手术变革

3.1 复发性 NPC 的内镜手术

复发性鼻咽癌的传统再程放疗因严重并发症(如鼻咽坏死、颞叶损伤)及远期生存率低(5 年生存率 < 50%),促使内镜手术成为挽救性治疗的核心选择^[37]。一项多中心前瞻性研究显示^[38], rT1-T2 期患者接受 ENPG 的 3 年总生存率(85.8%)显著优于再程放疗组(68.0%),且 ≥ 3 级晚期毒性(如吞咽功能障碍)发生率降低 60%。为规范 rNPC 手术范围,刘全等^[39]基于鼻咽解剖提出复发性鼻咽癌的内镜手术四级分型体系: I 型(中线区切除)至 IV 型(广泛颅底切除),涵盖 rT1 至 rT4 期病灶。该分型通过精准定位咽旁段颈内动脉及颅神经路径,使切缘阴性率提升至 92%,术中血管损伤率 < 1%。目前共识认为^[40],内镜手术适用于 rT1-T3 期(颅底侵犯局限于硬膜外)患者,而 rT4 期(硬膜内侵犯)仍需联合开放入路或粒子植入治疗。

3.2 首发 NPC 的内镜手术

基于 rNPC 手术的成功经验,有关鼻咽癌手术的临床研究逐步扩展至首发早期鼻咽癌领域。邱前辉等^[41]对 10 例 T1 ~ T2 期的首发 NPC 患者行 ENPG 联合化疗,2 年生存率达 100%,且 90% 患者无严重生活质量损害,与同期行单独放疗或联合化疗的患者相比,ENPG 干预下的 NPC 患者在疼痛、吞咽、言语、社交饮食、张口、口干、唾液粘稠等方面生活质量得到了更好的保留;首发 NPC 患者行 ENPG,术后联合放化疗的 3 年生存率与传统放化疗的生存率相当,但显著降低术后并发症发生率(如张口受限:8% vs. 35%)。翁敬锦等^[42]在 2014 年 1 月至 2020 年 6 月期间收治了 68 例早期鼻咽癌患者,其中 34 例术后接受了化疗(手术+化疗组),另外 34 例则接受了 ENPG 联合放疗(手术+放疗组),结果显示,手术+化疗组 3 年的总生存期(Overall Survival, OS)和无病生存率(Disease-Free Survival, DFS)分别为 100.0% 和 95.8%,手术+放疗

组 3 年 OS 和 DFS 分别为 100% 和 100%。两组差异不具有统计学意义。另外 3 项^[43-45]关于手术联合放射治疗治疗初治鼻咽癌的临床研究显示,手术联合低剂量放疗的 3 年达 95.8%,与传统根治性放疗相当,但唾液腺功能保留率提升 40%。

鼻咽癌治疗模式正经历从传统放疗主导向“手术-放疗-免疫”协同策略的转变。ENPG 的引入不仅实现了肿瘤精准切除,更通过保留咽鼓管功能、唾液腺分泌及咀嚼肌完整性,显著提升患者生活质量,同时减少了传统放疗的远期并发症(如黏膜坏死、张口受限)。相较于鼻外径路开放手术,ENPG 凭借其微创性、高清视野及功能保护优势,逐渐成为早期及复发病例的重要选择,但其临床应用仍受限于技术门槛及适应症范围。未来研究需聚焦三大方向:①扩大 ENPG 适应症,通过新辅助免疫治疗(如 PD-1 抑制剂联合化疗)缩小肿瘤体积,使局部进展期患者获得微创机会;②智能化技术整合,应用 AI 术中导航(实时血管识别与颈内动脉定位)及机器人辅助系统,降低操作风险并推动技术普及;③多学科协作优化,基于 EBV DNA 动态监测与 micro RNA 分子分型,联合耳鼻咽喉头颈外科、放疗科及肿瘤科构建个体化综合治疗方案(multidisciplinary diagnosis and treatment, MDT),实现从“病灶切除”到“功能根治”的跨越。这一转型标志着鼻咽癌诊疗从“生存优先”向“生存-生活质量并重”的范式升级,为患者提供更具人文关怀的精准医疗解决方案。

4 单纯 ENPG 治疗 NPC 的可行性

单纯 ENPG 在早期鼻咽癌治疗中的可行性逐渐受到关注。中山大学肿瘤防治中心的前瞻性研究为此提供了重要循证医学证据^[7]:该研究中心于 2007 年至 2017 年间收治了 339 例 I 期鼻咽癌患者,其中 10 例接受单纯 ENPG 治疗,329 例接受调强放射治疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)。结果显示,ENPG 组住院费用降低约 35%,且术后生活质量(EORTC QLQ-H&N35 量表)在吞咽困难、口干及唾液粘稠等维度显著优于 IMRT 组。此外,ENPG 组患者术后 3 年无进展生存率(Progression-Free Survival, PFS)达 100%,与 IMRT 组(97.3%)无统计学差异,提示单纯手术对局限性 T1 期 NPC 的潜在临床价值。

然而,现有证据仍存在局限性:单纯 ENPG 治疗方案的适应症严格限于 T1N0M0 期,且样本量较小($n=10$);此外,缺乏长期随访数据(>5 年)评估迟发复发风险。未来需通过多中心随机对照试验明

确 ENPG 在早期鼻咽癌治疗中的地位,并建立基于分子分型(如 EBV DNA 载量、PD-L1 表达)的手术-免疫联合治疗策略,以实现精准治疗目标。

5 小结与展望

NPC 的早期筛查与治疗策略近年来取得显著进展,逐步形成“精准筛查-微创干预-功能保全”的诊疗新范式。在筛查领域,EBV 相关标志物检测技术不断革新,CRISPR-Cas12a 无扩增检测及新型 P85 抗体的应用,将筛查敏感性与特异性分别提升至 97.9% 与 99.3%。与此同时,microRNA 多标志物联合检测(如 miR-140-3p 三联模型)与影像技术(NBI/I-scan)的整合,推动筛查从“单一指标”向“分子-影像”协同模式转型。在治疗领域,ENPG 通过精准切除与功能保留,使早期患者 5 年生存率提高到 92.1%,且吞咽、听力等生活质量指标显著优于传统放疗,标志着治疗目标从“生存优先”向“生存-生活质量并重”的深刻转变。

然而,当前仍面临关键挑战:肿瘤异质性导致标志物普适性不足(如 miR-93 表达波动);NBI/I-scan 基层普及率低且缺乏操作标准;ENPG 适应症局限于早期 NPC,远期疗效需大规模验证。未来研究应聚焦以下方向:多组学整合:构建 EBV 基因组、免疫组库与代谢组融合的 AI 风险分层模型,指导个体化诊疗;手术-免疫协同:探索新辅助 PD-1 抑制剂联合 ENPG 治疗局部进展期(T3)患者,基于 EBV DNA 动态监测优化辅助方案;技术标准化与普惠化:开发 CRISPR 试纸条等便携设备,制定 NBI/I-scan 血管分级国际共识;多学科诊疗体系的建立:联合耳鼻咽喉头颈外科、肿瘤科、放疗科等学科开展 MDT,为 NPC 患者制定个体化精准治疗方案;循证医学验证:通过多中心前瞻性随机对照研究明确 ENPG 长期疗效,建立分子分型治疗指南。

鼻咽癌诊疗正从经验医学迈向精准医学时代,通过跨学科协作与技术创新,有望在未来实现“早诊率>80%、功能保全率>90%”的目标,最终突破 NPC 的防治瓶颈。

参考文献:

[1] 杜云, 张超, 冯瑞梅, 等. 鼻咽癌的流行病学进展[J]. 广西医科大学学报, 2024, 41(9): 1237-1246. doi:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.09.002
DU Yun, ZHANG Chao, FENG Ruimei, et al. Advances in epidemiology of nasopharyngeal carcinoma [J]. J Guangxi Med Univ, 2024, 41(9): 1237-1246. doi:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.09.002

[2] Jiang C, Chen JN, Xie SH, et al. Evaluation of circulating EBV microRNA BART2-5p in facilitating early detection and screening of nasopharyngeal carcinoma [J]. Int J Cancer, 2018, 143(12): 3209-3217. doi:10.1002/ijc.31642
[3] Li Y, Wang K, Yin SK, et al. Expression of Epstein-Barr virus antibodies EA-IgG, Rta-IgG, and VCA-IgA in nasopharyngeal carcinoma and their use in a combined diagnostic assay [J]. Genet Mol Res, 2016, 15(1): GMR-vol.15, 110.4238/gmr.15017368.18Mar.2016, . doi:10.4238/gmr.15017368
[4] Zhang SS, Zhou Y, Liu ZH, et al. Immunosequencing identifies signatures of T cell responses for early detection of nasopharyngeal carcinoma [J]. Cancer Cell, 2025; S1535-6108(25)00168-0. doi:10.1016/j.ccell.2025.04.009
[5] 张改霞, 谢希翔, 何婉怡. 内镜 NBI 技术应用于鼻咽癌早期诊治中的价值[J]. 中国医疗器械信息, 2021, 27(16): 159-160. doi:10.15971/j.cnki.cmdi.2021.16.077
ZHANG Gaixia, XIE Xixiang, HE Wanyi. The value of endoscopic narrow band imaging in early diagnosis and treatment of nasopharyngeal carcinoma [J]. China Medical Device Information, 2021, 27(16): 159-160. doi:10.15971/j.cnki.cmdi.2021.16.077
[6] 倪凌达, 唐旭兰, 孟丽丽, 等. 电子鼻咽镜中 I-scan 各模式与白光模式的应用比较[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2025, 39(3): 19-25. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.2023.515
NI Lingda, TANG Xulan, MENG Lili, et al. Comparison of different modes of I-scan and WL in the application of electronic nasopharyngoscope [J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2025, 39(3): 19-25. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.2023.515
[7] Liu YP, Lv X, Zou X, et al. Minimally invasive surgery alone compared with intensity-modulated radiotherapy for primary stage I nasopharyngeal carcinoma [J]. Cancer Commun, 2019, 39(1): 75. doi:10.1186/s40880-019-0415-3
[8] 宋鹏, 田丽娟. 下一代测序伴随诊断与抗肿瘤药物同步开发研究进展[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(13): 1345-1350. doi:10.3969/j.issn.1003-3734.2023.13.009
SONG Peng, TIAN Lijuan. Research progress in the co-development of next-generation sequencing companion diagnosis and antitumor drugs [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2023, 32(13): 1345-1350. doi:10.3969/j.issn.1003-3734.2023.13.009
[9] Jacky Lam WK, Jiang PY, Allen Chan KC, et al. Sequencing-based counting and size profiling of plasma Epstein-Barr virus DNA enhance population screening of nasopharyngeal carcinoma [J]. Proc Natl Acad Sci USA,

- 2018, 115 (22): E5115-E5124. doi: 10. 1073/pnas. 1804184115
- [10] Wu XL, Tay JK, Goh CK, et al. Digital CRISPR-based method for the rapid detection and absolute quantification of nucleic acids [J]. *Biomaterials*, 2021, 274: 120876. doi:10.1016/j.biomaterials.2021.120876
- [11] Jiang CT, Zheng XH, Lin L, et al. CRISPR Cas12a-mediated amplification-free digital DNA assay improves the diagnosis and surveillance of Nasopharyngeal carcinoma [J]. *Biosens Bioelectron*, 2023, 237: 115546. doi:10.1016/j.bios.2023.115546
- [12] Pan YX, Huang Q, Xing S, et al. A novel serum protein biomarker for the late-stage diagnosis of nasopharyngeal carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2025, 25(1): 585. doi: 10.1186/s12885-025-13958-8
- [13] Tan R, Phua SKA, Soong YL, et al. Clinical utility of Epstein-Barr virus DNA and other liquid biopsy markers in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer Commun*, 2020, 40(11): 564-585. doi:10.1002/cac2.12100
- [14] Li TD, Li FG, Guo XY, et al. Anti-Epstein-Barr virus BNLF2b for mass screening for nasopharyngeal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(9): 808-819. doi:10.1056/nejmoa2301496
- [15] 李珂. P85-Ab 鼻咽癌诊断试剂盒获批上市 [N]. *福建日报*, 2024-11-04(005)
- [16] 李诗华, 周慧, 姚俊. miRNA 在鼻咽癌中的研究进展 [J]. *国际医药卫生导报*, 2022, 28(8): 1168-1171. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2022.08.032
- LI Shihua, ZHOU Hui, YAO Jun. Research progress of miRNA in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Int J Med Health Guide*, 2022, 28(8): 1168-1171. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2022.08.032
- [17] 李中华. 血清 miR-93 联合 EB 病毒相关免疫球蛋白对鼻咽癌患者调强放疗预后评估价值 [J]. *临床军医杂志*, 2019, 47(3): 308-310. doi:10.16680/j.1671-3826.2019.03.31
- [18] 柳帅, 王振鹏, 张治文, 等. 血清 CYFRA21-1、TSGF 及 miR-93 检测在鼻咽癌早期诊断中的应用 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(4): 623-626. doi:10.19930/j.cnki.jmdt.2022.04.022
- LIU Shuai, WANG Zhenpeng, ZHANG Zhiwen, et al. Application of serum CYFRA21-1, TSGF, and miR-93 detection in early diagnosis of nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Mol Diagn Ther*, 2022, 14(4): 623-626. doi:10.19930/j.cnki.jmdt.2022.04.022
- [19] 李伟利, 周烈伟. CYFRA21-1、Granulysin、miR-17-5p 和 miR-20a 联合对早期鼻咽癌的诊断价值 [J]. *解剖学研究*, 2019, 41(4): 274-277, 281. doi:10.20021/j.cnki.1671-0770.2019.04.008
- LI Weili, ZHOU Liewei. Diagnostic value of CYFRA21-1, Granulysin, miR-17-5p and miR-20a in early nasopharyngeal carcinoma [J]. *Anatomy Research*, 2019, 41(4): 274-277, 281. doi:10.20021/j.cnki.1671-0770.2019.04.008
- [20] 陈琦, 崔哲卿, 黄维平. 血清中 miR-140-3p、miR-192-5p、miR-223-3p 联合检测对早期鼻咽癌的诊断价值 [J]. *实用癌症杂志*, 2023, 38(6): 917-921. doi:10.3969/j.issn.1001-5930.2023.06.013
- CHEN Qi, CUI Zheqing, HUANG Weiping. Combined Value of miR-140-3p, miR-192-5p and miR-223-3p in Serum in the Diagnosis of Early Nasopharyngeal Carcinoma [J]. *The Practical Journal of Cancer*, 2023, 38(6): 917-921. doi:10.3969/j.issn.1001-5930.2023.06.013
- [21] 魏晓, 陈鹏, 张艳. miR-10b、LMP1 和 Twist1 联合检测在鼻咽癌早期诊断及复发诊断中的应用 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(9): 1537-1540. doi:10.19930/j.cnki.jmdt.2021.09.039
- WEI Xiao, CHEN Peng, ZHANG Yan. Application of combined detection of miR-10b, LMP1, and Twist1 in early diagnosis and recurrence monitoring of nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Mol Diagn Ther*, 2021, 13(9): 1537-1540. doi:10.19930/j.cnki.jmdt.2021.09.039
- [22] 王皓颖, 赵一电, 梁垲, 等. HLA-F 及 miR-93 在鼻咽癌中的表达及其对调强放疗预后评估的价值 [J]. *右江医学*, 2022, 50(1): 18-23
- WANG Haoying, ZHAO Yidian, LIANG Kai, et al. Expression of HLA-F and miR-93 in nasopharyngeal carcinoma and their prognostic value for intensity-modulated radiotherapy [J]. *Youjiang Med J*, 2022, 50(1): 18-23. doi:10.3760/j.issn.1000-8030.2022.01.005
- [23] 杨芝芝, 杨兵, 田彬, 等. 高通量互作蛋白组图谱研究揭示 U6 snRNA 在肿瘤细胞中多维度调控 mRNA 加工成熟过程 [J]. *岭南现代临床外科*, 2022, 22(1): 42-50. doi:10.3969/j.issn.1009-976X.2022.01.007
- YANG Zhizhi, YANG Bing, TIAN Bin, et al. High-throughput interaction proteome mapping revealed that U6 snRNA multi-dimensionally regulates mRNA processing and maturation in tumor cells [J]. *Lingnan Modern Clinics in Surgery*, 2022, 22(1): 42-50. doi:10.3969/j.issn.1009-976X.2022.01.007
- [24] 范一博, 张玉婷, 刘晓博. 局部晚期鼻咽癌患者血清外泌体 miR-205 表达与诱导化疗敏感性的临床研究 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2021, 26(2): 122-127
- FAN Yibo, ZHANG Yuting, LIU Xiaobo. Clinical study of miR-205 expression in serum exosomes and induction of chemotherapy sensitivity in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2021, 26(2): 122-127
- [25] 金雪玲, 黄小燕. 窄带成像早期诊断鼻咽癌的价值 [J]. *实用临床医学*, 2024, 25(4): 33-35+140. doi:10.

- 13764/j.cnki.lcsy.2024.04.009
 JIN Xueling, HUANG Xiaoyan. Value of narrow-band imaging in early diagnosis of nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Pract Clin Med*, 2024, 25(4): 33-35+140. doi: 10.13764/j.cnki.lcsy.2024.04.009
- [26] 杨涌, 瞿申红, 袁弘, 等. 窄带成像技术在鼻咽癌放疗后复查中的诊断要点及效能分析[J]. *微创医学*, 2022, 17(4): 513-517. doi:10.11864/j.issn.1673.2022.04.29
 YANG Yong, QU Shenhong, YUAN Hong, et al. Diagnostic key points and efficacy analysis of narrow-band imaging in post-radiotherapy follow-up of nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Minim Invasive Med*, 2022, 17(4): 513-517. doi:10.11864/j.issn.1673.2022.04.29
- [27] 尚辉辉, 焦莉, 宋文先, 等. i-Scan 染色对非糜烂性食管反流病诊断研究[J]. *临床军医杂志*, 2017, 45(9): 968-970. doi:10.16680/j.1671-3826.2017.09.27
- [28] 练健勤, 凌威, 赵以谦. 高清染色内镜(i-scan)技术在鼻咽癌早期诊断中的价值分析[J]. *当代医学*, 2020, 26(12): 163-164. doi:10.3969/j.issn.1009-4393.2020.12.071
 LIAN Jianqin, LING Wei, ZHAO Yiqian. Value of high-resolution stained endoscopic (i-scan) technique in early diagnosis of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Contemporary Medicine*, 2020, 26(12): 163-164. doi:10.3969/j.issn.1009-4393.2020.12.071
- [29] 吴双, 郎锦义, 李志琳, 等. 复发性鼻咽癌再次放疗 182 例临床分析[J]. *四川医学*, 2000, 21(3): 199-201. doi:10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2000.03.006
 WU Shuang, LANG Jinyi, LI Zhilin, et al. Re-irradiation of recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *Sichuan Medical Journal*, 2000, 21(3): 199-201. doi:10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2000.03.006
- [30] 司勇锋, 王培中, 陈世强, 等. 手术在早期鼻咽癌综合治疗中的作用研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2005, 32(3): 158-161. doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2005.03.011
 SI Yongfeng, WANG Peizhong, CHEN Shiqiang, et al. The study on the role of operation for synthetical therapy of the early nasopharyngeal carcinoma[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2005, 32(3): 158-161. doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2005.03.011
- [31] King WW, Ku PK, Mok CO, et al. Nasopharyngectomy in the treatment of recurrent nasopharyngeal carcinoma: a twelve-year experience[J]. *Head Neck*, 2000, 22(3): 215-222. doi:10.1002/(sici)1097-0347(200005)22:3<215:aid-hed2>3.0.co;2-b
- [32] 邱前辉, 李娜, 张秋航, 等. 内镜手术治疗首诊局部晚期鼻咽癌的疗效分析[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 52(5): 365-371. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2017.05.009
 QIU Qianhui, LI Na, ZHANG Qiuhang, et al. Clinical efficacy of endoscopic nasopharyngectomy for initially diagnosed advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2017, 52(5): 365-371. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2017.05.009
- [33] Liu J, Yu HP, Sun XC, et al. Salvage endoscopic nasopharyngectomy for local recurrent or residual nasopharyngeal carcinoma: a 10-year experience[J]. *Int J Clin Oncol*, 2017, 22(5): 834-842. doi:10.1007/s10147-017-1143-9
- [34] 孟庆国, 陈涛, 方黎, 等. 外侧入路和内镜腹侧入路咽旁段颈内动脉的解剖路图[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2024, 38(6): 477-484. doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2024.06.005
 MENG Qingguo, CHEN Tao, FANG Li, et al. An anatomical road map of the parapharyngeal internal carotid artery in lateral and endoscopic ventral approaches[J]. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2024, 38(6): 477-484. doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2024.06.005
- [35] 文卫平, 陈明远, 许庚, 等. 经鼻内镜鼻咽癌救援性切除术[C]//中华医学会第十次全国耳鼻咽喉-头颈外科学术会议论文汇编(上).中国江苏南京.中华医学会耳鼻咽喉-头颈外科学分会, 2007: 1
- [36] 周宇翔, 苗北平, 卢永田. 首诊鼻咽癌内镜手术的治疗进展[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2021, 35(6): 108-112. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2020.493
 ZHOU Yuxiang, MIAO Beiping, LU Yongtian. Treatment progress of endoscopic surgery for first diagnosed nasopharyngeal carcinoma[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2021, 35(6): 108-112. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2020.493
- [37] Emanuelli E, Albu S, Cazzador D, et al. Endoscopic surgery for recurrent undifferentiated nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Craniofac Surg*, 2014, 25(3): 1003-1008. doi:10.1097/SCS.0000000000000698
- [38] Liu YP, Wen YH, Tang J, et al. Endoscopic surgery compared with intensity-modulated radiotherapy in resectable locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(3): 381-390. doi:10.1016/S1470-2045(20)30673-2
- [39] 刘全, 孙希才, 于华鹏, 等. 鼻内镜下鼻咽癌切除术的手术分型[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2019, 33(2): 39-45. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.1.2019.016
 LIU Quan, SUN Xicai, YU Huapeng, et al. Types of endoscopic transnasal nasopharyngectomy for nasopharyngeal carcinoma[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2019, 33(2): 39-45. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.1.2019.016