
新研究揭示华南鼻咽癌高发之谜

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/39258.html>

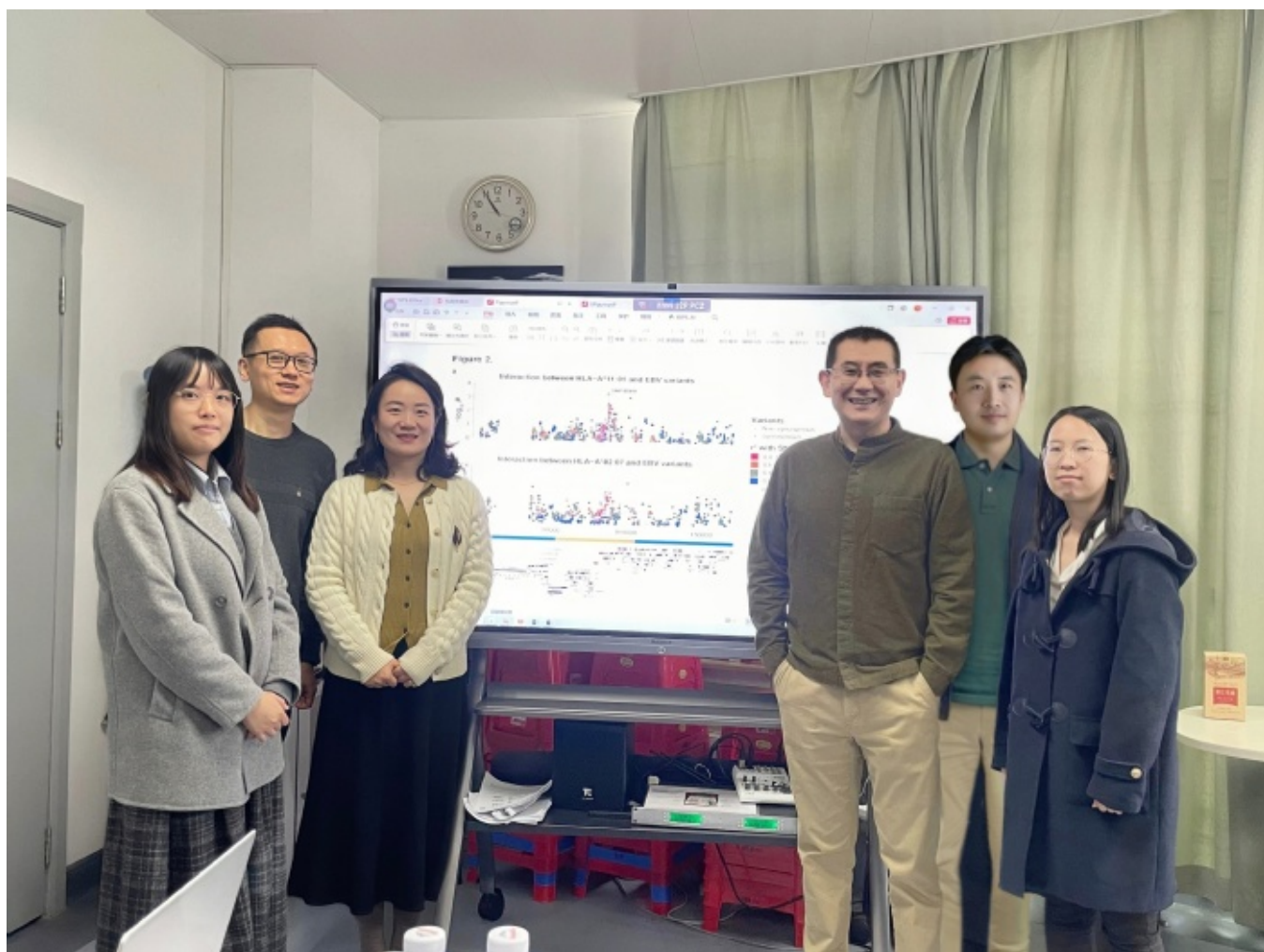
本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

新研究揭示华南鼻咽癌高发之谜。EB病毒（EBV）是鼻咽癌的关键致病因素。华南地区人口仅占全球2%，却承担了超过47%的全球鼻咽癌新发病例，但其高发原因长期未明。4月15日，《自然》在线刊发了中山大学肿瘤防治中心研究员徐森团队与合作者的最新成果，首次揭示了高危EBV与宿主基因协同塑造鼻咽癌地域风险的关键机制。

该研究为今后鼻咽癌高风险人群筛查及疫苗接种提供了科学依据，所建立的‘病原体-宿主’研究分析框架，有望成为感染相关肿瘤研究的新范式。中国科学院院士、中山大学肿瘤防治中心研究员曾木圣指出，此前已发现鼻咽癌的遗传易感性和致癌高危EBV亚型，本次研究进一步从病原体-宿主相互作用的角度，阐明了高危EBV亚型与宿主HLA的互作位点及其分子机制，解答了鼻咽癌在华南地区高发的病因学问题。

从遗传易感位点到高危EBV亚型

鼻咽癌是最具地域特征的恶性肿瘤之一。在高发区，几乎所有鼻咽癌肿瘤组织都呈EBV阳性。长期以来，学界对于鼻咽癌在华南地区高发的原因存在两种假说：一是华南人群具有遗传易感背景；二是当地流行类似高危型HPV的高危EBV亚型。



从左到右：梁婧彤、翟巍巍、徐淼、刘建军、刘中华、陈燕洪。研究团队供图

为探寻鼻咽癌高发病因，中山大学肿瘤防治中心团队于2002年和2010年在《自然-遗传学》上发表两项研究成果，分别鉴定出鼻咽癌家系和散发人群的基因易感位点，从遗传学角度阐明了鼻咽癌的部分发病因素。

然而，一个长期未解的关键问题始终存在：既往发现的遗传易感因素和环境暴露因素，通常仅增加鼻咽癌发病风险1-3倍，难以充分解释华南地区的聚集性高发现象。同时，EBV虽是鼻咽癌的核心病因，但全球人群普遍感染，鼻咽癌却仅在特定地区高发。这一广泛感染与局部高发的矛盾，提示可能存在尚未被识别的关键致病因素。

围绕这一科学问题，徐淼团队联合新加坡基因组研究所教授刘建军、中国科学院动物研究所研究员翟巍巍、哥伦比亚大学教授刘中华、福建医科大学教授叶为民等团队，开展了历时近10年的系统合作研究。

论文共同通讯作者徐淼对《中国科学报》介绍，2019年，合作团队在《自然-遗传学》上发表重要研究，率先鉴定出鼻咽癌致瘤高危EBV亚型BALF2-CCT。该亚型是目前已知最强的鼻咽癌风险因素，可增加约7倍发病风险。其地理分布与鼻咽癌发病格局高度一致：华南地区携带率高达35-40%，中国北方低于5%，欧美地区几乎为零。

该发现揭示了高危EBV感染是华南鼻咽癌高发的主要驱动因素，从病毒层面解释了EBV普遍感染、鼻咽癌局部高发的关键悖论。

高危EBV与宿主基因的互作机制

高危EBV虽在华南人群中广泛传播，但仅少数感染者最终进展为鼻咽癌，这表明高危EBV本身不足以决定发病，其致癌效应可能依赖于特定宿主遗传背景。为此，研究团队进一步提出核心科学问题：高危EBV更易导致哪些宿主发病，决定其致癌易感性的宿主-病毒互作机制是什么？

徐淼与合作团队利用广义线性混合模型，创新性地建立了宿主-EBV双基因组互作分步扫描分析框架，突破了病毒与宿主复杂遗传结构混杂及双基因组高维扫描带来的方法学瓶颈，最终鉴定出决定鼻咽癌易感性的核心高危EBV-宿主HLA基因互作对，并在分子水平解析了其作用机制。



从左到右：刘中华、张欣怡、徐淼、刘建军、翟巍巍、陈燕洪、梁婧彤。研究团队供图

研究发现，鼻咽癌发病风险由HLA-A等位基因与高危EBV85841位点A>G变异互作共同决定，并非由宿主或病毒单一因素所致。在功能层面，该高危EBV变异通过改变EBNA3B抗原表位（VVI表位第9位氨基酸Q>R），决定其能否被HLA-A11:01有效呈递，并直接影响CD8⁺T细胞对高危EBV感染细胞的识别与杀伤效率。

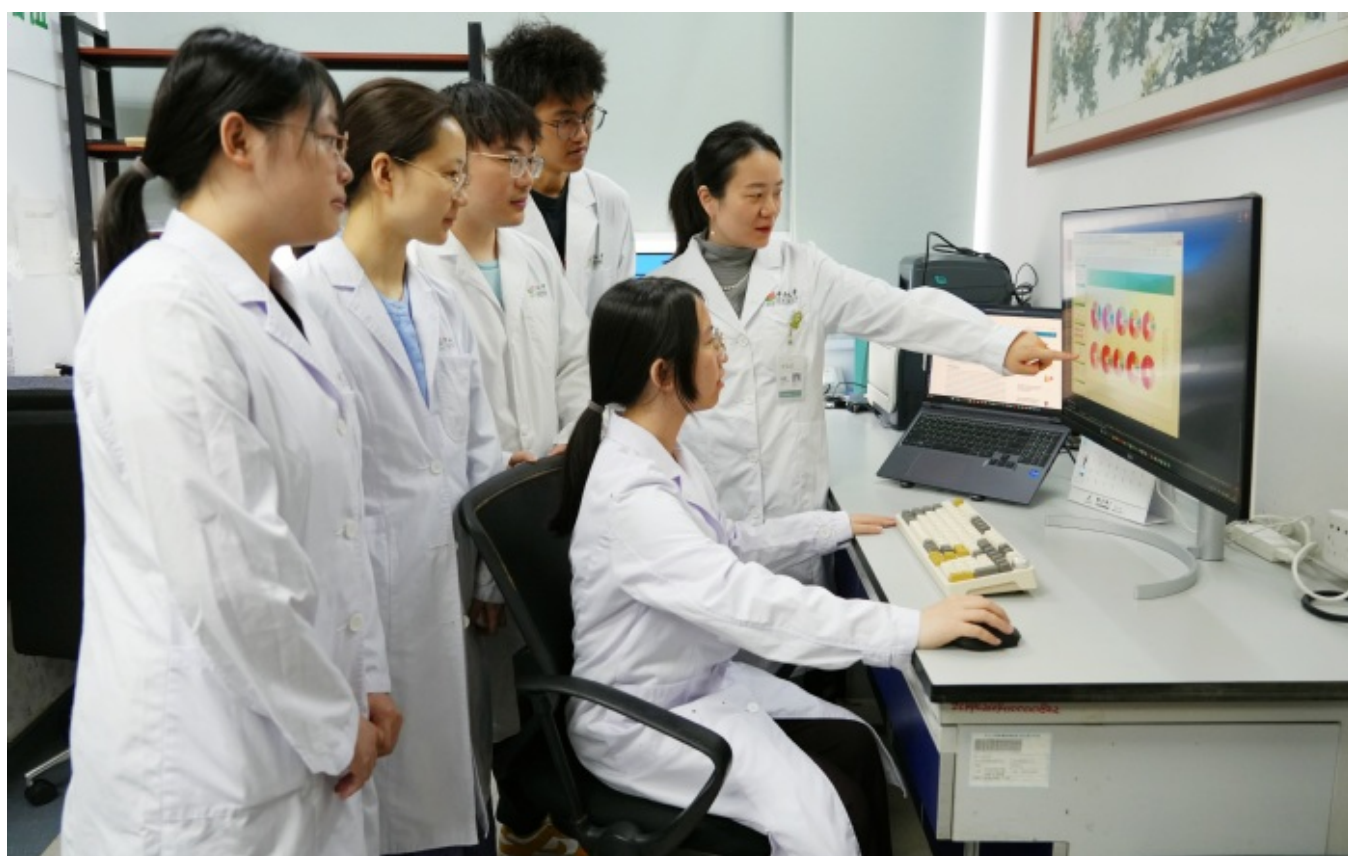
在缺乏HLA-A11:01的情况下，高危EBV感染无法激活VVI抗原肽特异的CD8⁺T细胞免疫应答，宿主难以有效控制病毒再激活。由于高危病毒与HLA-A基因之间的互作效应，感染高危病毒且缺乏A*11:01的双重风险因素携带者，其鼻咽癌发病风险较基线提高约17倍。这一研究为高效的高危人群筛查奠定了理论基础。

论文共同第一作者、中山大学肿瘤防治中心博士生陈燕洪对《中国科学报》表示，早在2020年，她在徐淼老师悉心指导下顺利锁定了宿主与病毒交互作用中致鼻咽癌的宿主驱动因素。然而，病毒因素的探寻却屡屡受挫，实验反复推倒重来。在她几近沮丧时，转机于2024年到来——借助前沿统计方法，终于发现了真正的交互病毒因素，而此前的积累也助力快速验证了该交互作用。

高危EBV演化与区域风险塑造

为解释华南地区鼻咽癌高发的区域性特征，研究团队进一步追溯了高危EBV的演化起源。研究发现，约4000年前，中国南北方EBV谱系在华南地区发生重组，形成高危EBV中最主要一支。该病毒表现出适应性优势并发生克隆扩散，目前已感染约35%的华南人群，成为该地区感染率最高的亚型。相关成果于2024年发表于《国家科学评论》。

更重要的是，高危EBV与其互作的HLA-A亚型在华南地区共同富集，从群体层面强化了病毒-宿主互作的遗传效应，共同塑造了华南人群的鼻咽癌风险结构。



徐淼研究员指导学生工作。郑敏珊 摄

论文共同第一作者、中山大学肿瘤防治中心博士生梁婧彤表示，印象最深的不是论文发表那一刻，而是研究过程中逐渐将故事完整讲述的过程。最开始我们从遗传分析中观察到宿主HLA与EBV

高危变异之间存在显著互作，但这一发现是否具有真实的生物学意义，还需要更多证据支持。随着后续功能实验和演化分析不断推进，我们逐渐看到，这并不是一个孤立的统计学现象，而是能够从免疫识别到病毒形成与扩张历史都讲得通的完整故事。

徐淼表示，该系列研究首次鉴别出驱动华南鼻咽癌高发的高危EBV亚型，为疫苗研发提供了关键依据。同时，通过识别对高危病毒致癌更易感的宿主特征，联合高危病毒与宿主易感因素，可实现鼻咽癌风险分层与高危人群的精准识别。

开发疫苗是预防病毒相关肿瘤最有效、经济的手段。徐淼指出，EBV是人类发现的首个致癌病毒，其结构与生活周期复杂，人群普遍易感。明确预防何种病毒亚型、保护哪些高危人群，对开发鼻咽癌预防性疫苗（肿瘤一级预防）具有重要意义。

《自然》审稿人认为，该研究具有重要价值：较大的效应量、新颖的交互作用，以及可能具有显著人群影响的结果，使这一发现具有重要意义。总体而言，研究团队采取的研究策略非常出色，论文写作也非常好。

中国工程院院士夏宁邵认为，该研究从病原体变异-宿主遗传易感性协同作用的视角，首次阐明了高危EBV基因变异与宿主HLA-A等位基因之间的共进化作用及其分子机制。这一发现不仅为解释华南地区鼻咽癌高发之谜提供了新的科学依据，也为未来鼻咽癌精准防控奠定了基础。这种病原体-

宿主双维度的研究范式，也为其他感染相关肿瘤的研究提供了有益借鉴。（来源：中国科学报朱汉斌）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41586-026-10416-8>

作者：徐淼等 来源：《自然》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发