

characterization of new CCR5-tropic HIV-1rmt clones [J]. J Med Invest, 2017, 64(3/4):272-279.

[22] KIM M B, GIESLER K E, TAHIROVIC Y A, et al. CCR5 receptor antagonists in preclinical to phase II clinical development for treatment of HIV[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2016, 25(12):1377-1392.

(收稿日期:2020-05-30 修回日期:2020-12-12)

• 综 述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 05. 038

消化道肿瘤诊断中肿瘤标志物的检测应用与研究现状

王亚磊 综述, 彭新国[△] 审校

滨州医学院附属医院检验科, 山东滨州 256603

关键词: 消化道肿瘤; 肿瘤标志物; 肿瘤筛查
中图法分类号: R735 **文献标志码:** A

文章编号: 1672-9455(2021)05-0700-03

近年来,我国消化系统肿瘤的发病率逐渐升高,并且发病人群日趋年轻化。全球癌症统计报告显示,我国癌症发病率较其他国家低,但病死率较高,其中36.4%的癌症相关死亡来自消化道肿瘤,且预后相对较差,原因可能与早期癌症的诊断率较低,以及不同地区实施的临床治疗策略不一致有关^[1]。因消化系统肿瘤早期无明显不良症状,不易被察觉,发现时多濒临或处于中晚期,症状加重并伴有易转移、易复发的危险。故对于消化系统肿瘤的早期诊断显得尤为重要。相较于胃镜、肠镜、钡餐影像等检查技术,血清肿瘤标志物检测有着简便快捷、无创、准确等多种优势,在临床诊疗中发挥重要作用。

肿瘤标志物是由肿瘤细胞或细胞膜表面产生,或由机体对肿瘤产生免疫反应而生成,分泌或脱落到人体体液或组织中的物质^[2],其在肿瘤的早期筛查、辅助诊断、疗效检测、预后判断及治疗指导过程中都有着举足轻重的地位。目前,常用于临床的消化系统肿瘤标志物有胚胎抗原类[如癌胚抗原(CEA)、甲胎蛋白(AFP)]、糖蛋白抗原类[如糖类抗原(CA)19-9、CA72-4、CA125]、神经元特异性烯醇化酶(NSE)及临床研究发现的新型基因类标志物等。本文就各类肿瘤标志物在临床中的应用与研究作一综述,以期为临床辅助诊断、治疗指导及研究提供理论依据。

1 传统消化道肿瘤标志物的临床应用

1.1 CEA CEA 由大肠癌细胞产生,在健康人体内可由肠道代谢,但在肿瘤患者体内 CEA 可以进入血液及淋巴的循环中,故血清 CEA 水平升高可以辅助结直肠癌诊断^[3],而且对于治疗后复发或转移的患者,在影像学发现复发或转移约 2 个月前便会出现 CEA 水平升高^[2],因此对消化道肿瘤的预后观察也有重要价值。但近年来研究发现,血清 CEA 水平升高不仅表现在结直肠癌中,在其他类型的癌症和非癌性疾病中也增加,其中血清 CEA 水平升高的分子机制仍有待进一步研究^[4]。

1.2 CA72-4 CA72-4 是临床上用于癌症诊断的血

清生物标志物,包括消化道肿瘤、卵巢癌和非小细胞肺癌^[5],其血清水平与胃肠道肿瘤分期、肿瘤生长大小、周围淋巴受累情况及组织浸润等生物学行为有密切关联^[2],因此被认为是疾病分期和判断胃肠道癌症患者是否有残存肿瘤的良好指标。最新研究发现,CA72-4 同样也不是癌细胞的独特产物,它不仅在肿瘤组织中表达,而且在分泌性子宫内膜和移行结肠黏膜等正常组织中表达,目前少有对癌症或非肿瘤性疾病患者的血清 CA72-4 水平进行系统地测量和比较^[5]。

1.3 CA19-9 CA19-9 是胰腺癌检测首选的肿瘤标志物,又称胃肠癌相关抗原,可以作为淋巴结阴性大肠癌患者术后复发的独立标志物^[2],用于患者的转移、复发检测等。

但是,由于肿瘤的形成是一个多因素、多阶段的长期复杂过程,理想的肿瘤标志物应具有灵敏度高、特异性强,肿瘤标志物浓度与肿瘤转移和大小相关,与预后有关,存在于体液中易于检测等特点。目前发现的百余种标志物均不能完全满足以上特点,单一检测有着灵敏度低、特异性差、有一定的漏诊率等缺点,所以在临床应用中应积极发现敏感的标志物组合从而辅助诊断,大多对患者进行 2~5 项肿瘤标志物的联合检测^[6],如 CA72-4、CEA、CA19-9、CA12-5 联合检测,同时结合相关炎症指标可提高胃癌诊断的灵敏度和特异度,且为早期诊断的重要工具^[7];其他推荐组合,如 CEA、CA19-9、CA242、血清鳞状细胞癌抗原(SCC)联合检测食管癌,CEA、CA19-9、CA242、CA72-4 联合检测胃癌^[8]等。同时血清肿瘤标志物的水平与病理性肿瘤-淋巴结转移密切相关,联合检测亦可用于治疗后监测评估^[9],尽可能的早期发现肿瘤的复发与转移。

2 新型肿瘤标志物的研究与应用

随着医学领域迅猛发展,肿瘤标志物的检测已从细胞水平深入到了分子基因水平,结合细胞学、免疫学、分子生物学等多学科,除传统肿瘤标志物外,基因类肿瘤标志物获得越来越多的关注。

[△] 通信作者, E-mail: bzyfxxyl@126. com.
本文引用格式: 王亚磊, 彭新国. 消化道肿瘤诊断中肿瘤标志物的检测应用与研究现状[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(5): 700-701.

2.1 肿瘤 M2 型丙酮酸激酶 (M2-PK) 血清肿瘤 M2-PK 被视为一种新型肿瘤标志物应用于消化道肿瘤诊断中。丙酮酸激酶是糖酵解途径中的关键酶^[10], 其有多种异构体形式存在, M2-PK 在肿瘤细胞中表达异常活跃, 它参与的有氧糖酵解代谢表型为体内肿瘤细胞的生长提供了优势^[11], 表现出肿瘤细胞特有的代谢特征。肿瘤 M2-PK 在食管癌、胃癌和直肠癌的患者中, 比常规肿瘤标志物更常见, 且其灵敏度与阳性预测值均显著高于 CEA^[12], 现已开发了一种快速检测粪便中 M2-PK 的方法^[13], 二者联合检测亦能够进一步提高消化道肿瘤检查的准确率。

2.2 微小核糖核酸 (microRNA) microRNA 是一种在动植物体内广泛存在的小分子非编码单链核糖核酸, 参与肿瘤细胞的增殖、分化、凋亡, 在多种肿瘤的发生、发展过程起到不同的作用^[14]。循环 microRNA 是指在循环血液中存在的一种表达相对稳定的 microRNA, 主要来自凋亡或坏死的细胞。它在不同的疾病中表达谱具有特异性, 肿瘤患者的 microRNA 表达谱与健康人的表达谱相比较有明显不同, 而且不同肿瘤中同一种 microRNA 的表达水平也存在差异^[15]。与 CA19-9、CEA 等肿瘤标志物相比较, 血浆中的循环 microRNA 存在于高度稳定的结构中 (称为外泌体或微泡) 以防核糖核酸酶的降解, 因此具有较高的稳定性和组织特异性^[16], 且在血清和血浆中分布广。血清 miR-378 和 miR-21 联合检测的灵敏度与特异性均高于 CEA 和 CA19-9 联合检测^[17], 能够在肿瘤的初级阶段检测到肿瘤, 使得它们适合用作肿瘤诊断的理想生物标志物^[18]。

2.3 长链非编码 RNA (lncRNA) lncRNA 指的是长度超过 200 个核苷酸, 具有转录调控、调控基因表达等多种功能的非编码 RNA^[19]。lncRNA 通过多种调控方式对肿瘤细胞的生长产生影响, 例如参与调控细胞凋亡、浸润与转移过程等^[20], 随着更多与消化系统肿瘤有关的 lncRNA 被发现, lncRNA 亦被视为肿瘤检测的标志物^[21-22]。

2.4 环状 RNA (circRNA) circRNA 是近年来新发现的一种共价闭合环状结构的非编码 RNA^[23], 其广泛存在于真核细胞中, 在基因的表达调控方面具有重要作用。越来越多的证据表明, circRNA 参与了癌症的发展, 但是人类 circRNA 的调控和功能仍然未知^[24], 使其成为继 miRNA 和 lncRNA 后 RNA 研究领域的又一热点。有研究发现, circRNA 在多种肿瘤组织与其癌旁组织及正常组织中的表达水平具有显著性差异, 与肿瘤的发生和发展密切相关^[25]。它的诸多功能使其在恶性肿瘤的诊断、治疗及预后方面被视为拥有巨大潜力的生物标志物^[23]。

3 结 语

肿瘤标志物是健康人群健康筛查的重要项目, 是肿瘤患者早发现、早治疗的关键。新型标志物的不断发现不仅对肿瘤的早期诊断、治疗及预后重要, 而且

对促进人类的健康意义更重大。随着分子生物学技术的不断进步, 肿瘤标志物所囊括的种类也越来越多, 仅就消化道肿瘤而言, 尽管一些核糖核酸功能已被研究应用, 但数以千计的核糖核酸功能仍是未知的^[26], 仍然有许多问题有待探索。

参考文献

[1] FENG R M, ZONG Y N, CAO S M, et al. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics? [J]. Cancer Commun (Lond), 2019, 39 (1): 22.

[2] 佚名. 肿瘤标志物检测消化道肿瘤[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2018, 25(5): 633.

[3] LOCKER G Y, HAMILTON S, HARRIS J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(33): 5313-5327.

[4] HAO C, ZHANG G Q, ZHANG L J. Serum CEA levels in 49 different types of cancer and noncancer diseases[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2019, 162: 213-227.

[5] ZHANG Y R, ZHANG M, BAI X S, et al. Increased serum CA724 levels in patients suffering gout vs cancers[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2019, 162: 177-186.

[6] CHEN C G, CHEN Q Y, ZHAO Q Y, et al. Value of combined detection of serum CEA, CA72-4, CA19-9, CA15-3 and CA12-5 in the diagnosis of gastric cancer[J]. Ann Clin Lab Sci, 2017, 47(3): 260-263.

[7] JING J X, WANG Y, XU X Q, et al. Tumor markers for diagnosis, monitoring of recurrence and prognosis in patients with upper gastrointestinal tract cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(23): 10267-10272.

[8] GAO Y F, WANG J P, ZHOU Y, et al. Evaluation of serum CEA, CA19-9, CA72-4, CA125 and ferritin as diagnostic markers and factors of clinical parameters for colorectal cancer[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 2732.

[9] ZHAO P L, ZHOU M Y, CHEN R X, et al. Suppressed "warburg effect" in nasopharyngeal carcinoma via the inhibition of pyruvate kinase type M2-mediated energy generation pathway[J]. Technol Cancer Res Treat, 2020, 19: 1-10.

[10] RIHAN M, NALLA L V, DHARAVATH A, et al. Pyruvate kinase M2: a metabolic bug in re-wiring the tumor microenvironment[J]. Cancer Microenviron, 2019, 12(2/3): 149-167.

[11] CHRISTOFK H R, VANDER HEIDEN M G, HARRIS M H, et al. The M2 splice isoform of pyruvate kinase is important for cancer metabolism and tumour growth[J]. Nature, 2008, 452(7184): 230-233.

[12] KUMAR Y, TAPURIA N, KIRMANI N, et al. Tumour M2-pyruvate kinase: a gastrointestinal cancer marker[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2007, 19(3): 265-276.

[13] CHO C H, KIM J, JANG M A, et al. Evaluation of the performance of a fecal tumor M2-PK rapid kit using stool specimens for detection of colorectal tumors[J]. Ann Clin Lab Sci, 2016, 46(2): 154-160

订措施,如发现光源使用时间较长和人员操作不当的原因导致精密度差,于是只是更换光源及加强人员培训,并没有找到最根本的原因,及制订解决问题的持久性措施,导致 2018 年下半年改进成效不佳,应用 RCA 后发现导致精密度差根本原因是 SOP 文件不够完整,没有覆盖整个过程,如缺少试剂配置操作部分及比色光源校准内容等,除此之外还发现试剂储存在仪器内部冰箱温度不是试剂保存的最佳温度,不宜长时间存放,以及环境干燥或潮湿季节时,湿度不能维持在仪器运行的最佳范围^[12]。这些原因是之前改进中未发现的。

综上所述,通过总结 PT 的 EQA 和 IQC 数据,找到 PT 检测存在的质量问题,引入 RCA 进行分析、处理,对持续改进 PT 的检测质量具有显著效果,可将其广泛应用于实验室各项检测指标的质量管理中。

参考文献

[1] 徐应玲,张妍,严园,等. RCA2 在跌倒患者不良事件中的应用[J]. 东南国防医药,2019,21(2):211-212.

[2] 谈绍峰,张莉,薛英,等. 应用根因分析法控制骨科植入类器械清洗消毒效果对患者感染的影响[J]. 中华医院感染学杂志,2018,28(15):2394-2396.

[3] 王治国. 临床检验质量控制技术[M]. 北京:人民卫生出版社,2014:466-477.

[4] 费阳,王薇,王治国. Westgard 西格玛规则在临床血液学检验项目室内质量控制规则选择中的应用[J]. 检验医学,2016,31(11):993-996.

[5] 赵晓明,朱 驰,吴文娟,等. 人、机、料、法、环在输血管理中的运用[J]. 检验医学与临床,2019,16(4):572-574.

[6] 童文珍,尹俊英,许俊华. 鱼骨柏拉图分析法在消毒供应中心医院感染管控中应用的效果[J]. 中华医院感染学杂志,2019,29(22):3506-3510.

[7] 李倩,郭大为,郭炜,等. 基于五问法的硬式内镜故障原因分析[J]. 中国医疗设备,2019,34(4):153-155.

[8] 王秋菊,肖辉建,吴双,等. 伯乐质控品复溶后在 Sysmex CA7000 凝血仪上稳定性的研究[J]. 医疗卫生装备,2014,35(11):98-99.

[9] 任思冲,叶丹,朱兴华,等. 临床医学实验室在“大检验”时代中的管理创新探讨[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(6):855-857.

[10] 蒋菲,阮森林,秦梦竹. 根本原因分析法在提高检验科条形码识别率中的应用[J]. 检验医学,2019,34(10):944-946.

[11] 徐炜辰. 根本原因分析的研究——常用根本原因分析工具和方法的比较[J]. 项目管理技术,2015,13(5):61-64.

[12] 郭晓俊,黄维纲. 医学实验室认可评审常见不符合项的根本原因分析[J]. 检验医学,2015,30(3):295-297.

(收稿日期:2020-05-18 修回日期:2020-10-11)

(上接第 701 页)

[14] MOHR A M, MOTT J L. Overview of microRNA biology[J]. Semin Liver Dis, 2015, 35(1):3-11.

[15] BULKOWSKA M, RYBICKA A, SENSES K M, et al. MicroRNA expression patterns in canine mammary cancer show significant differences between metastatic and non-metastatic tumours[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1):728.

[16] SHIRMOHAMADI M, EGHBALI E, NAJJARY S, et al. Regulatory mechanisms of microRNAs in colorectal cancer and colorectal cancer stem cells[J]. J Cell Physiol, 2020, 235(2):776-789.

[17] 黄声凯,王佳,李燕,等. 血清 miR-378 和 miR-21 联合检测对胃癌的诊断价值[J]. 中华肿瘤杂志,2018,40(6):441-445.

[18] JAMALI L, TOFIGH R, TUTUNCHI S, et al. Circulating microRNAs as diagnostic and therapeutic biomarkers in gastric and esophageal cancers[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(11):8538-8550.

[19] KOPP F, MENDELL J T. Functional classification and experimental dissection of long noncoding RNAs[J]. Cell, 2018, 172(3):393-407.

[20] RAEISI F, ABOLFATHI M, AHMADI-NAJI R, et al. ARA lncRNA, is upregulated in liver and breast tumor tissues[J]. Mol Biol Rep, 2019, 46(1):77-82.

[21] XU Z Y, CHEN H, YANG B, et al. The association of

HOTAIR with the diagnosis and prognosis of gastric cancer and its effect on the proliferation of gastric cancer cells[J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2019, 2019:3076345.

[22] ZHANG K C, SHI H Z, XI H Q, et al. Genome-wide lncRNA microarray profiling identifies novel circulating lncRNAs for detection of gastric cancer[J]. Theranostics, 2017, 7(1):213-227.

[23] MENG S J, ZHOU H C, FENG Z Y, et al. CircRNA: functions and properties of a novel potential biomarker for cancer[J]. Mol Cancer, 2017, 16(1):94.

[24] YAO Z C, LUO J Y, HU K P, et al. ZKSCAN1 gene and its related circular RNA (circZKSCAN1) both inhibit hepatocellular carcinoma cell growth, migration, and invasion but through different signaling pathways[J]. Mol Oncol, 2017, 11(4):422-437.

[25] JIANG F, SHEN X B. miRNA and mRNA expression profiles in gastric cancer patients and the relationship with circRNA[J]. Neoplasma, 2019, 66(6):879-886.

[26] NAELI P, POURHANIFEH M H, KARIMZADEH M R, et al. Circular RNAs and gastrointestinal cancers: Epigenetic regulators with a prognostic and therapeutic role[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2020, 145:102854.

(收稿日期:2020-05-10 修回日期:2020-11-10)