

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.01.022

结直肠癌患者尿液肿瘤标志物的应用及进展研究

庞玉霞^{1,2}综述,孙 涛^{1△}审校

1. 山东第一医科大学第一附属医院/山东千佛山医院检验科,山东济南 250014;2. 山东第一医科大学/山东省医学科学院研究生部,山东济南 250117

摘 要:结直肠癌(CRC)是全球最常见的癌症之一,也是癌症死亡的主要原因之一。CRC 的治疗具有挑战性,并且在很大程度上依赖于早期诊断。到目前为止,结肠镜检查仍然是临床筛查和诊断 CRC 的金标准,不过由于传统组织活检的侵袭性,并且其获取量常受局限,无法全面反映肿瘤的异质性及实时动态监测肿瘤进展。因此,亟待开发一种基于液体活检技术的微创/无创型检测体系,以实现早期检测 CRC 并监测其复发。肿瘤标志物检测尤其是血液肿瘤标志物检测作为一种辅助手段在临床上得到了广泛应用,然而,由于血液检验仍是一种有创操作,而且它们的低灵敏度和缺乏 CRC 特异性,特别是对于早期 CRC,使它们不适合用于筛查。尿液是大规模筛查中最常用的标本之一,因为它的采集过程无创且简单,而且尿液中含有大量反映全身状况的物质,尿液生物标志物可能有助于以完全无创的方式检测 CRC。该综述描述了目前尿液生物标志物在 CRC 中的应用及进展情况。

关键词:结直肠癌; 尿液; 肿瘤标志物; 诊断; 结肠镜检查

中图法分类号:R735.3+5;R735.5+7;R446.12

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2026)

01-0133-07

Application and progress of urinary tumor markers in colorectal cancer patients

PANG Yuxia^{1,2},SUN Tao^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University/Shandong Qianfoshan Hospital, Ji'nan, Shandong 250014, China; 2. Graduate Department of Shandong First Medical University/Shandong Academy of Medical Sciences, Ji'nan, Shandong 250117, China

Abstract:Colorectal cancer (CRC) is one of the most common cancers and one of the leading causes of cancer death worldwide. The treatment of CRC is challenging and relies heavily on early diagnosis. So far, colonoscopy is still the gold standard for clinical screening and diagnosis of CRC. However, due to the invasiveness of traditional tissue biopsy and the limitation of its acquisition, it cannot fully reflect the heterogeneity of tumors and dynamically monitor tumor progression in real time. Therefore, there is an urgent need to develop a minimally invasive/non-invasive detection system based on liquid biopsy technology to achieve early detection of CRC and monitor its recurrence. Tumor marker testing, especially blood tumor marker testing, has been widely used as an auxiliary means in clinical practice. However, blood tests are still an invasive procedure, and their low sensitivity and lack of CRC specificity, especially for early CRC, make them unsuitable for screening. Urine is one of the most commonly used specimens for mass screening because of its noninvasive and simple collection process and because urine contains a large amount of material that reflects systemic conditions, urinary biomarkers may help to detect CRC in a completely noninvasive manner. This review describes the current application and progress of urinary biomarkers in CRC.

Key words:colorectal cancer; urine; tumor marker; diagnosis; colonoscopy

结直肠癌(CRC)已成为全球第三大常见恶性肿瘤,也是癌症死亡的第二大原因。有研究发现,1990—2019 年,CRC 病例数翻了一番多,从 842 098 例增

加至 21 700 000 万例,死亡人数从 518 126 例增加至 1 090 000 万例^[1]。中国,以及欧洲和北美洲 CRC 新发病例和相关死亡人数占全球 CRC 新发病例和相关

△ 通信作者,E-mail:st_1975@163.com。

引用格式:庞玉霞,孙涛.结直肠癌患者尿液肿瘤标志物的应用及进展研究[J].检验医学与临床,2026,23(1):133-138.

死亡人数的一半以上^[2],有研究发现,在一些实施结肠镜检查 and 粪便潜血试验(FIT)长期计划的国家,如美国,其癌症的发病率明显下降。然而,在大多数没有大规模筛查计划的国家,癌症的发病率有所上升^[3]。目前,结肠镜检查、结肠 CT、FIT、粪便 DNA 检测和液体活检是筛查和诊断 CRC 的主要工具。结肠镜检查仍然是目前诊断 CRC 的金标准。目前,潜在的治疗选择包括内镜和手术局部切除、全身辅助化疗、放疗、靶向治疗和免疫疗法,都是基于通过内镜检查监测高危患者。然而结肠镜检查的侵入性、高花费及潜在的并发症等缺点限制了它的使用。临床检验生物标志物,如癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)19-9 和 CA50 在临床诊断、疾病进展监测和预后评估等方面得到了广泛应用^[4]。在 CRC 中,只要 R0 结果可能,就要通过手术切除实体瘤及其转移瘤。然而,2.6%~32.0%的患者在根治性切除术后出现局部复发,这些患者的预后通常不良。在不手术的情况下,局部复发后 5 年生存率低于 5%,平均生存时间为 7 个月。为了早期预防或监测 CRC 复发,指南推荐肿瘤完全切除后采用严格的 5 年随访计划,包括体检、血液检测,如寻找 CEA 等肿瘤标志物^[5-6]。尽管血液检测侵入性较小,但血清标本采集仍然需要特殊仪器和医疗专业人员采血。与血清和粪便标本的报告比较,使用尿液标本作为 CRC 诊断生物标志物的报告少得多。有研究表明,尿液是相当理想的生物标志物来源,通过尿液检测,可以发现疾病相关的早期变化^[7]。尿液检测可以说是实现个性化医疗最有潜力的体液。此外,尿液与血液不同,不受体内稳态机制的调节,能够累积大量病理变化。因此,尿液更能揭示早期细微改变,是更佳生物标志物来源。

1 CEA 等传统蛋白质类肿瘤标志物

尿液中的蛋白质蕴含丰富信息,能揭示全身各系统及器官的细微改变,尽管其水平较低,但现代检测技术已能支持尿液蛋白质的全面定性与定量分析,仅需 10 mL 尿液标本即可满足蛋白质组学精准鉴定及相对定量的研究需求。而且这种少量的靶蛋白在鉴定可靠的生物标志物方面是有利的,因为这排除了其他非相关蛋白(如清蛋白)的污染。另一方面,尿液蛋白质种类十分丰富,使尿液在筛查肿瘤方面有广阔的应用前景^[8-9]。近年来,对尿液蛋白组学的研究越来越多,如北京协和医学院一团队利用来自健康对照和具有明显转移风险 CRC 患者的 657 份尿液标本,开发了 1 项 CRC 的尿蛋白特征组合,验证了其用于诊断和转移风险分层的效能,并将其与 FIT 或血清 CEA 进行比较,最后该研究在组织标本中验证了这些关键尿蛋白的表达^[10]。北京航空航天大学等研究开

发的 MSCohort 质量控制体系,提取了 81 项指标用于单针实验内和队列实验间数据质量评估和优化,并基于该体系建立了高通量尿液蛋白质组分析标准操作程序,发现 CRC 患者尿液生物标志物及其相关的生物学通路变化^[9]。临床上用于 CRC 检测的 CEA、CA19-9 等是一类糖蛋白抗原。CA19-9 常用于各类肿瘤的诊断和复诊中,在胰腺癌中尤其常用。据文献报道,有 14.16%~66.69% 的 CRC 患者出现 CA19-9 水平升高,且随着肿瘤 TNM 分期进展其水平也会明显升高。通过 CRC 根治术后患者血清 CA19-9 水平明显降低^[11-12]。CEA 由位于 19 号染色体 q 臂(19q13.2)的 CEA 基因编码,是免疫球蛋白超家族的一员^[13]。高水平血清 CEA 与许多恶性肿瘤有关,包括 CRC、乳腺癌、胃癌和胰腺癌^[14]。有研究表明,血清 CEA>5 ng/mL 被认为是升高^[15]。血清 CEA 也可以作为预后指标。癌症患者术前 CEA 水平升高与 5 年生存率低相关,而术前水平降低与生存率高相关^[16]。不过,CEA 水平升高也可能发生在许多非恶性疾病中,如吸烟、酗酒、憩室炎、胰腺炎和肝病^[17],不建议将其单独用于癌症的常规筛查和诊断,作为肿瘤标志物的血清 CEA 检测主要用于癌症的术后监测及预后标志物。美国临床肿瘤学会建议在开始治疗前检测 CRC 患者 CEA 水平,然后每 3 个月检测 1 次,持续 2 年后每 6 个月检测 1 次,共检测 5 年^[18]。而在尿液中,因为不存在像血液类似的稳态调节机制可以反映机体早期损伤的微小变化。因此,尿液 CEA 检测比血液 CEA 检测更有意义^[19]。1 项研究通过对 10 例正常对照患者和 43 例膀胱癌患者(含血吸虫病后 22 例和非血吸虫病 21 例)的尿液和血清 CEA 水平进行检测,结果显示,尿液 CEA 在膀胱癌的早期诊断中比血清 CEA 更有价值^[20]。

此外,尿液的蛋白肿瘤标志物开始成为肿瘤免疫治疗的肿瘤靶点,如 CEA 的抗体和嵌合抗原受体 T 细胞治疗(CAR-T)。有研究表明,CEA-CAR-T 在 CRC 中具有明显疗效,CAR-T 将成为未来实体瘤最重要的治疗方法之一^[21-22]。除了 CEA,随着医学技术的发展,人们可以定量更多的蛋白质,从而使尿液更有可能帮助确定更新、更有效的药物靶点。例如,在 1 项肺纤维化动物模型研究中,研究者看到尿液蛋白组中的一些重要信号通路发生变化,包括 IGF-1 通路,而通过阻断 IGF-1 通路可明显延长纤维化动物的寿命^[23]。

2 尿液挥发性代谢物

挥发性有机化合物(VOCs)是人体代谢物成分,是由肠道微生物产生的,并且受饮食、药物、环境因素和生活方式等外部因素的影响。当各种疾病导致肠

道黏膜通透性改变时, VOCs 会渗透到肠壁并汇入门脉系统中, 随后通过尿液、汗液、唾液排出, 尿液是人体日常排泄物之一, 具有代谢产物水平高、易收集等特点, 因此, 通过分析尿液 VOCs 变化初步诊断泌尿系统癌症或肠道疾病具有可能性^[24-25]。目前, 一般常用的 VOCs 检测平台有电子鼻技术、气相色谱-质谱法(GC-MS)等^[26-27]。

尿液 VOCs 检测可用于 CRC 患者的早期筛查。SILVA 等^[28]通过 MS 分析 12 例 CRC 患者、21 例健康对照者尿液标本的 80 余种 VOCs 成分, 发现 CRC 患者和健康对照者有近 20 种尿液 VOCs 成分不同。1 项研究使用带有金属氧化物气体传感器的电子鼻和固相微萃取系统检查尿液标本, 发现尿液 VOCs 分析可能是一种快速、低成本的早期检测 CRC 的方法^[29]。另 1 项关于 558 例患者的研究中发现, 与结肠镜检查 and 结肠 CT 比较, GC-MS 检测 CRC 和息肉的临床实用性最大^[30]。有研究证明, VOCs 在 CRC 检测中具有很高的灵敏度和特异度。GASHIMOVA 等^[31]利用人工神经网络建立了基于明显不同 VOCs 比率的诊断模型, 对健康个体和癌症患者进行分类, 结果显示, 诊断模型的平均灵敏度和特异度分别为 91% 和 82%; CHENG 等^[32]专注于基于 MS 的代谢组学, 并建立了一个由 7 种代谢产物组成的模型, 显示训练集和验证集受试者工作特征曲线下面积(AUC)分别为 0.993 和 0.998; 另一组研究人员建立了一个由 17 种尿液代谢物组成的多中心研究, 这些代谢物可能在 CRC 患者中检测到, 这些代谢物在训练集和验证集中的 AUC 也分别为 0.967 和 0.868^[33], 与其他类型的生物标志物比较, 尿液代谢物似乎显示出更高的诊断性能, 不过由于代谢组学分析需要复杂的仪器和处理器, 导致了其难以在大规模人群中应用大规模筛查; 而且已报道的代谢组学生物标志物通常由许多参数组成, 因此很难将结果外推到临床^[34]。

3 基于尿液的分子标志物

除传统标志物外, 循环核酸标志物, 如游离 DNA(cfDNA)正在作为液体活检概念出现。液体活检收集生物液体标本, 如血液、唾液、胸腔积液、腹水、尿液和脑脊液, 并通过分析循环肿瘤细胞(CTC)、循环肿瘤 DNA(ctDNA)、cfDNA 或肿瘤教育血小板和蛋白质分子来检测标本中的肿瘤相关分子标记^[35-36]。在 CRC 中, 从正常组织发展至腺瘤并最终发展为侵袭性癌症期间发生的基因组变化主要是由基因组的不稳定性引起的, 该病理进程主要由三大核心机制协同驱动: 染色体不稳定性(CIN)、微卫星不稳定性和 CpG 岛甲基化表型。其中 CIN 表现为所有或大多数染色体的拷贝数异常累积, 是 CRC 最主要的遗传变异模

式。临床数据显示, 约 85% 的转移性腺癌呈现 CIN 阳性表型, 其分子标志是癌基因(KRAS 和 BRAF)的激活、抑癌基因(APC 和 TP53)的失活和 18 号染色体长臂杂合性的丧失, 这促进了 CRC 的发生和转移。在这种情况下, 分子因子已成为诊断和评估疾病进展的生物标志物^[37-38]。因此, 体液中 ctDNA 的发现引起了癌症研究者的广泛关注。ctDNA 的初始测量依赖于实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR), 但由于 qPCR 的灵敏度和特异度有限, 它通常在晚期癌症患者中进行。在许多情况下, 早期癌症中 ctDNA 的比例可能明显低于 0.1%, 而数字 PCR(dPCR)的应用克服了 qPCR 的局限性, 目前广泛应用于分析体液中的生物标志物, 如滴式 dPCR。为了克服 PCR 耗时、昂贵和烦琐过程的限制, 有人提出肽核酸阵列技术^[39-40]。XIANG 等^[41]研究了 1 项 DNA/ γ 肽核酸(γ -pna)杂交纳米基因工程, 通过原位分析和记录肿瘤特异性 DNA 突变, 用于 ctDNA 生物传感。由于其明显的生物稳定性, 突变 ctDNA 触发分离的 γ -pna 链将在肾脏中富集并清除到尿液中用于尿液分析, 可为肿瘤进展和预后评估提供有价值的信息。有研究显示, 尿液 ctDNA 由 2 种不同的成分组成: 经肾肿瘤 DNA(trtDNA)和互补 DNA。trtDNA 分析显示了对非小细胞肺癌、膀胱癌和 CRC 等的潜在诊断和监测作用^[42-43]。最近使用尿液中 ctDNA 检测癌症突变的研究表明, 对于许多类型的癌症, 其灵敏度可以与血浆液体活检相媲美^[44-45]。YU 等^[46]指出, 基于 dPCR 对 CRC 患者血浆和尿液标本中 ctDNA 的 KRAS 和 BRAF 突变进行分析, 尿液 ctDNA 的灵敏度和特异度分别为 85.5% 和 100.0%, 与组织分析的总体一致性为 91.0%, 与血浆 ctDNA 相似(灵敏度为 87.3%, 特异度为 100.0%, 总体一致性为 92.0%), 这项研究的一个主要局限性是突变患者组中假阴性数量很少。这可能是检测灵敏度低的原因, 未来需要使用更灵敏的分子技术。因为目前缺乏标准化的分析方法, 限制了非血液 ctDNA 在临床试验中的使用, 需要研究者进一步的临床验证。

另外, 研究最广泛的表观遗传学信号是 CpG 位点的甲基化(即 5-甲基胞嘧啶)^[47-48]。SKALSKA-BUGALA 等^[49]使用在线二维超高效液相色谱串联质谱法比较了 CRC 和癌前状态尿液中的 DNA 甲基化标记, 发现 5-羟甲基尿嘧啶与 5-羟甲基胞嘧啶在 CRC 患者组具有高度的相关性。CpG 甲基化为癌症检测提供了丰富的信息来源, 克服了与基因组检测相关的几个限制。例如, 甲基化变化具有组织特异性, 因此这些生物标志物的液体活检可以提示可能的癌症部位。在许多不同类型的癌症中, 已经发现数十个

基因改变了甲基化状态。目前有 4 种癌症甲基化标志物的商业试剂盒,即 SEPT9、MGMT、MLH1 和 SHOX2^[50]。

外泌体(EVs)是一组由细胞自然释放的脂质双层颗粒,其在几乎所有体液中都很丰富,含有各种核酸,如微小 RNA、长链非编码 RNA 和环状 RNA,以及作为基因表达调节剂和潜在生物标志物的蛋白质。一团队从 CRC 患者和健康对照者的尿液中分离 EVs 并从中提取 DNA,利用下一代 16S rRNA 测序技术分析细菌组成,发现与健康对照者比较,CRC 患者尿液 EVs 中反映出不同的肠道微生物群,尿液中 EVs 的微生物特征可以作为 CRC 诊断的潜在生物标志物^[51]。MA 等^[52]采用密度梯度超离心技术从 CRC 患者中成功分离到 CD9、CD63 和 CD81 阳性表达的球状膜结构尿 EVs,且无标记液相色谱-串联质谱分析的蛋白质组谱显示,几种蛋白质在不同阶段的 CRC 中表达存在差异。与正常对照者比较,CRC 患者尿 EVs 中 67 个蛋白上调,74 个蛋白下调^[51]。ExoDx Prostate Test 是第 1 个被美国食品和药品监督管理局认证的 EVs 液体活检产品,其通过检测尿液 EVs 中 PCA3、ERG、SPDEF 水平对前列腺癌进行诊断,未来,需要进行更多研究来探索尿液 EVs 在胃肠道疾病中的发展^[53]。

4 结 论

本文主要就 CRC 患者尿液肿瘤标志物的应用及研究进展进行综述。标志物 CEA、CA-199 等检测作为常规辅助检查在临床实践中已经使用了几十年,然而由于其特异度低,其筛查价值不大,大多数主要用于监测术后复发,在 CRC 中的作用仍然存在争议。VOCs 检测方面,因其较高的灵敏度和特异度,以及在致癌方面的作用,给检测 CRC 带来了一个充满希望的未来。ctDNA、EVs 和其他分子亚群的基因组和表观遗传学改变是癌症的潜在生物标志物,ctDNA 在临床实践中的应用越来越广泛,包括早期筛查、复发预测、疗效早期评估及耐药性机制的检测和鉴定。然而,每种方法都有其局限性。首先,尿液收集了来自全身的废物,变化比血液更丰富。尿液的浓度取决于许多因素,包括患者的性别、年龄、饮食、药物及尿液储存方式、时间,甚至一些良性疾病也可能导致其升高。肾脏功能对尿液代谢物检测也有明显影响。因此,在研究尿液肿瘤生物标志物时,假阳性检测率很高,需要结合严格的多重检验进行校正。其次,尿液标志物水平可能因为个体差异而出现明显不一致,统一的临界值难以区分正常与异常。有人提出通过自身对照设计研究,比较同一患者诊疗前后的尿液标本生物标志物而进行纵向分析,若受试者在干预前后的

状态,如环境暴露等干扰变量保持相对稳定,则大多数混杂因素都可以被消除^[53]。另外,由于尿液代谢组学的数据分析复杂,需要标准化标本的收集和处理,否则不同实验室的结果可能难以比较。而当前尿液肿瘤标志物检测方法(如酶联免疫吸附试验、化学发光法)未统一,不同检测方法会得到不同的检测结果;液体活检领域也尚未建立标准化的 ctDNA 分离富集流程,使用不同的技术或检测方法来检测 CTC 或 ctDNA 可能会导致不同的灵敏度和特异度。检测过程中应用的设备昂贵,如基于质谱的 VOCs 分析虽然具有无创优势,但需 GC-MS 设备投入,限制了大规模人群筛查的可行性。最后,当前大多数研究正处于前期探索性基础阶段,样本量相对有限,可能影响标志物筛选的稳定性,这一局限性可能导致部分低丰度标志物未被有效识别,且统计学效力不足可能增加假阴性风险。后续研究需扩大样本量(建议每组 ≥ 50 例)并结合分层分析,以验证当前发现尿液代谢谱的临床适用性。

尽管 CRC 尿液活检存在一定的局限性,但该技术仍代表一种创新性无创筛查手段,其精准鉴别侵袭性 CRC 病灶的能力,可有效避免过度侵入性检查,具备明显的临床转化价值。尿液标本反映了系统代谢状态和部分基因表达,除了联合应用多种肿瘤标志物提高其诊断效能外,它可以被大量非侵入性地收集,通过连续收集某一时段内尿液标本,可监测个体健康状况并进行纵向研究而制订个体化治疗。如纵向整合代谢组学与 VOCs 数据,揭示代谢物-VOCs 关联网络;横向结合血清 CEA 与尿液标志物,建立风险分层模型。随着生物标志物检测技术迭代,高灵敏度尿液检测体系有望实现临床应用转化,最终改善 CRC 患者的预后。

参考文献

- [1] GBD 2019 Colorectal Cancer Collaborators. Global, regional, and national burden of colorectal cancer and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(7): 627–647.
- [2] LI N, LU B, LUO C, et al. Incidence, mortality, survival, risk factor and screening of colorectal cancer: a comparison among China, Europe, and northern America[J]. *Cancer Lett*, 2021, 522: 255–268.
- [3] CARDOSO R, GUO F, HEISSER T, et al. Colorectal cancer incidence, mortality, and stage distribution in European countries in the colorectal cancer screening

- era; an international population-based study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7): 1002-1013.
- [4] JOHNSON P, ZHOU Q, DAO DY, LO YMD. Circulating biomarkers in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(10): 670-681.
- [5] KAWAI K, NOZAWA H, HATA K, et al. Nomogram predicting survival after recurrence in patients with stage I to III colon cancer: a nationwide multicenter study[J]. *Dis Colon Rectum*, 2018, 61(9): 1053-1062.
- [6] HERIOT A G, TEKKIS P P, DARZI A, et al. Surgery for local recurrence of rectal cancer [J]. *Colorectal Dis*, 2006, 8(9): 733-747.
- [7] XU X, ZENG C, QING B, et al. Development of a urine-based metabolomics approach for multi-cancer screening and tumor origin prediction [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1449103.
- [8] DENG W, YE C, WANG W, et al. LC-MS analysis of chiral amino acids in human urine reveals D-amino acids as potential biomarkers for colorectal cancer [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2024, 1245: 124270.
- [9] LIU X, SUN H, HOU X, et al. Standard operating procedure combined with comprehensive quality control system for multiple LC-MS platforms urinary proteomics [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 1051.
- [10] SUN Y, GUO Z, LIU X, et al. Noninvasive urinary protein signatures associated with colorectal cancer diagnosis and metastasis [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2757.
- [11] LIU Y, WANG Y, ZHANG H, et al. Nomogram for predicting occurrence of synchronous liver metastasis in colorectal cancer: a single-center retrospective study based on pathological factors [J]. *World J Surg Oncol*, 2022, 20(1): 39.
- [12] ZHOU H, WANG X C, YUAN B B, et al. Clinical value of combining serum tumor marker detection with fecal occult blood testing in diagnosing colorectal cancer [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2022, 73(3): 26402.
- [13] HAMMARSTRÖM S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues [J]. *Semin Cancer Biol*, 1999, 9(2): 67-81.
- [14] SOUSA A R, OLIVEIRA M J, SARMENTO B. Impact of CEA-targeting nanoparticles for drug delivery in colorectal cancer [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019, 370(3): 657-670.
- [15] NIEDZIELSKA J, JASTRZEBSKI T. Carcinoembryonic antigen (CEA): origin, role in oncology, and concentrations in serum and peritoneal fluid [J]. *J Clin Med*, 2025, 14(9): 3189.
- [16] LAKEMEYER L, SANDER S, WITTAU M, et al. Diagnostic and prognostic value of CEA and CA19-9 in colorectal cancer [J]. *Diseases*, 2021, 9(1): 21.
- [17] BETTEGOWDA C, SAUSEN M, LEARY R J, et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies [J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(224): 224ra24.
- [18] CAMPOS-DA-PAZ M, DÓREA J G, GALDINO A S, et al. Carcinoembryonic antigen (CEA) and hepatic metastasis in colorectal cancer: update on biomarker for clinical and biotechnological approaches [J]. *Recent Pat Biotechnol*, 2018, 12(4): 269-279.
- [19] EL-MASRY S, EL-SAYED I H, LOTFY M, et al. Utility of slot-blot-ELISA as a new, fast, and sensitive immunoassay for detection of carcinoembryonic antigen in the urine samples of patients with various gastrointestinal malignancies [J]. *J Immunoassay Immunochem*, 2007, 28(2): 91-105.
- [20] SAIED G M, EL-METENAWY W H, ELWAN M S, et al. Urine carcinoembryonic antigen levels are more useful than serum levels for early detection of bilharzial and non-bilharzial urinary bladder carcinoma: observations of 43 Egyptian cases [J]. *World J Surg Oncol*, 2007, 5: 4.
- [21] CAO Y, EFETOV S K, HE M, et al. Updated clinical perspectives and challenges of chimeric antigen receptor-T cell therapy in colorectal cancer and invasive breast cancer [J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2023, 71(1): 19.
- [22] ZHANG C, WANG Z, YANG Z, et al. Phase I escalating-dose trial of CAR-T therapy targeting CEA + metastatic colorectal cancers [J]. *Mol Ther*, 2017, 25(5): 1248-1258.
- [23] WU J, LI X, ZHAO M, et al. Early detection of urinary proteome biomarkers for effective early

- treatment of pulmonary fibrosis in a rat model [J]. *Proteomics Clin Appl*, 2017, 11:1002.
- [24] ZHOU M, WANG Q, LU X, et al. Exhaled breath and urinary volatile organic compounds (VOCs) for cancer diagnoses, and microbial-related VOC metabolic pathway analysis: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Int J Surg*, 2024, 110(3):1755-1769.
- [25] VAN LIERE ELSA, VAN DIJK L J, BOSCH S, et al. Urinary volatile organic compounds for colorectal cancer screening: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2023, 186:69-82.
- [26] CHANDRAPALAN S, ARASARADNAM R P. Urine as a biological modality for colorectal cancer detection[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2020, 20(5):489-496.
- [27] GOERTZEN A, KIDANE B, AHMED N, et al. Potential urinary volatile organic compounds as screening markers in cancer—a review[J]. *Front Oncol*, 2024, 14:1448760.
- [28] SILVA C L, PASSOS M, CÂMARA J S. Investigation of urinary volatile organic metabolites as potential cancer biomarkers by solid-phase microextraction in combination with gas chromatography-mass spectrometry[J]. *Br J Cancer*, 2011, 105(12):1894-1904.
- [29] ARASARADNAM R P, KRISHNAMOORTHY A, HULL M A, et al. The development and optimisation of a urinary volatile organic compound analytical platform using gas sensor arrays for the detection of colorectal cancer [J]. *Sensors (Basel)*, 2025, 25(3):599.
- [30] BOULIND CE, GOULD O, DE LACY COSTELLO B, et al. Urinary volatile organic compound testing in fast-track patients with suspected colorectal cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(9):2127.
- [31] GASHIMOVA E, TEMERDASHEV A, PERUNOV D, et al. Quantification of cancer biomarkers in urine using volatilomic approach [J]. *Heliyon*, 2024, 10(19):e39028.
- [32] CHENG Y, XIE G, CHEN T, et al. Distinct urinary metabolic profile of human colorectal cancer[J]. *J Proteome Res*, 2012, 11(2):1354-1363.
- [33] DENG L, ISMOND K, LIU Z, et al. Urinary metabolomics to identify a unique biomarker panel for detecting colorectal cancer: a multicenter study[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2019, 28(8):1283-1291.
- [34] IWASAKI H, SHIMURA T, KATAOKA H. Current status of urinary diagnostic biomarkers for colorectal cancer[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 498:76-83.
- [35] ZHOU H, ZHU L, SONG J, et al. Liquid biopsy at the frontier of detection, prognosis and progression monitoring in colorectal cancer[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1):86.
- [36] MONDAL D, SHINDE S, SINHA V, et al. Prospects of liquid biopsy in the prognosis and clinical management of gastrointestinal cancers [J]. *Front Mol Biosci*, 2024, 11:1385238.
- [37] ZHANG X, HOU H, JIANG M, et al. Aberrant circulating tumor DNA methylation and exosomal microRNA biomarkers for early detection of colorectal cancer[J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50(3):2743-2750.
- [38] MALKI A, ELRUZ R A, GUPTA I, et al. Molecular mechanisms of colon cancer progression and metastasis: recent insights and advancements[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1):130.
- [39] DONG B, NIE K, SHI H, et al. Film-spotting chiral miniPEG- γ PNA array for BRCA1 gene mutation detection [J]. *Biosens Bioelectron*, 2019, 136:1-7.
- [40] TAMEZ A, NILSSON L, MIHAILESCU M R, et al. Parameterization of the miniPEG-modified γ PNA backbone: toward induced γ PNA duplex dissociation[J]. *J Chem Theory Comput*, 2023, 19(11):3346-3358.
- [41] XIANG Z, LU J, MING Y, et al. Engineering of a DNA/ γ PNA hybrid nanoreporter for ctDNA mutation detection via γ PNA urinalysis [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(33):e2310225.
- [42] SALFER B, LI F, WONG DTW, ZHANG L. Urinary cell-free DNA in liquid biopsy and cancer management [J]. *Clin Chem*, 2022, 68(12):1493-1501.
- [43] TIVEY A, CHURCH M, ROTHWELL D, et al. Circulating tumour DNA—looking beyond the blood[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(9):600-612.

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.01.023

三基序蛋白家族蛋白在抗病毒免疫反应中的研究进展^{*}

汪 晓¹综述,孙大康^{2△}审校

滨州医学院附属医院:1. 检验科;2. 医学研究中心,山东滨州 256600

摘 要:三基序蛋白家族(TRIM)作为重要的 E3 泛素连接酶,广泛参与宿主的抗病毒免疫反应,通过其独特的 RBCC 结构域,TRIM 蛋白在抗病毒、细胞信号传导、免疫调控等多个生物学过程中发挥重要作用。该文探讨了 TRIM 蛋白通过泛素化修饰、免疫信号通路调控及自噬反应等机制在抗病毒中的重要功能,并讨论了病毒逃逸机制对 TRIM 蛋白作为药物靶点的影响,提出可能的优化方向,为 TRIM 蛋白作为抗病毒靶点的临床应用和药物开发提供新思路与参考。

关键词:三基序蛋白家族; E3 泛素连接酶; 流感病毒; 乙型肝炎病毒; 单纯疱疹病毒; EB 病毒; 丙型肝炎病毒

中图法分类号:R512.62;R446

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2026)01-0139-06

Research progress of three-motif protein family proteins in antiviral immune response^{*}

WANG Xiao¹, SUN Dakang^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Medical Research Center, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Binzhou, Shandong 256600, China

Abstract: Three-motif protein family (TRIM), as an important E3 ubiquitin ligase, is widely involved in the host antiviral immune response. Through its unique RBCC domain, TRIM proteins play an important role in many biological processes such as antiviral, cell signaling, immune regulation and so on. This review discusses the important functions of TRIM protein in antiviral therapy through mechanisms such as ubiquitination, immune signaling pathway regulation and autophagy, and discusses the impact of viral escape mechanism on TRIM protein as a drug target, and proposes possible optimization directions, providing new ideas and references for the clinical application of TRIM protein as an antiviral target and drug development.

Key words: three-motif protein family; E3 ubiquitin ligase; influenza virus; hepatitis B virus; herpes simplex virus; Epstein-Barr virus; hepatitis C virus

三基序蛋白家族(TRIM)是重要的 E3 泛素连接酶,广泛存在于真核细胞中,其成员之一[非洲爪蟾核因子 7(xnf7)]最早被发现^[1],此后更多的 TRIM 家族成员被鉴定。TRIM 蛋白在真核生物中呈现进化保守性,其基因数量与物种进化复杂性呈正相关,在人类基因组中已鉴定出 80 余个成员,小鼠 64 个,秀丽隐杆线虫 20 个,黑腹果蝇仅发现 10 个^[2]。TRIM 蛋白参与调控天然免疫、细胞凋亡、蛋白质质量控制、细胞内信号传导、自噬和致癌等功能^[3]。有研究发现,TRIM 蛋白在病毒感染中发挥重要作用,目前已明确 TRIM 蛋白至少通过 4 种核心机制发挥抗病毒效应:(1)调控细胞因子依赖性天然免疫应答信号通路;(2)动态调控自噬依赖性抗病毒防御机制;(3)直接靶向病毒组分^[4];(4)通过重组微管对抗病毒^[5]。TRIM

成员在抗病毒免疫中扮演着重要角色,但部分病毒已通过进化逃避机体免疫应答反应,这些 TRIM 蛋白甚至被病毒利用以促进自身复制。本文对 TRIM 蛋白在对抗多种病毒复制中的作用及相关机制的研究进行综述。

1 TRIM

1.1 TRIM 蛋白的结构特征 TRIM 蛋白具有 3 个高度保守的结构域,从 N 端到 C 端依次是 RING 结构域,1 个或 2 个 B-box 结构域和 1 个卷曲螺旋结构域(CCD)^[6]。除上述 3 个典型结构域外,还有一个可变 C-末端,决定了其亚细胞定位、酶活性、蛋白质底物特异性或核酸结合能力。根据 TRIM 蛋白独特的 C 末端结构域,其进一步被细分为 11 个亚家族(CI-CXI)^[7]。

RING 结构域是由半胱氨酸、组氨酸及锌离子共

^{*} 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(2018WS545)。

[△] 通信作者, E-mail: sdekaa@163.com。

引用格式:汪晓,孙大康.三基序蛋白家族蛋白在抗病毒免疫反应中的研究进展[J].检验医学与临床,2026,23(1):139-144.