

- [10] Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNAs in serum; a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases[J]. Cell Res, 2008, 18(10): 997-1006.
- [11] Galardi S, Mercatelli N, Giorda E, et al. miR-221 and miR-222 expression affects the proliferation potential of human prostate carcinoma cell lines by targeting p27kip1[J]. J Biol Chem, 2007, 282(32): 23716-23724.
- [12] Garofalo M, Quintavalle C, Di Leva G, et al. MicroRNA signatures of TRAIL resistance in human non-small cell lung cancer[J]. Oncogene, 2008, 27(27): 3845-3855.
- [13] Stenvold H, Donnem T, Andersen S, et al. High tumor cell expression of microRNA-21 in node positive non-small cell lung cancer predicts a favorable clinical outcome[J]. BMC Clin Pathol, 2014, 14(1): 9.
- [14] Qi Z, Yang DY, Cao J. Increased micro-RNA 17, 21, and 192 gene expressions improve early diagnosis in non-small cell lung cancer[J]. Medical Oncology, 2014, 31(9): 195.
- [15] Healy N, Heneghan H, Muller N, et al. Systemic microRNA as potential biomarkers in cancer. Int[J]. Cancer, 2013, 13(1): 2265-2271.
- [16] 于筱舟, 魏枫, 闫帆, 等. 非小细胞肺癌组织中低表达 microRNA 表达谱[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(5): 291-295.
- [17] Kim MK, Jung SB, Kim JS, et al. Expression of microRNA miR-126 and miR-200c is associated with prognosis in patients with non-small cell lung cancer[J]. Virchows Arch, 2014, 465(4): 463-471.
- [18] Incoronato M, Garofalo M, Urso L, et al. miR-212 increases tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand sensitivity in non-small cell lung cancer by targeting the antiapoptotic protein PED[J]. Cancer Res, 2010, 70(9): 3638-3646.
- [19] Xu M, Wang YZ. miR-133a suppresses cell proliferation, migration and invasion in human lung cancer by targeting MMP-14[J]. Oncol Rep, 2013, 30(3): 1398-1404.
- [20] Li JM, Kao KC, Li LF, et al. MicroRNA-145 regulates oncolytic herpes simplex virus-1 for selective killing of human non-small cell lung cancer cells[J]. Virol J, 2013, 10(7): 241.
- [21] Yanaihara N, Caplen N, Bowman E, et al. Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis[J]. Cancer Cell, 2006, 9(3): 189-198.
- [22] Xing L, Todd NW, Yu L, et al. Early detection of squamous cell lung cancer in sputum by a panel of microRNA markers[J]. Mod Pathol, 2010, 23(8): 1157-1164.
- [23] Shen J, Todd NW, Zhang H, et al. Plasma microRNAs as potential biomarkers for non-small-cell lung cancer[J]. Lab Invest, 2011, 91(4): 579-587.
- [24] Hennessey PT, Sanford T, Choudhary A, et al. Serum microRNA biomarkers for detection of non-small cell lung cancer[J]. PLoS One, 2012, 7(2): e32307.
- [25] Hu Z, Chen X, Zhao Y, et al. Serum microRNA signatures identified in a genome-wide serum microRNA expression profiling predict survival of non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(10): 1721-1726.
- [26] Chen Q, Si Q, Xiao S, et al. Prognostic significance of serum miR-17-5p in lung cancer[J]. Med Oncol, 2013, 30(1): 353.

(收稿日期: 2015-08-21)

• 综 述 •

肺癌肿瘤标志物的研究现状

王鑫蕊 综述, 刘 旭 审校

(天津中医药大学第一附属医院检验科, 天津 300193)

关键词: 癌胚抗原; 神经元特异性烯醇化酶; 细胞角蛋白 19 片段; 循环肿瘤标志物; 微小 RNA

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2015. 23. 040

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)23-3457-03

近年来, 肺癌成为威胁人类健康的主要恶性肿瘤之一, 且发病率逐年增高。临床上传统的肺癌诊断方法有胸部 X 线片、支气管镜检查、痰液细胞涂片等, 但因其特异度和灵敏度有限, 大多数患者发现时已是晚期。肿瘤标志物相比于其他传统诊断方法具有更高的特异度和灵敏度。本文对常见的几个肿瘤标志物及近来新兴的标志物进行综述。

1 常见肺癌肿瘤标志物

肿瘤标志物是由肿瘤细胞分泌产生的, 常见种类有酶、抗原、微量细胞及核糖核酸等, 它们常常存在于血液当中, 随着肿瘤细胞的转移扩散也会在患者组织液及分泌物中测出。健康人体内有极微量的肿瘤标志物, 但在肿瘤患者体内水平较高^[1]。它具有灵敏度高, 特异性强, 标本易取且微创等特点。肿瘤标志物的检测在肿瘤倾向患者的防治、恶性肿瘤的诊断及病程分析、药物治疗后患者的生存期观察中得到了广泛应用。现临床上常应用高特异性的肺癌肿瘤标志物协同其他检测手段进行肺癌诊断。

1.1 癌胚抗原(CEA) CEA 是胚胎抗原类肿瘤标记物, 于 1965 年在大肠癌提取物中发现。CEA 是一种糖蛋白, 其中含有 45%~55% 的糖类, 相对分子质量为 $(150 \sim 300) \times 10^3$, 由 641 个氨基酸组成。组织学检测发现, 正常的结肠柱状细胞和杯状细胞可分泌 CEA^[2]。CEA 对肺癌的特异度最高, 40%~50% 的肺癌患者 CEA 水平明显升高^[3]。

Tomita 等^[4]通过对 CEA 水平的检测发现, 接受切除手术的肺腺癌贴壁状生长型患者比其他型(原位生长、微浸润生长)有较好的生存期。试验采集了 2007~2012 年 181 例接受手术的患者(死于术后其他疾病或失访除外)信息, 结果 5 年间患者 CEA 水平升高了 65.41%, 与正常 CEA 水平的患者相比差异有统计学意义($P=0.0045$), 又对腺癌 3 种类型的患者进行 CEA 水平对比, 发现贴壁状生长型患者明显比其他两种类型有较好的生存期。Arrieta 等^[5]提出了 CEA 对非小细胞肺癌(NSCLC)进行期患者化疗疗效的研究, 检测 180 例符合条件的患者放化疗前后血清 CEA 水平, 发现 CEA 水平下降是肿瘤

客观疗效的敏感而特异的指标,而基线水平上 CEA 升高是接受化疗后 NSCLC 晚期患者的一个敏感的预后指标。CEA 水平上升 14% 提示有较好的无进展生存期。Tomita 等^[6]研究也证实血清 CEA 水平与 NSCLC 的预后相关。临床上,CEA 通常与其他肿瘤标志物联合检测来确诊肺癌^[7]。

1.2 神经元特异性烯醇化酶(NSE) NSE 又称磷酸烯醇转化酶,是糖酵解中的限速酶,属于酶类肿瘤标志物,存在于神经组织和神经内分泌系统。小细胞肺癌(SCLC)组织和神经内分泌细胞功能相似,可分泌出大量 NSE,所以 NSE 被认为是 SCLC 的高特异性肿瘤标志物^[8],NSE 对 SCLC 的特异度为 80%~90%。

Hirose 等^[9]对 103 例 SCLC 患者血清 NSE 水平研究中发现,有 60.2% 复发患者 NSE 水平升高,且接受补救性化疗的患者中 NSE 水平升高了 2.2%,比 NES 未升高的患者未达完全缓解(CR)百分比明显降低($P=0.001$),说明 NSE 可作为 SCLC 复发后生存期良好的预测指标。Yu 等^[10]研究得出 481 例 NSCLC 患者 NSE 的阳性率为 63.6%,且血清水平与患者生存率有明显相关性。

1.3 细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1) 细胞角蛋白是一种支持蛋白,它与肌动蛋白纤维等构成了细胞支架。CYFRA21-1 由多种正常上皮细胞和癌上皮细胞分泌产生,主要存在于肿瘤细胞的单、复层上皮的胞质中,细胞凋亡后以溶解片段的形式释放于血清中^[2]。CYFRA21-1 不是器官或肿瘤特异性蛋白,但与其他细胞的细胞角质蛋白相比,具有更加特定的分布区域。文献报道其经常出现于肺部组织,尤其易于与肺部恶性肿瘤结合。CYFRA21-1 在肺鳞癌患者的血清中水平明显高于其他类型的肺癌,差异有统计学意义($P<0.05$)。Jiang 等^[11]进行了格拉斯哥预后评分(GPS,由 C-反应蛋白和清蛋白计算得出)与 NSCLC 晚期患者血清 CYFRA21-1 水平的关系研究。试验将研究对象分为 NSCLC 晚期组(138 例)和健康对照组(20 例),所有患者接受至少 2 周顺铂的化疗,并进行 2~5 年的生存期观察,测得健康对照组 CYFRA21-1 平均水平为 1.5 ng/mL(0.1~3.1 ng/mL)、GPS 0 分组为 4.6 ng/mL(0.7~35.2 ng/mL)、GPS 1 分组为 11.2 ng/mL(0.4~89.2 ng/mL)、GPS 2 分组为 15.7 ng/mL(2.9~134.6 ng/mL),斯皮尔曼相关系数为 0.67($P<0.05$)。这些数据表明,GPS 分值与 CYFRA21-1 水平成正比,CYFRA21-1 联合 GPS 能更好地对 NSCLC 晚期患者进行预后评估。Lin 等^[12]对接受 2 周辅助治疗的 NSCLC 患者血清 CYFRA21-1 水平进行检测,发现高水平的 CYFRA21-1 对于总生存期具有不好的预后作用,危险比为 1.702。又对 CYFRA21-1 高水平组和正常组平均生存期进行调查,分别为 56 个月、43 个月,差异有统计学意义($P<0.0001$),说明 CYFRA21-1 可作为肺癌的独立预测指标。CYFRA21-1 对鳞癌的灵敏度高达 76.5%,且其水平与肺鳞癌分期呈正相关,同时还可以帮助临床诊断肺部肿瘤与其他肺病。CYFRA21-1 常是检测肺鳞癌的首选指标,化疗后鳞癌患者 CYFRA21-1 水平较化疗前明显下降^[1],CYFRA21-1 水平减少 60% 以上可作为化疗尤其是放疗预后可靠的替代标志物^[13]。

1.4 多种肿瘤标志物联合检测诊断肺癌 由于部分肿瘤标志物是非特异性肿瘤抗原,再加上肿瘤细胞的多源性,单一检测有时候可能会漏查,耽误病情,现临床上已联合检测多种肿瘤标志物来提高灵敏度和特异性。目前临床上常用的肺癌肿瘤标志物有 CEA、NSE、CYFRA 21-1、内皮素-1(ET-1)、鳞状细

胞癌抗原(SCC-Ag)和循环肿瘤标志物(CTCs)等。任何单一肿瘤标志物的检测都存在一定的局限性、缺乏特异性,因此,为了提高诊断肺癌的灵敏度,临床上应采取多种肿瘤标志物对患者进行排查检测。

周本震等^[14]进行了对 NSE、CEA 单一及联合检测的对比,试验结果表明 NSE 对肺癌的诊断灵敏度为 72.9%,特异度为 88.9%;CEA 诊断肺癌的灵敏度为 66.7%,特异度为 77.8%;两项指标联合检测(有一项检测阳性即诊断为肺癌)诊断肺癌的灵敏度为 91.7%,特异度为 82.2%,NSE 联合 CEA 检测的灵敏度明显高于 NSE、CEA 单一检测的灵敏度($P<0.05$)。Molina 等^[15]对 155 例肺癌疑似患者和 647 例肺癌确诊患者进行多项肿瘤标志物的联合检测,其中 NSCLC(鳞癌、腺癌、大细胞肺癌)472 例,SCLC 175 例,发现肿瘤标志物水平与组织分型有关,其中 NSCLC 中 $SCC>2$ ng/mL, SCLC 中 $SCC<2$ ng/mL、胃泌素释放肽前体(ProGRP) >100 pg/mL、NSE >35 ng/mL,两者特异度分别为 97.2%、99.6%,灵敏度分别为 76.7%、79.5%。联合上述几种肿瘤标志物检测对鉴别肺癌类型的准确度可达 77.4%。联合检测较单项检测灵敏度增高,联合检测的肿瘤标志物越多,其灵敏度、特异度和准确度就越高。不同类型的肺癌对肿瘤标志物特异度、灵敏度均不同,所以应考虑不同肿瘤标志物的多种组合来提高肺癌的检出率^[16]。

2 其他新兴肺癌肿瘤标志物

2.1 循环肿瘤细胞(CTCs) CTCs 是从原发肿瘤病灶脱落的细胞,与原发肿瘤功能类似^[17],Ashworth 于 1896 年首次发现。由于 CTCs 在外周血中浓度水平极低,因此临床上需要特殊的技术来检测 CTCs。细胞搜索检测系统是美国食品和药物管理局(FDA)批准用于临床的 CTCs 检测技术,主要分为免疫磁珠富集技术和免疫荧光技术^[18]。另外一种新型的富集技术叫 CanPatrol 法即免疫去除结合纳米法^[19],它通过运用上皮间质转变(EMT)标志物将 CTCs 分为 3 个亚型:上皮细胞 CTC、间质细胞 CTC 和上皮/间质细胞 CTC。肺癌 EMT 型中的 CTCs 与复发的肿瘤干细胞有关。Hofman 等^[20]的研究结果表明,NSCLC 患者术前高 CTCs 计数与预后相关。

2.2 miRNA141 及 miRNA145 miRNA 是真核动、植物中一类非编码的小 RNA,由 22 个核苷酸组成。肿瘤基因组区域中有一半以上 miRNA^[21]。miRNA141 通过负调节 KLF6 基因,导致血管内皮生长因子(VEGFA)升高,致使微血管密度上升^[22]。张潍等^[23]采用实时荧光定量聚合酶链式反应(PCR)对 48 例 NSCLC 组织及原发癌旁正常肺组织的 miRNA-141、miRAN145 水平进行定量分析,结果表明 NSCLC 患者肿瘤组织中 miRNA-141 表达水平明显升高,且与病程分期成正比($P<0.05$)。miRNA-141 在鳞癌患者肿瘤组织表达高于腺癌($P<0.05$)。NSCLC 患者肿瘤组织中 miRAN145 表达水平明显下降,而且与临床分期成反比($P<0.05$),miRNA145 在腺癌患者肿瘤组织表达低于鳞癌($P<0.05$)。miRNA141 基因的高度表达与腺癌总生存期短有关。miRAN141、miRAN145 有可能作为 NSCLC 的重要肿瘤标志物。

3 小 结

医学界各类研究表明肿瘤标志物可作为肺癌的早期诊断、病理分型、疗效及预后的重要指标。虽然常见肿瘤标志物的单一检测对某一类型的肺癌特异度高,这对早期确诊肺癌是远远不够的,考虑肿瘤标志物假阳性及假阴性的因素,要联合其他几种肿瘤标志物,才能提高诊断肺癌的阳性率和灵敏度,因此,

哪几项肿瘤标志物的联合检测能达到最佳检测效果,仍是医学界研究的热点。

临床常用于检测肿瘤标志物的方法有化学发光法、放射免疫分析法及酶联免疫吸附试验,它们对本文中提到的临床上常见肿瘤标志物有着较准确的检测水平。随着医学界对诊断肿瘤的探索,发现了许多分子生物学、基因组学及蛋白质组学水平的物质,这就要求进一步探究更高水平的检测方法,从而达到对患者高检出率、成本小及及时预防的效果。此外,发现能高度特异和灵敏地诊断各类型肺癌,而不需联合其他辅助检查的标志物,仍是急需探讨的课题。

参考文献

[1] 白晓雪. 肺癌肿瘤标志物检测的研究现状[J]. 临床肺科杂志, 2011,16(2):259-260.

[2] 张宝秋,丁湘彧,王雪玉,等. 肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志,2012,33(4):388-390.

[3] 朱金凤. 肺癌肿瘤标志物研究进展[J]. 实用肿瘤杂志,2011,26(3):321-326.

[4] Tomita M, Ayabe T, Chosa E, et al. Correlation between Serum Carcinoembryonic Antigen Level and Histologic Subtype in Resected Lung Adenocarcinoma[J]. Asian Pac J Cancer Prev,2015, 16(9):3857-3860.

[5] Arrieta O, Villarreal-Garza C, Martínez-Barrera L, et al. Usefulness of serum carcinoembryonic antigen (CEA) in evaluating response to chemotherapy in patients with advanced non small-cell lung cancer:a prospective cohort study[J]. BMC Cancer,2013,13(1):254.

[6] Tomita M, Shimizu T, Ayabe T, et al. Prognostic significance of tumour marker index based on preoperative CEA and CYFRA 21-1 in non-small cell lung cancer[J]. Anticancer Res,2010,30(7): 3099-3102.

[7] 张静,包晓玲. 影响肺癌肿瘤标志物检测水平的相关因素分析卫生职业教育[J],2010,28(14):140-141.

[8] 杜红心,罗海峰,彭必江,等. 联合检测 CEA、NSE 和 CYFRA21-1 在肺癌诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志,2010,31(5):447-448.

[9] Hirose T, Okuda K, Yamaoka T, et al. Are levels of pro-gastrin-releasing peptide or neuron-specific enolase at relapse prognostic factors after relapse in patients with small-cell lung cancer[J]. Lung Cancer,2011,71(2):224-228.

[10] Yu DT. Prognostic value of tumor markers, NSE, CA125 and SCC, in operable NSCLC patients[J]. Int J Mol Sci,2013,14(6): 11145-11156.

[11] Jiang AG, Chen HL, Lu HY. The relationship between Glasgow Prognostic Score and serum tumor markers in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. BMC Cancer,2015,15(15): 386.

[12] Lin XF, Wang XD, Sun DQ, et al. High serum CEA and CYFRA21-1 levels after a Two-Cycle adjuvant chemotherapy for NSCLC:possible poor prognostic factors[J]. Cancer Biol Med, 2012,9(4):270-273.

[13] Yang L, Chen X, Li Y, et al. Declines in serum CYFRA21-1 and carcinoembryonic antigen as predictors of chemotherapy response and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. Exp Ther Med,2012,4(2):243-248.

[14] 周本霞,喻飞,王估清,等. 神经元特异性烯醇化酶和癌胚抗原联合检测在肺癌与肺结核鉴别诊断中的价值[J]. 临床肺科杂志, 2015,20(5):951-952.

[15] Molina R, Augé JM, Bosch X, et al. Usefulness of serum tumor markers, including progastrin-releasing peptide, in patients with lung cancer:correlation with histology[J]. Tumour Biol,2009,30(3):121-129.

[16] 王昌生. 肿瘤标志物在肺癌诊断中的联合应用[J]. 河北医学, 2012,18(4):499-501.

[17] Riethdorf S, Pantel K. Advancing personalized cancer therapy by detection and characterization of circulating carcinoma cells[J]. Ann N Y Acad Sci,2010(2010):66-77.

[18] Yu N, Zhou J, Cui F, et al. Circulating tumor cells in lung cancer: detection methods and clinical applications[J]. Lung, 2015, 193(2):157-171.

[19] Wu S, Liu S, Liu Z, et al. Classification of circulating tumor cells by epithelial-mesenchymal transition markers [J]. PLoS One, 2015,10(4):e0123976.

[20] Hofman V, Bonnetaud C, Ilie MI, et al. Preoperative circulating tumor cell detection using the isolation by size of epithelial tumor cell method for patients with lung cancer is a new prognostic biomarker[J]. Clin Cancer Res,2011,17(4):827-835.

[21] Mitra A, Mishra L, Li SL. EMT, CTCs and CSCs in tumor relapse and drug-resistance[J]. Oncotarget,2015,6(13):10697-10711.

[22] Tejero R, Navarro A, Campayo M, et al. miR-141 and miR-200c as markers of overall survival in early stage non-small cell lung cancer adenocarcinoma[J]. PLoS One,2014,9(7):e101899.

[23] 张淮,张伟,王辉,等. miRNA-141、miRNA-145 在非小细胞肺癌中的表达及与临床病理的关系[J]. 西安交通大学学报:医学版, 2015,36(3):368-372.

(收稿日期:2015-08-24)

• 综 述 •

癫痫的遗传学研究进展

李国强 综述,王 剑[△],傅启华 审校

(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心儿科转化医学研究所,上海 200127)

关键词:癫痫; 遗传; 致病基因

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.23.041

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)23-3459-04

癫痫是常见脑部疾病之一,可由多种病因引起,具有产生多次发作的持续性倾向,从而导致神经生物、认知、心理及社会

作者简介:李国强,男,在读硕士研究生,主要从事遗传学研究。 [△] 通讯作者, E-mail:Labwangjian@126.com。