

# 肿瘤标志物

## ——悄无声息的癌症信号

撰文 张磊 绘图 小四

### 从远古的生命活动痕迹到肿瘤的医学诊断

地球生命从单细胞原核生物到真核生物，再到多细胞动植物不停地演绎了38亿年之久，而人类出现不过350万年。生命就像一部既没有观众又没有剧本的大戏，如果把这段时间比为1年的话，人类不过存活了3、4天而已，其余360天的生命演化故事无人知晓。地质学家和古生物学家在远古生命活动遗迹找到“生物标志化合物”，它们是一些记载了原始生物母质的特殊分子结构信息的有机化合物，如原始生化组分碳骨架姥鲛烷(Pr)和植烷(Ph)等。科学家利用这些生物标志化合物将史前时期生物历史的画卷徐徐展开，“寒武纪大爆发”以及“侏罗纪恐龙”等场景栩栩如生地重现到我们眼前。

癌症是威胁人类生命的主要病因之一，中国人一生患癌概率22%，每分钟全国5人死于癌症。肿瘤是基因组和微环境持续相互作用的极小概率结果，其发生和发展是一个黑箱过程。人体中细胞约有50万亿个，身体某处某个细胞在某个时刻发生癌变，人们全然不知。癌细胞静悄悄、无休

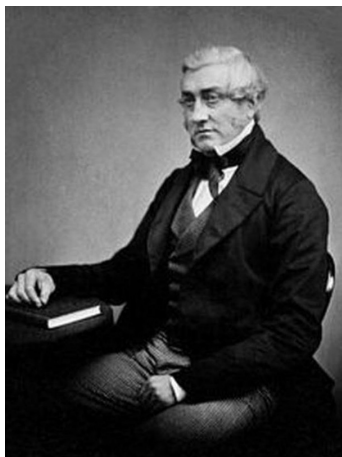
# 肿瘤?



止、无秩序地增生、转移，大量消耗体内营养物质，导致身体免疫机制下降，直到身体出现症状或健康检查时才会注意到它。

目前，癌症检查通过临床症状、影像学和组织病理分析进行综合判断。组织细胞学检查是肿瘤诊断的金标准，也就是我们常说的活检，但这需要肿瘤生长到一定大小时，用手术从局部组织取样切片做病理检查。活检取样要借助一些物理检查如CT或超声引导下进行，最先进的影像设备最小只能发现0.5厘米的肿瘤。显然，更小的肿瘤想要得到活检组织是很困难的，而要等肿瘤增大后再检查势必会延误疾病的诊断和早期治疗，临床确诊的癌症绝大多数已经到了晚期。

早发现、早诊断、早治疗并降低癌症患



英国学者本斯·琼斯

者死亡率一直是肿瘤临床治疗的目标。古生物活动经历数十亿年变迁依然留下了分子印迹,那么癌细胞在身体内也一定会留下活动踪迹。百年来,肿瘤学家像地质学家那样在人体内细胞与分子的海洋中不遗余力地寻找隐藏在身体里那些看不见、摸不着的肿瘤信号,临床医生在患者体内找肿瘤,病理医生在组织中找癌细胞,检验医生在体液中找肿瘤分子,分子生物学工作者在肿瘤细胞中找癌基因。

从1846年英国学者本斯·琼斯(Bence Jones)发现本周蛋白作为多发骨髓瘤的实验室诊断依据以来,肿瘤标志物的研究已有100多年的历史。但直到1963年阿别列夫(Abelev)发现甲胎蛋白(AFP),1965年癌胚抗原(CEA)被发现以后,肿瘤的“生物标志物”测定逐渐才用于临床。特别是20世纪70年代以来,随着生物化学、免疫学、分子生物学及细胞生物学等技术发展,科学家借助先进的仪器手段掀起了一场旷日持久的寻找肿瘤标志物“大会战”。从蛋白到糖类,从激素到同工酶,从DNA到RNA,从基因组到蛋白质组,从转录组到代谢组,从信号转导到表现

遗传撒下天罗地网,科学家扑捉黑夜中的每一个亮点,探寻每一个蛛丝马迹,众多的肿瘤标志物相继被发现。

### 肿瘤标志物有哪些呢?

肿瘤标志物是肿瘤细胞合成、释放或者是机体受肿瘤刺激而产生的物质,它们存在于肿瘤患者的组织、体液和排泄物中,包括蛋白抗原、激素、酶、多胺、癌基因产物、病毒抗原、核酸、游离细胞等。这些物质有的不存在于正常人体内,只见于胚胎时期;有的存在于正常人体内但含量微弱,患癌症时才超过正常值。通过对肿瘤标志物检测,可以早期预警或辅助诊断、分析病程、指导治疗、监测复发或转移、判断预后等。

#### 返祖信号类

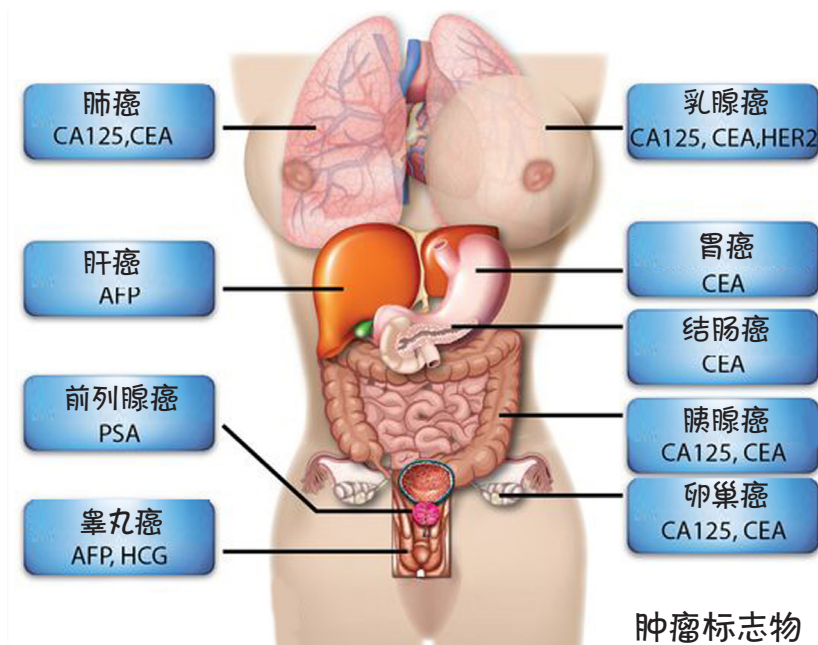
恶性肿瘤细胞通常会发生去分化退回到细胞发育的某个幼稚阶段,其形态和行为均类似于未分化的胚胎细胞,从而巧妙地避开了人体免疫系统和药物的攻击。血液中癌胚蛋白水平异常升高提示可能存在肿瘤,如:甲胎蛋白(AFP)在大约80%的肝癌患者血清中升高,在生殖细胞肿瘤出现AFP阳性率为50%;癌胚抗原(CEA)升高被认为是结/直肠癌的特异性肿瘤标志物,在消化道外肿瘤中也普遍存在。

#### 糖蛋白抗原类

肿瘤细胞内糖基化过程发生变异,从而导致细胞分泌性或细胞膜上的糖蛋白或糖脂中的糖基序列发生改变,形成了和正常糖蛋白不同的特殊抗原,常用的有:卵巢癌相关抗原CA125、胰腺肠癌相关抗原CA19-9、乳腺癌相关抗原CA15-3等。

#### 异常代谢信号类

癌细胞通过不同寻常的代谢途径获



取维持不断增殖所必需的分子材料和能量,导致血清中某些酶活力或同工酶谱、激素、血浆蛋白、多胺等发生异常改变。例如:前列腺酸性磷酸酶(PAP)、前列腺特异性抗原(PSA)可作为前列腺癌的特异性标志,神经元特异性烯醇化酶(NSE)是小细胞肺癌和神经母细胞瘤的标志物,几乎在所有肿瘤细胞中均可检测到端粒酶的活性,甲状腺髓样癌、肺腺癌及小细胞肺癌的病人血清降钙素(CT)明显升高,患绒毛膜上皮癌时人绒毛膜促性腺激素(hCG)明显增高, $\beta_2$ 微球蛋白在临床上多用于证实淋巴系统肿瘤,铁蛋白(Fer)可辅助诊断肝癌,本周蛋白(BJP)是多发性骨髓瘤的典型标志物。

#### 基因突变信号类

从分子生物学的角度,一般认为人类癌症是由致癌基因和肿瘤抑制基因突变积累造成的,基因突变及其相关产物可以临床检测。原癌基因是参与细胞生长、分裂和迁移等重要功能的基因,好比汽车的油门。突变导致基因的过表达,或产物蛋白

活性增强,细胞分裂失控,已发现*EGFR*、*ras*、*myc*、*src*、*sis*、*myb*等家族100多种原癌基因。抑癌基因是一类抑制细胞过度增殖、促进分化和抑制细胞迁移的负调控基因,好比汽车的刹车。几乎一半的肿瘤患者存在转录因子*p53*基因的失活突变,*Rb*基因点突变与胰腺癌的关系密切。*BRCA1*和*BRCA2*突变与乳腺癌发生有密切关系。DNA甲基化对个体的生长、发育、基因表达模式以及基因组的稳定性起到重要的调控作用。致癌物质的作用下,DNA总体甲基化水平和特定基因甲基化程度降低。单核苷酸多态性(SNPs)是基因组中单个核苷酸的排印错误,在人类基因组中广泛存在,研究人员发现超过90个SNPs和乳腺癌发病直接相关。另外,细胞发生癌变后多种信号传导分子会过度表达产生抗凋亡作用,这类抗原包括*ras*、*c-myc*等基因产物。

#### 肿瘤细胞释放核酸信号类

在肿瘤病人的血液、尿液和痰中可发现癌症特异性的核酸物质,这些含有某些类型癌症特征的核酸可作为液体分子标记物。

miRNA可以担任抑癌基因或者癌基因,与肿瘤的形成有着密切的联系。长链非编码RNAs (lncRNAs)被认为是基因组中的暗物质,在癌症发生过程中扮演着重要的角色。譬如*SChLAP1*主要发现在前列腺癌细胞里,它在转移性的前列腺癌里的表达量比早期癌高很多。癌细胞在破裂和死亡时会释放出漂浮在血液中的单链或者双链DNA碎片,这些血浆中游离的循环肿瘤DNA(ctDNA)携带有与原发肿瘤组织相一致的特异性基因突变或其他基因改变信息,能够真实地反映实体瘤组织中的基因突变图谱与频率。癌症患者血浆中还可检出其他一些奇形怪状的肿瘤核酸物质,如血小板RNA、环状RNA (circRNA)、环状DNA (MicroDNAs)等。

### 肿瘤转移信号类

早在1889年,英国医生斯蒂芬·佩吉特(Stephen Paget)提出了“种子和土壤”的学说,认为肿瘤转移的形成是处于旺盛生长状态的肿瘤细胞作为“种子”,当遇到合适的器官、组织的基质环境,即“土壤”时,就会发生肿瘤的转移。外泌体(Exosome)和循环肿瘤细胞(CTCs)的发现不但印证了这一学说,也为临床判断

癌细胞转移提供了有力检测手段。外泌体是一种直径为30~100纳米的纳米级脂质包裹体结构,内部包裹了蛋白、mRNA和microRNA等物质,宿主细胞或肿瘤细胞分泌的外泌体参与了肿瘤发生、生长、侵袭和转移。循环肿瘤细胞是自发或因诊疗操作由实体瘤或转移灶释放进入外周血循环的细胞,是恶性肿瘤患者出现术后复发和远处转移的重要原因。对CTC进行单细胞外显子组测序,可以帮助人们追踪肿瘤的演化,引导对肿瘤的治疗,监控肿瘤的复发。

### 感染性肿瘤信号类

细菌、病毒和寄生虫是最大的致癌因素,可能有多达四成癌症是由病毒引起的,肿瘤病毒基因、抗原及抗体可作为特异性的肿瘤标志物。属于DNA肿瘤病毒的人乳头状病毒(HPV)与人宫颈癌及咽喉癌有关,乙型肝炎病毒(HBV)与肝癌相关,人类疱疹病毒(EBV)与Burkitt淋巴瘤和鼻咽癌的发生有关,而属于RNA肿瘤病毒或逆转录病毒的人类T细胞淋巴性病毒1(HTLV-1)与成人T细胞淋巴瘤和白血病有关。此外,幽门螺杆菌感染是胃黏膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤和胃癌的主要致病因素,测定血清中的幽



门螺杆菌抗体或C<sup>14</sup>呼气实验可检测幽门螺杆菌感染。

肿瘤标志物作为最直接快速有效的诊断手段,其筛选与获得可在肿瘤诊断、发展、治疗以及疗效监测等多个方面发挥重要的作用。肿瘤标志物在临床上被用于肿瘤快速诊断,辅助评估肿瘤患者的分期及分级,帮助制定个体化药物使用策略,判断预后,辅助快速评估手术、放化疗及其他治疗手段的疗效,监测转移复发风险及肿瘤药物耐药性的发生等方面。利用肿瘤标志物“液体活检”可弥补临床上获取患者肿瘤组织的不足,达到实时监测疾病进展的目的。肿瘤标志物还有助于研究人员更加清楚地理解肿瘤发展、复发、转移的分子机制,开发新的治疗方法。

### 肿瘤标志物的局限性

尽管有一定价值的肿瘤标志物已达上百种,新的肿瘤标志物仍在不断发现,但经过广泛的临床应用后,一个不容争议的事实摆在人们面前,那就是这些标志物的灵敏度及特异性都存在很大问题。目前这些标志物临床应用价值仍十分有限,至今尚未找到可替代肿瘤诊断临床“金标准”的肿瘤标志物。

理想肿瘤标志物应具备以下几个特征。

**高灵敏度:**在体液中特别是血液中易于检测,能在极早期发现肿瘤,假阴性低不漏诊。

**特异性强:**即人体正常组织不分泌,不同的肿瘤拥有相对应的肿瘤标志物,假阳性不误诊。

**可定位:**具有器官特异性,可用于判断病变位置。

**可定量:**测定方法精密度高、准确性高,操作方便,在体液中的水平应与瘤体大小、临床分期密切相关。

**病理相关:**可据此判断肿瘤进展、疗效、预后、复发判断。

**半衰期短:**可反映肿瘤的动态变化,监测治疗效果、复发和转移。

现用的肿瘤标志物敏感性和特异性均有限,对肿瘤早期阶段的阳性率低。单一肿瘤标志物检查的结果根本不能作为肿瘤诊断的依据,有70%AFP升高的人,最终检查结果显示并未得肝癌。同时,肿瘤标志物检测呈阴性不一定就能排除肿瘤,因其检测存在假阳性或假阴性。

肿瘤标志物与肿瘤并非一一对应,因为同一肿瘤可含有一种或多种肿瘤标志物,不同肿瘤或同种肿瘤的不同组织类型可有共同的肿瘤标志物,也有不同的肿瘤标志物。肿瘤标志物检测呈阳性不一定是肿瘤,而仅仅是一种提示和信号,需要结合患者的病史、症状、体检及影像检查来综合判断。比如某些良性疾病、某些生理变化(如妊娠和月经)以及红斑狼疮、肾小球肾炎等自身免疫性疾病,肿瘤标志物多呈阳性反应,因此临床上采用肿瘤标志物的组合检测来提高灵敏度。

肿瘤标志物器官和组织特异性通常较差,因此,诊断特异性能达到80%以上,就已经是特异性很好的标志物。但由于肿瘤在人群中的流行率很低,因而肿瘤标志物如采用定性的方法进行检测,其阳性预示值很低。

肿瘤确诊目前仍依赖于组织或细胞病理学的诊断依据。因患者个体差异、患者具体临床情况等因素,肿瘤标志物的分析要结合临床情况,从多个角度比较,才能得出客观真实的结论。

恶性肿瘤在不断发展过程中,癌变过程中局部组织的整体需要有的基因关闭了,有的基因开放了,这种现象被称之为肿瘤抗原表达的异质性。一种标志物在不同患者的同一类肿瘤,在同一肿瘤的不同细胞群体,在同

一群体生长的不同时段,其表达显著不同,可以从高度表达达到完全缺失,迥然有异。

肿瘤标志物多为结构较复杂的蛋白或只能通过抗体确定的糖抗原表位,不同实验室使用的抗体不同,检测方法敏感性和特异性不同,或同一个研究组用同一种方法研究不同的肿瘤,最终所得的标志物千差万别。那么,不同研究组用不同的方法研究不同的肿瘤,得出的更是海量数据和结果,无法得出准确结论,导致现在文献报道的成千上万肿瘤标志物实际应用价值有限。

肿瘤标志物检查基本上只能用于肿瘤的疗效观察以及治疗和复发监测。

### 肿瘤标志物查还是不查?

2013年5月好莱坞明星安吉丽娜·朱莉自曝已经接受了预防性双侧乳腺切除手术,以降低罹癌风险。而真正的原因是由于朱莉母亲给她遗传了突变的BRCA1基因,因此患乳腺癌和卵巢癌的几率都比较高,分别是87%和50%。朱莉这次“出境”似乎赢得了比她任何一次做电影本行时更多的鲜花和掌声,让她瞬间从一个电影明星成为一个捍卫自己生存权的伟大女性,在远隔重洋中国掀起了癌症体检新高潮,这个现象被称为“朱莉效应”。其正能量是引发了人们对癌症防治和健康的关注,副作用是可能存在盲目筛查和过度治疗,其中最受争议的话题是肿瘤标志物。

作为一个健康筛查项目,用于肿瘤预测的前提是应该有预防、阻断对应癌症的方法,否则这种检测不但没有任何价值,反而会给被检者带来巨大的心理和社会压力。肿瘤标志物在健康人体检中,并不能用于癌症“早期”发现。因其阳性率不高,其结果是癌查不出来会害死人;特异性不好,其结果查出来的不是癌会吓死人。“高大上”的基因测序检测一些原癌基因、抑癌基因突变或甲基

化等预测肿瘤的发生,更属于“基因算命”范畴统计学概念炒作,对被查个体来说不具备肿瘤发生的预示意义。一些健康管理机构往往给被检者建议一种良好的生活方式,如不吸烟、少喝或不喝酒、避免接触有害物质等,这种建议其实与肿瘤标志物检查结果无任何关系,对所有人都是适用的。

肿瘤发现和诊断依然有赖于影像检查和病理诊断,即使生物学标志物异常,如果影像结果什么也找不到,医生只能是“望洋兴叹”,不知道何处寻找那一根“针”,更没地方取样“活检”。

真正有效的癌症筛查,需要针对长期接触致癌物质的高危人群、癌症高发区或有癌症家族史的人群、身体出现了“癌症信号”者,根据一个人的家族病史、年龄、性别等因素来做具体有针对性的检查。比如,有肺癌家族史,或年龄大于50岁,每天抽烟一包以上,连续抽了20年以上的人,就需要做肺部的低剂量螺旋CT。对健康人进行肿瘤标志物检查并不能减少肿瘤死亡的风险,反而增加不必要的担忧和额外的其他检查。

(责编 桑新华)

