

肝癌肿瘤标志物的研究进展及应用前景

陈威鹏 王峰 陈成 刘东升 程辉* (通讯作者)

(滨海县人民医院 江苏滨海 224500)

【摘要】肝癌是我国常见恶性肿瘤之一,起病隐匿、进展较快,部分患者确诊时已处于中晚期,早期筛查和预后评估仍是临床诊疗中的重点问题。甲胎蛋白虽为目前应用较广的肝癌血清标志物,但其敏感性和特异性存在一定局限,难以完全满足早期诊断、疗效监测及风险分层需求。近年来,随着分子生物学、蛋白质组学、转录组学和代谢组学技术的发展,非编码RNA、锌指和同源框2、蛋白激酶RNA样内质网激酶等新兴分子逐渐受到关注,并在肝癌发生发展、侵袭转移、耐药调控及预后判断中显示出潜在价值。本文围绕肝癌相关肿瘤标志物的研究进展进行综述,分析其临床应用前景,以期对肝癌早期诊断、联合检测及个体化治疗提供参考。

【关键词】肝癌;肿瘤标志物;非编码RNA;甲胎蛋白;早期诊断;预后评估

Research Progress and Application Prospects of Liver Cancer Tumor Markers by

Chen Weipeng Wang Feng Chen Cheng Liu Dongsheng Cheng Hui* (Corresponding Authors)

(Binhai County People's Hospital, Jiangsu 224500)

[Abstract] Liver cancer is one of the most common malignant tumors in China, characterized by insidious onset and rapid progression; some patients are diagnosed at advanced stages. Early screening and prognosis assessment remain critical challenges in clinical practice. Although alpha-fetoprotein (AFP) is currently a widely used serum marker for liver cancer, its sensitivity and specificity have limitations, making it insufficient for early diagnosis, therapeutic monitoring, or risk stratification. In recent years, advancements in molecular biology, proteomics, transcriptomics, and metabolomics have brought emerging biomarkers such as non-coding RNAs, zinc finger proteins, homologous box 2 proteins, and protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase into focus, demonstrating significant potential in understanding liver cancer pathogenesis, metastasis, drug resistance mechanisms, and prognosis prediction. This review summarizes research progress on liver cancer-related tumor markers and analyzes their clinical applications, aiming to provide insights for early diagnosis, combined biomarker testing, and personalized treatment strategies.

[Key words] Liver cancer; Tumor markers; Non-coding RNA; Alpha-fetoprotein (AFP); Early diagnosis; Prognosis assessment

在全球范围内肝癌为第五大常见肿瘤,且近年来发病率呈上升趋势。据国际癌症研究中心最新统计数据,我国已有超过 50%的肝癌患者发病,新发肝癌患者数量位居世界首位,在国内,肝癌的发病率在所有恶性肿瘤中居第三,死亡率则跃居第二位,并且 5 年生存率仅为 10.1%,每年约有 300 多万人死于肝癌,严重威胁着国民健康^[1]。目前我国临床上大部分的 HCC 患者在确诊时经常已为晚期,基本失去了手术机会,只能接受放射治疗、化学药物治疗以及相应的姑息治疗。肿瘤标志物是由肿瘤细胞自身或机体受到刺激后所产生的一种物质,能够反映癌症的发生、发展,并可用于评估

癌症的临床治疗方案的有效性^[2]。但临床资料显示,单凭该指标对早期肝癌的诊断仍有一定的局限性,其检测能力无法满足当前的临床需求,因此研究者们仍在继续寻找更敏感和特异的肝癌肿瘤标志物^[3]。

近几年,随着蛋白质组学、转录组学、代谢组学以及各类质谱技术的发展和运用,显著促进了肝癌肿瘤标志物的研究进程,使很多新兴的分子成为潜在的 HCC 标志物。本文就目前除 AFP 等常见的肝癌标志物之外的、新兴的肝癌潜在标志物做综述分析。

1 非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA)

从现代分子生物学角度来看,非编码 RNA 是一种非编码蛋白的特定 RNA 分子。miRNA、lncRNA、circRNAs 均是这类物质,具有相同的特点,即均由 DNA 转录而来,而非编码 RNA 则由核内转录而成。非编码 RNA (ncRNA) 与蛋白不同,非编码 RNA 无需翻译即可发挥生物学作用,因而具有调控基因表达、信号转导、细胞分化等多种生命活动的作用。ncRNA 在多种细胞活动以及生物学过程中扮演着重要调控作用,并且多项研究表明,ncRNA 的异常表达与肝癌的发生和发展关系密切^[4]。

1.1 miRNA

miRNA 通常是由 21-23 各核苷酸组成的非编码 RNA, RNA 介导的 RNA 干扰复合物 (RISC) 是一种新型的 RNA 干扰复合物,它能通过碱基配对识别下游靶基因,使其降解并抑制蛋白的翻译,从而抑制靶基因的表达。miRNA 作为一种重要的分子标志物,被广泛用于疾病的诊断、预后及治疗。miRNAs 在肿瘤、糖尿病、心血管等疾病中的作用日益引起人们的关注。

研究者使用不同的方法探究 miRNA 在乙肝和肝癌中的表达,结果显示,miR-25、miRNA-375 在对照组与肝癌组中的表达有明显差异 (AUC=0.997)。另一研究表明,miR-122, miR-192, miR-21, miR-223, miR-26a, miR-27a 和 miR-801 在 HCC 与非 HCC 人群中的差异显著,这些人群中不但有健康志愿者,还包括了还有乙肝及肝硬化的,提示通过检测这些物质的水平,可作为一项诊断肝癌的重要标志物^[5]。更重要的是,在包含 3423 例肝癌、2403 例慢性肝炎和 1887 例健康对照的 50 项研究中,miR-21 和 miR-122 被证明为有统计学意义的肝癌标志物。综合分析表明,miR-21 和 miR-122 在区分 HCC 和对照组的意义上优于区分慢性肝炎和对照组。

1.2 LncRNA

LncRNA 是一类长达 200nt、缺少开放读码框的非编码 RNA。LncRNA 是一类重要的转录因子,在细胞核内具有重要的功能,主要参与 RNA 的激活和 miRNA 稳定性的调控。研究表明,LncRNA 的异常表达对肝癌的诊断和预后有明显影响。目前 LncRNA 作为诊断标志物在肝癌中已有很多报

道,但鲜有关于 LncRNA 作为预测肝癌患者预后指标的相关报道。

有研究报道,LINC00261, TRELM3P, GBP1P1, and CDKN2B-AS1 的异常表达与肝癌患者的预后密切相关,低风险评分的肝癌患者预后良好 (HR=1.802, P=0.003)。我们前期研究发现,lncRNA HULC 在 HCC 组织中异常高表达,并与患者临床分期及肝内转移密切相关。另外,ZEB1-AS1 及 DANCER 在 HCC 组织中高表达。并且通过抑制钙粘着蛋白的功能影响肝癌的预后^[6]。

1.3 circRNA

circRNA 是指成环状的 RNA,与线性的 RNA 不同的是,circRNA 相对于其他 RNA 而言,更稳定、更不容易降解。circRNAs 是新近发现的一类具有多个 miRNA 结合位点的环状 RNA,能够与 miRNA 结合,解除其对靶基因的抑制作用,进而上调靶基因的表达。circRNA 与疾病的发生、组织的发育以及基因的调控密切相关。

研究显示,circMAT2B 结合 miR-338-3p 后导致参与糖酵解的 PKM 表达增加,进而调控肿瘤在缺氧状态下的代谢。circITCH 可以调控 Wnt 通路抑制多种癌症的发展,并且研究发现,ITCH 在肿瘤组织中有低表达,尤其是在肿瘤附近的组织中发现 ITCH 水平异常升高,这也可作为肝癌预后的评估指标,说明 circITCH 在肝癌患者中起到了抑癌作用。

2 ZHX2

ZHX2 (zinc fingers and homeoboxes 2, 锌指和同源框 2) 属于 ZHX 家族成员之一,与肝癌、肾癌、骨髓瘤等多种肿瘤的发生发展过程密切相关 (图 1)。ZHX2 可以负向调控甲胎蛋白 (AFP)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3 (GPC3)、印迹基因 19 (H19) 等多种肝癌肿瘤标志物的表达,作为一种新型的肿瘤抑制基因,其在 HCC 中的功能已受到广泛重视。我们前期研究发现,ZHX2 基因启动子区域高甲基化,可使其在 HCC 中表达下调,并与 HCC 的分化水平成正相关。ZHX2 不仅在肝癌中被发现抑癌作用,在多发骨髓瘤中,ZHX2 的表达亦显著下调,且与肿瘤的增殖和浸润呈负相关。但与上述研究不同的是,有研究者于 2018 年在《Science》杂志上发文称,抑癌基因 VHL 在肾癌组织中表达缺失,而 ZHX2 表达升高。ZHX2 通过与细胞周期蛋白 A (cyclin A) 和细胞

周期蛋白 E (cyclin E) 的启动子中的 CCNA2 和 CCNE1 区域结合, 使其发生超甲基化, 抑制其转录, 进而抑制 cyclin A 和 cyclin E 的表达, 使细胞周期阻滞在 G1 期, 抑制肝癌细胞的增殖。功能回复实验证实, 抑制 cyclin A 和 cyclin E 可以减弱敲减 ZHX2 对肝癌的增殖促进作用。此外, ZHX2 能够将 GPC3 进行抑制后, 使其在 HCC 细胞中的表达不断降低, 能够防止其增殖, 以达到控制疾病的目的。并且 ZHX2 可以结合 MDR1 的启动子区域, 并且 ZHX2 发挥转录抑制作用依赖与核因子 YA (NF-YA) 的结合, 进而抑制 MDR1 的转录和表达, 增强肝癌对药物的敏感性, 发挥药物增敏作用。

3 PERK

内质网 (ER) 是一种重要的细胞器, 是一种重要的细胞器。在复杂的生化环境中, 蛋白的合成和折叠是一个非常重要的过程, 它必须在内质网的帮助下进行一系列的去折叠、糖基化、泛素化等修饰, 从而影响蛋白的稳定性和功能。内质网也是一种重要的生物活性物质, 它可以帮助细胞清除损伤和错误折叠的蛋白, 从而保护机体免受伤害。但当 ERS 持续存在时, 则会诱导细胞发生凋亡。PERK (蛋白激酶 RNA 样内质网激酶, protein kinase RNA-like ER kinase) 是 ER I 型跨膜蛋白, 激活的 PERK 使 eIF2 α 的第 51 位丝氨酸发生磷酸化, 从而暂停或减缓蛋白质的合成。多数蛋白质的合成

会被 eIF2 α 暂停, 然而少数与应激相关的蛋白反而表达上调, 这其中主要包括 ATF4 (activating transcription factor 4, 转录起始因子 4)。ATF4 可以促进 CHOP (C/EBP homologous protein, C/EBP 同源蛋白) 的表达, CHOP 可以通过下调 Bcl-2 抗凋亡蛋白的表达, 提高线粒体对促凋亡的敏感性, 进而诱导细胞的凋亡。

4 展望

由于单一肿瘤标志物的特异性和敏感性存在明显的限制, 临床上多采用多种标志物联合检测的方法用于肝癌的诊断和预测预后。综上所述, 肝癌相关的新兴分子已经取得了一定的研究进展, 为肝癌的诊断、治疗和预后提供了新的想法和思路。但目前肝癌肿瘤标志物相关研究仍存在一些问题: ①已筛选出区别肝癌和正常组织的分子, 如何实现成果转化是亟待解决的问题; ②因肝癌的发生及发展机制非常复杂, 除了要在各种分子在理论上预测外, 仍需要大规模的临床队列研究来验证; ③研究过程中的有着多种因素均可以导致结果有所偏差, 如何实现流程标准化, 并且再现有报道中, 分子的表达水平存在差异; ④临床普及对各种新分子的认识。随着科学发展, 相信肿瘤标志物在肝癌诊断、治疗和预后中的特异性和敏感性会不断提高。

参考文献:

- [1]Feng RM, Zong YN, Cao SM, Xu RH. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics? Cancer Commun (Lond) 2019, 39(1): 22.
- [2]Zhang Z, Chen P, Xie H, Cao P. Using circulating tumor DNA as a novel biomarker to screen and diagnose hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Cancer Med 2020, 9(4): 1349-1364.
- [3]Mustafa GM, Larry D, Petersen JR, Elferink CJ. Targeted proteomics for biomarker discovery and validation of hepatocellular carcinoma in hepatitis C infected patients. World J Hepatol 2015, 7(10): 1312-1324.
- [4]Chen S, Zhang Y, Wu X, Zhang C, Li G. Diagnostic Value of lncRNAs as Biomarker in Hepatocellular Carcinoma: An Updated Meta-Analysis. Can J Gastroenterol Hepatol 2018, 2018: 8410195.
- [5]Zhou J, Yu L, Gao X, Hu J, Wang J, Dai Z, et al. Plasma microRNA panel to diagnose hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2011, 29(36): 4781-4788.
- [6]Panzitt K, Tschernatsch MM, Guelly C, Moustafa T, Stradner M, Strohmaier HM, et al. Characterization of HULC, a novel gene with striking up-regulation in hepatocellular carcinoma, as non coding RNA. Gastroenterology 2007, 132(1): 330-342.