

Research Status of Serological Markers in Gastric Carcinoma

Shixiong Chen Xiaoke He

Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong, 524100, China

Abstract

Exploring a new method for the diagnosis of early gastric carcinoma is one of the most important schemes to improve the survival rate of patients with gastric carcinoma. This paper summarizes the research situation of serological methods in the diagnosis of gastric carcinoma in recent years, so as to provide a basis for the early diagnosis of gastric carcinoma. Carbohydrate antigen, traditional pepsinogen and new serum tumor markers commonly used in clinic provide a simple, convenient, safe and sensitive detection method for early diagnosis of gastric carcinoma. It is of great significance for the screening and diagnosis of early gastric carcinoma and the prognosis and recurrence of gastric carcinoma.

Keywords

gastric carcinoma (GC); early diagnosis; serum marker

胃癌血清学标志物的研究现状

陈仕雄 何小科

广东医科大学, 中国·广东 湛江 524100

摘要

探寻早期胃癌的诊断新方法,是提高胃癌患者生存率最重要的方案之一,本文通过分类概括世界各国近年来血清学方法诊断胃癌的研究情况,为胃癌的早期诊断提供依据。临床常用的糖类抗原、传统的胃蛋白酶原及新型血清肿瘤标志物,为胃癌的早期诊断提供了简单便捷、安全灵敏、利于动态监测的检测方式,对早期胃癌的筛查诊断及胃癌的预后判断、复发检出等均具有重要意义。

关键词

胃癌(GC);早期诊断;血清标志物

1 引言

据世界卫生组织估计,全球癌症负担正在逐步加重,2018年胃癌新发病例数约100万,占全球新发病例数的5.7%,位居第五位;因胃癌致死人数约8.3万人,占全球癌症死亡人数的8.2%,排第三位。据估计,在100万例新发胃癌患者中,超过78万将会死亡,其中,中国作为人口大国,占据了亚洲癌症发病与死亡的大部分^[1]。目前胃镜病理活检是公认的诊断标准,因其检查费用较高昂、风险相对大、普查可行性差,故而不为广大群众所青睐。因此建立一种简便快捷、安全灵敏、利于动态监测的检查方法,对早期胃癌的筛查诊断及胃癌的预后判断、复发检出等均具有重要意义。本文就近年来胃癌相关的血清肿瘤标志物的世界各国研究进展作一综述。

2 血清肿瘤标志物的意义

血清肿瘤标志物(Tumor Marker)指存在于血液中可检测到的与肿瘤的发生、发展有关的物质,其或不存在于正常人血清中,或在血清中含量远超过在正常人的含量,其存在或量变可提示肿瘤的性质,如肿瘤的发生、细胞分化及功能,从而对于肿瘤的诊断、分类、预后和复发判断及指导临床治疗中起到重要作用。据悉,肿瘤标志物种类繁多,通常包括蛋白质、激素、酶、糖决定簇、病毒和肿瘤相关基因等等。至今为止,用于胃癌早期诊断的血清学肿瘤标志物可将其归类为:酶类血清学指标、蛋白类血清学指标、激素及细胞因子类指标、一些新兴血清学指标(包括血清miRNA、血清某些基因甲基化、循环肿瘤细胞、血清代谢组学)等^[2]。肿瘤的发生、发展是个非常复杂和隐匿的过程,血清学肿瘤标志

物检测有望成为筛查早期胃癌的重要手段,但并不能百分百诊断胃癌,不能完全代替病理及其他影像学检查。

3 糖类抗原

糖类抗原(CA):是指肿瘤细胞表面的抗原物质或是由肿瘤细胞所分泌的物质,是近年来临床普遍使用的肿瘤标志物。其中,(1)癌胚抗原(CEA)在直肠癌患者血清中高度表达,其血清抗体与肠癌患者的血清存在交叉反应,肿瘤细胞中的高浓度CEA最终导致血清高浓度CEA,为CEA作为肿瘤标志物提供诊断依据。(2)CA19-9是迄今胰腺癌最敏感的血清标志物,当与其他血清标志物组合时,也用于筛选胃癌,单独检测胃癌阳性率约为25%-60%,且与肿瘤分期有关。(3)CA72-4也被认为是目前诊断胃癌最敏感的肿瘤标志物之一,其对胃癌有较高的敏感性和特异性。(4)CA125是常运用于卵巢癌的诊断及术后是否复发的判断,对于其他非卵巢恶性肿瘤也有一定阳性率,作为胃癌的血清标志物时的灵敏度约为40%。(5)糖类抗原242(CA242)是一种唾液酸化的糖脂类抗原,临床上主要用于诊断结直肠癌、胰腺癌、肺癌和胃癌等。胃癌敏感的血清肿瘤标志物很多,在仔细地分析其特征性差异后,才能判断相应标志物代表的意义,有助于更好的决策和预后。

4 胃蛋白酶原

胃蛋白酶原(pepsinogen,PG)由两种类型组成:胃蛋白酶原I(PGI)和胃蛋白酶原II(PGII),分别由胃底粘膜及主细胞分泌。两者均可随胃萎缩和特化细胞丧失而减少,低PGI水平及低PGI/II比率都是胃粘膜萎缩性改变的良好指标。众所周知,幽门螺杆菌感染及胃萎缩在胃癌的发展中起着重要作用,一项荟萃分析表明,根除幽门螺杆菌可以降低健康无症状感染者的胃癌发病率。胃癌与血清PG、幽门杆菌等危险因素之间存在强烈的关联,通过PG预测胃癌发病率可能性很高。在日本,联合血清抗幽门螺杆菌IgG抗体和血清胃蛋白酶原浓度,再辅以内窥镜检查方法,是一种筛查胃癌风险经济有效的方法^[9]。Gantuya等人研究得出,PGI/II<3.1临界值是大规模预测高风险患者的最佳指标^[4]。在相关的测试结果中,最佳PGI/II(PGR)截止值为2.5和3.0时,PG及幽门杆菌抗体的获得最高敏感度和特异性,但特异性明显偏

低,即对胃癌发展的预测准确性也很低^[5],故使用PG、抗幽门杆菌抗体进行胃癌筛查存在明显的局限性。因此,早期胃癌的筛查仅仅通过PG及PGR的变化来诊断特异性不强,或许通过联合其他血清胃癌标志物、内镜检查等序贯性筛查的方法反而更精准。

5 新型血清肿瘤标志物

5.1 循环肿瘤细胞

循环肿瘤细胞(CTC):脱离肿瘤环境进入血液循环的肿瘤细胞称为“循环肿瘤细胞”,简称CTC。胃癌起源于胃壁最表层的黏膜上皮细胞,当肿瘤细胞脱离后进入血液甚至达到远端部位,增殖生长并形成远处转移病灶,CTC不仅体现出胃肿瘤的存在,更与胃癌转移密切相关,故CTC可以作为肿瘤早期诊断、转移及预后判断的重要依据。一项研究报告表明CTC对患者无进展生存期的影响巨大^[6],患者治疗前后CTC阳性均表示胃癌细胞的广泛弥散,生存期明显缩短。近年来,人们发现胃癌患者循环肿瘤细胞阳性率还是明显区别于胃良性病变及健康人,并且有研究指出CTC水平与肿瘤浸润深度、淋巴结转移、TMN分期有关,在某种程度上或许可以判断相应临床特征,说明患者疾病状态^[7,8]。

5.2 MicroRNA

MicroRNA(miRNA)是一类内生的、长度约20-24个核苷酸的小RNA,是由约70-90个碱基大小的单链RNA前体经加工后生成,具有高度的保守性、时序性和组织特异性。而循环microRNA则是血液循环中稳定的microRNA,通常包裹在外来体或与蛋白结合形成的稳定分子标志物。最近的许多研究表明microRNAs(miRNAs)参与各种恶性肿瘤的发展、分化、炎症和发病机制,绝大多数miRNA在各种类型的癌症中起肿瘤抑制剂或癌基因的作用,由于miRNA对于不同类型组织的特异性,它们可用于诊断、预测癌症患者的临床结果或治疗靶标^[9]。彭启亮等人发现单个miR-106灵敏度及特异性显著但不足以进行早期诊断,血清miR-106相关组合标记物具有比单独的具有更高的诊断准确性,其诊断稳健性不亚于糖类抗原^[10]。表明miRNA作为胃癌的非侵入性诊断标志物的可行性。

5.3 LncRNA

长非编码RNA(lncRNA)属于一类长度大于200个核

苷酸的不编码蛋白质的调节 RNA, 参与细胞内多种过程调控, 其种类、数量及功能目前尚不明确。针对 lncRNA 在胃癌发生发展中起重要的调节作用, 主要与致癌或抑癌基因、转录因子或 miRNA 及细胞膜转运蛋白相关, 但是还有一些 lncRNA 的具体作用机制尚不完全明确。有文献研究表明, lncRNA 参与了 X 染色体沉默、基因组印记以及染色质修饰、转录激活、转录干扰、核内运输等多种重要的调控过程, 例如长非编码 RNA EGOT 在 GC 中起癌基因的作用^[11]; 胃癌组织中 lncRNA NEAT1 的表达水平升高, 可以调节胃癌患者的恶性状态和预后, 表达下调则显著抑制胃癌在体外的迁移和侵袭^[12]。随着研究的进展, 作为竞争性内源性 RNA 的 lncRNA 既可以是 microRNA 的前体, 也可阻止 miRNA 介导的靶基因沉默, 即有些 lncRNA 的内含子可以产生短的非编码 RNA 如 miRNA, 有些 lncRNA 则可以直接或间接与 miRNA 的部分序列相互结合, 从而影响 miRNA 的表达^[13], 表明 lncRNA 可以替代 microRNA 成为肿瘤的诊断和预测的循环血清标志物。因此, 长非编码 RNA 有成为胃癌诊断和预后的有价值的潜在血清生物标志物。

6 展望

人们关于肿瘤的起始及进展的研究仍是冰山一角, 迄今为止, 单一血清肿瘤标志物对胃癌的检测能力存在灵敏度和特异性偏低的不足, 许多血清标志物受到炎症、感染、创伤及其他类型器官病变的影响, 多种血清标志物联合检测的鉴定对于确定胃癌检测最佳选择至关重要。同时, 由于基因的变异和肿瘤组织特异蛋白与肿瘤直接相关, 因此, 未来血清标志物的研究重心必将在血清癌基因、抑癌基因、蛋白质组学的检测, 这注定为提高胃癌早期诊断率带来新的思绪。

参考文献

- [1] Bray,F.,et al.,Global cancer statistics 2018:GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J].CA Cancer J Clin,2018.68(6):p.394-424.
- [2] 李欣,张朝明.胃癌早期诊断血清学指标研究进展[J].实用肿瘤杂志,2015,30(06):578-582.
- [3] Saito,S.,et al.,Cost-effectiveness of combined serum anti-Helicobacter pylori IgG antibody and serum pepsinogen concentrations for screening for gastric cancer risk in Japan[J].Eur J Health Econ,2018.19(4):p.545-555.
- [4] Gantuya,B.,et al.,Evaluation of serum markers for gastric cancer and its precursor diseases among high incidence and mortality rate of gastric cancer area[J].Gastric Cancer,2019.22(1):p.104-112.
- [5] Hamashima,C.,et al.,Receiver operating characteristic analysis of prediction for gastric cancer development using serum pepsinogen and Helicobacter pylori antibody tests[J].BMC Cancer,2017.17(1):p.183.
- [6] 冯彦虎,陈昊,李玉民.循环肿瘤细胞及循环核酸检测在胃癌中的研究进展[J].兰州大学学报(医学版),2016,42(05):48-54.
- [7] 孙建兵,吉翔,汪亚辉,马凯,于建平,李洪涛,韩晓鹏,刘宏斌.循环肿瘤细胞与胃癌患者临床病理特征及预后的关系研究[J].中国普外基础与临床杂志,2019,26(01):25-30.
- [9] 郭迎雪,李贵新,李方超,李新新,李敖.胃癌中循环肿瘤细胞与临床特征的关系[J].潍坊医学院学报,2016,38(01):73-75.
- [9] Wei,L.,et al.,Clinical utilization of serum- or plasma-based miRNAs as early detection biomarkers for pancreatic cancer: A meta-analysis up to now[J].Medicine (Baltimore),2018.97(35):p.e12132.
- [10] Peng,Q.,et al.,Comprehensive and integrative analysis identifies microRNA-106 as a novel non-invasive biomarker for detection of gastric cancer[J].Journal of Translational Medicine,2018.16(1):p.127.
- [11] Peng,W.,et al.,LncRNA EGOT Promotes Tumorigenesis Via Hedgehog Pathway in Gastric Cancer[J].Pathology & Oncology Research,2017.
- [12] Fu,J.,Y.Kong and X.Sun,Long noncoding RNA NEAT1 is an unfavorable prognostic factor and regulates migration and invasion in gastric cancer[J].Journal of Cancer Research and Clinical Oncology,2016.142(7):p.1571-1579.
- [13] 朱银银,艾合麦提江·库尔班,沈钰杰,沈凡含,廖奇.胃癌中长非编码 RNA 调节网络的研究进展[J].中国细胞生物学学报,2017,39(10):1369-1373.