

doi: 10.3969/j.issn.1674-1242.2023.04.003

精准医学背景下肺腺癌肿瘤标志物的研究进展

宫慧敏, 邱望仁

(景德镇陶瓷大学信息工程学院, 江西景德镇 333001)

【摘要】 该文基于测序技术和人类基因组计划的不断发展, 对医学工作者和生物信息工作者在肺腺癌领域取得的成果进行归纳分析, 阐述了肺腺癌标志物的研究进展等。该文首先介绍了传统通过血清检测的肺腺癌标志物的研究进展, 梳理了传统标志物从单一检测到联合检测的发展过程。其次介绍了在精准医学背景下, 以多组学数据为依据的肺腺癌肿瘤标志物的研究进展。最后对该领域后期工作提出了展望, 有利于研究人员准确掌握发展动态, 开阔研究思路。

【关键词】 肺腺癌; 肿瘤标志物; 多组学数据**【中图分类号】** R-1、O235**【文献标志码】** A

文章编号: 1674-1242 (2023) 04-0338-09

Research Progress on Tumor Markers in Lung Adenocarcinoma under the Background of Precision Medicine

GONG Huimin, QIU Wangren

(School of Information and Engineering, Jingdezhen Ceramic University, Jingdezhen, Jiangxi 333001, China)

【Abstract】 Based on the continuous development of sequencing technology and the Human Genome Project, this article summarizes and analyzes the achievements of medical and bioinformatics workers in the field of lung adenocarcinoma, and elaborates on the research and progress of lung adenocarcinoma biomarkers. The article first introduces the research progress of traditional serum-based lung adenocarcinoma biomarkers and outlines the development process from single detection to combined detection. Secondly, it presents the research progress of lung adenocarcinoma tumor biomarkers based on multi-omics data in the context of precision medicine. Finally, the article provides an outlook on future work in this field, which is beneficial for researchers to accurately grasp the development trends and broaden their research ideas.

【Key words】 Adenocarcinoma of the Lung; Tumor Markers; Multi-Omics Data

0 引言

国际癌症研究机构 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 公布了 2020 年世界癌症数据。数据表明, 在死于癌症的人中, 有 18% 的人死于肺癌, 男子癌症发生率以肺癌最高^[1]。肺腺癌 (Lung Adenocarcinoma, LUAD) 属于非小细胞肺癌 (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) 的一种, 患者人数

占肺癌患者总人数的 40% ~ 50%^[2-4], 大多起源于支气管黏膜上皮, 主要来自小支气管的黏液腺, 也有少数来自大支气管的黏液腺。该疾病发展缓慢, 初期症状不明显, 一旦患者被确诊, 大部分已经是中晚期, 无法通过手术摘除病灶。前些年对肺腺癌患者治疗方法的选择非常有限, 就是根据患者身体的不同情况进行放疗或化疗从而延长患者的生存期, 而不是治愈患

收稿日期: 2023-10-15。

作者简介: 宫慧敏 (1998—), 女, 河北省承德市人, 硕士研究生, 从事生物信息数据统计分析的研究。

通信作者: 邱望仁, 男, 教授, 硕士研究生导师, 电话 (Tel.): 0798-8487099, 邮箱 (E-mail): qiuone@163.com。

者。但是放化疗往往会出现骨髓抑制的不良反应，骨髓抑制的发生往往会干扰肿瘤治疗计划，影响患者预后，在通过放化疗提高肿瘤患者总生存率、局部控制率和改善肿瘤预后的同时，也增加了骨髓抑制的发生率^[5]。因此，“早发现、早干预”对于肿瘤患者的治疗尤为重要。

肿瘤标志物是肿瘤分泌到血液中被检测到的生物学指标，与癌症的产生、发展密切相关，可以作为病理分析、肿瘤进展程度判断、疗效检测的依据。由于血清检测具有简单、无创伤及经济合理等特点，在临床上得到了广泛的应用。一些医务工作者和生物信息研究人员做了大量的工作，通过分析患者的血清样本，寻找与各种癌症相关的肿瘤标志物，以便对患者进行早期判别和早期干预治疗。

近年来，随着“精准医学”计划的提出和基因组学的发展，肿瘤标志物的研究内容逐步扩展。研究人员通过一系列分析，确定一些基因与癌症的产生密切相关，并把这些与癌症有关的基因称为新型肿瘤标志物。要确定新型肿瘤标志物，就必须通过癌症患者的基因获得；要想获得基因，就要用到基因测序技术。早期，基因测序费用高昂，普通人根本无法承受，所以这项研究一直没有在临床上得到普遍的应用。近年来，人们对基因测序技术进行了改革，基因测序费用大幅降低，癌症患者的基因被测序保留了下来，医务工作者可以对其进行分析研究，找出癌变基因，确定新型肿瘤标志物。

“精准医学”就是要进行个性化的治疗，若在确定癌症之前能够明确肿瘤标志物，那么对癌症患者的早诊断筛查、选定治疗方法、评估治疗效果等都有积极的作用。目前针对肺腺癌肿瘤标志物研究已经取得了很大的进展和突破，本文按传统的肺腺癌肿瘤标志物和新型肺腺癌肿瘤标志物进行分类说明，并对未来的发展进行展望。

1 传统的肺腺癌肿瘤标志物

在对肺腺癌患者进行血清检测时，需要对各项数据进行分析，尤其是对以往确定的一些肿瘤标志物进行重点分析，最后得到有价值的信息。癌胚抗原、甲胎蛋白及糖类抗原等指标都可以作为肺腺癌肿瘤标志物，并可以通过血清检测测得。

1.1 癌胚抗原

癌胚抗原 (Carcinoembryonic Antigen, CEA) 是一种存在于胚胎时期的酸性蛋白，在婴儿逐渐长大的过程中，其含量会慢慢降低。若在非孕妇及非婴儿时期检测出 CEA 含量比较高，则要考虑身体发生病变的可能性。检测患者的 CEA 含量，主要应用于两方面。一方面，根据 CEA 含量对患者是否患肺腺癌进行预测。2015 年，左震华等^[6]通过 ROC 曲线确定 CEA 含量在肺腺癌诊断和筛查中是有一定价值的，曲线下面积达到 0.881 (高于 0.7 的参考值)。因此，可以把 CEA 含量作为肺腺癌筛查的标志物之一。当在血清检测中发现 CEA 值有所增加时，可以针对患者的其他指标进行肺腺癌相关检测。另一方面，对肺腺癌患者治疗后，可以通过检测 CEA 含量评价治疗效果。例如，姬会芝^[7]通过回顾性分析 46 例中晚期肺腺癌患者的资料，探究 CEA 含量会受到哪些因素的影响。结果显示，吸烟史是影响中晚期肺腺癌患者血清中 CEA 含量的独立因素。

在预后评估方面，还有人通过 CEA 含量对顺铂联合治疗的疗效进行评估。例如，徐光荣^[8]将 70 例肺腺癌晚期患者平均分为两组进行对照实验，实验组实施培美曲塞联合顺铂治疗，对照组实施多西他赛联合顺铂治疗，以探究培美曲塞联合顺铂治疗对肺腺癌晚期患者 CEA 含量的影响及毒副作用的大小。实验结果证明该治疗有助于控制患者病情，且毒副作用较小，患者痛苦较轻。何军等^[9]采用同样的对照实验方法得到了与徐光荣几乎相同的结论。

1.2 甲胎蛋白

甲胎蛋白 (Alpha Fetoprotein, AFP) 是一类尿激酶的纤溶酶原激活物，在新生儿血液循环中的含量很高，在胎儿出生后会慢慢减少，甚至被取代，一直作为肝癌肿瘤标志物应用于检测和治疗。动物实验表明，AFP 浓度如果增加，可能与肺腺癌等恶性病变的产生密切相关。例如，冯国伟等^[10]在通过 PET/CT 对患者进行影像学检测时，发现一种特殊类型的肺腺癌患者，其 AFP 值明显升高。操跃等^[11]同样在一例 AFP 含量升高的肺腺癌患者身上发现其肝功能是正常的。由此，AFP 也可以作为肺腺癌肿瘤标志物应用到临床进行检测。

1.3 糖类抗原 125

糖类抗原 125 (Carbohydrate Antigen 125, CA125) 最早是在上皮性卵巢癌中发现的, 在正常卵巢组中并不存在。随着进一步研究, 研究人员发现 CA125 含量在肺腺癌患者的血清中有明显升高, 可以作为肺腺癌肿瘤标志物。例如, 王丹^[12]在研究标志物 CA125 和 CA153 (Carbohydrate Antigen 153, CA153) 在肺癌诊断中的应用价值时, 对 CA125 进行了单独检测, 发现其灵敏度和特异度都比较高, 分别为 83.62% 和 84.50%, 其符合率达到 82.35%, 正确诊断的指数为 0.65, 在检测时其阴性预测值、阳性预测值分别为 85.32% 和 80.43%。在肿瘤标志物血清水平方面, 肺腺癌患者 CA125 为 (50.62±32.62) U/mL, 小细胞癌患者 CA125 为 (30.95±15.22) U/mL, 肺腺癌患者血清中的 CA125 水平高于小细胞癌患者。

1.4 传统肿瘤标志物的联合检测

癌症的产生原因多种多样, 在临床表现中也因为个体的差异而有很大不同。因此, 某种癌症仅在几个肿瘤标志物上有所体现的可能性并不大, 很可能是已确定的肿瘤标志物与其他一些因素共同作用的结果。血清检测很简单, 更需要我们做的是, 发现并确定更多的肿瘤标志物, 找出其内在联系, 只有这样, 诊断价值和临床应用价值才会更高。近年来的大部分研究

也证实了肿瘤标志物的联合检测相比单一标志物检测具有更高的敏感性, 其诊断价值和临床应用价值也更高。

医务工作者和统计工作者都做了大量的研究工作, 得出了一些重要的结论, 提供了在临床上可参考的肺腺癌肿瘤标志物联合检测指标。研究工作主要是从两个方面进行的。一方面, 根据患者的血清检测数据, 确定肺腺癌的联合肿瘤标志物。例如, 李文明等^[13]通过对照实验分析, 得出 CEA、CA125 对肺腺癌诊断的灵敏度较高, 可为肺癌分型提供一定的参考价值。孙翔等^[14]进行了对照实验, 将 CEA、乳酸脱氢酶 (Lactate Dehydrogenase, LDH)、血小板与淋巴细胞比值 (Platelet Count to Lymphocyte Count Ratio, PLR) 进行联合检测, 得到的灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值及阴性预测值均高于单独的 CEA、LDH、PLR 检测, 同时在肺腺癌诊断中具有操作简单、方便取材等优势。穆银玉等^[15]设计了对照实验, 结果显示血环状 RNA5430 (circRNA5430) 与 CEA、CA19-9 的联合检测可以提高肺腺癌的检出率。恶性胸腔积液 (Malignant Pleural Effusion, MPE) 常由肺癌 (尤其是肺腺癌)、乳腺癌和淋巴瘤等引起。李瑞杰等^[16]得到肺腺癌胸腔积液中 CEA 与 CYFRA21-1 联合检测的诊断效能优于其他检测组合及单项标志物检测的结论。上述各项研究的详细实验结果如表 1 所示。

表 1 各项研究的详细实验结果

Tab. 1 Details of the results of the control experiment mentioned above

| 作者 | 数据集 | 生物标志物 | 灵敏度 (%) | 特异度 (%) | 准确度 (%) |
|------|---|------------------------|---------|---------|---------|
| 李文明等 | 肺腺癌患者 119 例 健康体检者 57 例 | CEA | 52.60 | 79.30 | |
| | | CA125 | 53.70 | 69.35 | |
| | | CYFRA21-1 | 40.34 | 70.16 | |
| | | CEA+CA125+CYFRA21-1 | 64.71 | 83.06 | |
| 孙翔等 | 肺腺癌患者 214 例 肺部良性疾病患者 220 例 | CEA | 37.38 | 90.91 | 64.52 |
| | | LDH | 28.04 | 82.27 | 55.53 |
| | | PLR | 49.53 | 55.45 | 52.53 |
| | | CEA+LDH+PLR | 91.12 | 95.45 | 93.32 |
| 穆银玉等 | 肺腺癌患者 20 例 健康体检者 10 例 | circRNA5430 | 65.00 | 90.00 | 73.30 |
| | | CEA | 90.00 | 100.00 | 93.30 |
| | | CA19-9 | 40.00 | 100.00 | 60.00 |
| | | circRNA5430+CEA+CA19-9 | 95.00 | 100.00 | 100.00 |
| 李瑞杰等 | 肺腺癌相关恶性胸腔积液 (LA-MPE) 患者 75 例 结核性胸腔积液 (TPE) 患者 45 例 | 血清 CEA | 77.33 | 97.78 | |
| | | 血清 CYFRA21-1 | 88.00 | 88.89 | |
| | | 胸腔积液 CEA | 92.00 | 100.00 | |
| | | 胸腔积液 CYFRA21-1 | 74.67 | 88.89 | |
| | | 血清 CEA+CYFRA21-1 | 86.67 | 93.33 | |
| | | 胸腔积液 CEA+CYFRA21-1 | 97.33 | 97.78 | |

标志物的联合检测同样受到了医务工作者的重视，相应地，以联合检测肿瘤标志物的变化作为患者预后评估标准的研究也如雨后春笋般发展起来。Xu 等^[17]进行了红细胞分布宽度 (Red Cell Distribution Width, RDW) 和 CEA 组合对 I 期肺腺癌患者预后价值的研究，即 RDW-CEA 评分 (RCS)，结果显示 RCS 是 I 期肺腺癌患者的有用预后指标，RDW 和 CEA 均升高时，患者的生存率较差。承柯伟等^[18]认为

可以通过检测 CEA、乳糖脱氢酶、甲状腺转录因子-1 (TTF-1) 3 项血清指标水平来预估肺腺癌晚期化疗患者的预后情况。

在寻找治疗方法时，研究人员也对一些肿瘤标志物进行了联合检测，不同方法检测的肿瘤标志物有一定的差异。2019—2022 年，针对不同的治疗方法，研究人员确定了不同的联合检测标志物作为患者预后评估标准，如表 2 所示。

表 2 2019—2022 年不同治疗方法的疗效及确定的联合检测标志物
Tab.2 Efficacy of different treatment methods and determined joint test markers from 2019 to 2022

| 作者 | 治疗方法 | 治疗效果 | 确定的联合检测标志物 |
|------------------------|-----------------------|---|---|
| 罗娟等 ^[19] | 培美曲塞二钠联合顺铂治疗 | 有效率: 72% | 有效改善患者血清中的 CYFRA21-1、CA125、CEA 含量，患者耐受，值得推广 |
| 杨延林等 ^[20] | 补中益气汤联合贝伐珠单抗 | 缓解率: 32.35% 控制率: 85.29% | 可以降低患者血清中的 CYFRA21-1、CA125、CEA 含量，有效控制肺腺癌患者的病情发展 |
| 谭定佳 ^[21] | 立体定向放射治疗 | 有效率: 73.33% | 可以降低 CEA、CA125、CA153 含量，抑制肿瘤细胞增殖、浸润，改善患者肺功能，缓解肺腺癌晚期患者的临床症状 |
| 肖情等 ^[22] | 使用酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) | 血清中 CEA 含量 ≥ 5.0 ng/mL 者 控制率: 90.91% 血清中 CEA 含量 < 5.0 ng/mL 者 控制率: 66.67% | 可以根据 CEA、神经元特异性烯醇化酶含量是否降低作为预测 EGFR-TKI 疗效的依据 |
| 豆亚伟等 ^[23] | 使用酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) | 缓解率: 25.32% 控制率: 68.99% | 通过血清中的 CEA 和 TTF-1 含量来评判 EGFR-TKI 的治疗效果 |
| Meng 等 ^[24] | 半夏-黄连中草药 | | 探讨该中药组合对治疗肺腺癌的靶点和途径，得到 miR-5703、miR-3125、miR-652-5P 和 miR-513c-5p 可能成为治疗肺腺癌的新标志物的结论 |

肿瘤标志物的联合检测给肿瘤诊断提供了很大的价值，肿瘤标志物的发现便显得尤为重要，被确定的肿瘤标志物越多，越有助于肿瘤的早发现早治疗，为肿瘤患者提供更大的治愈可能性。随着组学研究和前沿技术的不断发展，结合多组学筛选肿瘤标志物取得了巨大的进步。

2 新型肺腺癌肿瘤标志物

“精准医学”是一种将个人基因、环境及生活习惯差异考虑在内进行疾病预防与处理的全新医疗理念和医学方法。该方法以个性化医疗服务为核心，随着人类基因组检测技术的迅速发展而发展，并伴随着生物技术与大数据分析技术的交叉应用而不断成长^[25]。人们希望依据个人基因信息为癌症及其他疾病的患者制定个性化医疗方案，把对癌症的治疗像匹配血型那样精准化，找出适合的药物和药量，给病人以恰当的治疗，以此推动医学进入新的发展时代。在此背景下，

基于多组学的新型肺腺癌肿瘤标志物研究发展起来，这些新型肺腺癌肿瘤标志物就是与癌症相关的基因。随着人们对肿瘤生物学知识的了解，尤其是对肿瘤生长分子途径的认识，可以说，所有的癌症都与基因突变有关。

肿瘤细胞引起的在 DNA、RNA、蛋白质和代谢物等功能方面的各种变化，是一种非常复杂的系统生理学现象，组学研究是通过在各种小分子层面认识恶性肿瘤发生的基本机制而进行的研究。根据遗传中心法则得出，以 DNA、RNA、蛋白质和代谢物为主要研究对象，诞生了基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学等组学研究^[26]。例如，张伟等^[27]通过对 NSD2 骨髓敲除小鼠模型的分析，结合转录组测序技术，揭示了 NSD2 在骨髓 B 细胞的早期发育中发挥着重要的作用，并且找到了 NSD2 可能调控的代谢通路，为免疫缺陷病患者的临床检测和治疗提供了新的靶点。闻

裨韡等^[28]对组蛋白修饰基因通过神经递质系统影响精神分裂症发病风险的途径进行了探索,通过辨别网络中疾病差异表达和新发突变的核心组蛋白修饰基因的分布,发现 CALM2、PRKAR1A、CAPZA2、BSN、GRIN1、LRFN3 六个候选基因可能是精神分裂症遗传风险的关键基因。以上成果针对单组学数据进行探索,随着新技术的不断发展,目前的研究大多是确定关键分子组合,将其作为肿瘤标志物用于对癌症的预测、预防及后期的个性化治疗,多组学研究逐渐发展起来。从功能角度来说,肿瘤标志物可以分为两类:第一类与癌症的发生和进展有因果关系,根据肿瘤标志物探究癌症的分子机制和发展过程;第二类与癌症的发生和进展没有因果关系,但是可以通过其变化对癌症进行预测、诊断和预后评估。新型肺腺癌肿瘤标志物的确定过程也基于这两点。

2.1 揭示癌症分子机制和治疗靶点的新型肺腺癌肿瘤标志物

第一类肿瘤标志物与癌症的发生和进展有因果关系,其对揭示癌症发生发展机制和治疗靶点是有作用的,可以直接解读疾病的发展机制,一般是基于通路角度的研究,所选肿瘤标志物往往是一些细胞信号通

路中的关键部位。早年基于大规模的基因组研究,研究人员揭示了一些肺腺癌的驱动基因,较为常见的体细胞突变有 TP53、KRAS、KEAP1、STK11 和 EGFR^[29-31]。在癌症中,基因的功能通常因肿瘤细胞类型的不同而有所不同,转录因子即使在同一癌症中也会显示出抑癌或致癌两种不同的功能。2019 年,Enfield 等^[32]进行了多组学研究,通过对上皮细胞特异性转录因子(ELF3)表达模式的对比,区别了 ELF3 在一些肿瘤中作为肿瘤抑制因子的特点,确定了 ELF3 在肺腺癌组织亚型中的表达模式,证明了 ELF3 的双重性。在临床预后价值的研究上,该团队发现 ELF3 与肺腺癌的总生存期(Overall Survival, OS)高度相关,进一步表明 ELF3 在肺腺癌中的表达具有临床相关性,提出 ELF3 是肺腺癌的癌基因并假定其为治疗靶点,ELF3 可以作为肺腺癌的新型肿瘤标志物。

近几年,进行多组学研究从而得到肺腺癌肿瘤标志物的研究大有进展,研究人员结合生物信息学和统计学等多种方法,对基因组学、转录组学、蛋白质组学等多种组学的数据进行分析验证,筛选出可以作为肺腺癌预测、预后评估的肿瘤标志物及药物靶标。详细的组学结合、研究方法及成果如表 3 所示。

表 3 2019—2021 年基于多组学数据揭示分子机制和治疗靶点的肿瘤标志物研究成果

Tab. 3 Research results of biomarkers revealing molecular mechanisms and therapeutic targets based on multi omics data from 2019 to 2021

| 作者 | 涉及的组学 | 采用的主要方法 | 结论 |
|----------------------------|---------------------------------------|--|---|
| Enfield 等 ^[32] | 遗传组学、基因组学 | 差异表达分析、拷贝数变异分析、甲基化分析、富集分析、生存分析等 | 上皮细胞特异性转录因子(ELF3)在肺腺癌中过表达,并且促进致癌表型 ①肺腺癌早期: NeuroD1 引起肿瘤发生 ②肺腺癌晚期: CHD4、ERBB2 和 TP53 突变显著; MTB 促进肿瘤发展 ③与肿瘤发展有关联,推动肿瘤由早期到晚期的进展: PIK3R1、IL-6 和 MAP2K2 |
| Yue 等 ^[33] | 基因组学、转录组学 | 富集分析、蛋白相互作用网络分析 | ①提出 HSP 90 β 可以作为肺腺癌的预后生物标志物 ②确定了 11 个药物靶标: CARS、MCM2、GAPDH、GMPS、CTPS1、TPI1、COASY、NUP107、IMPDH2、PCYT1A 和 DICER1 |
| Xu 等 ^[34] | 蛋白质组学、磷酸化蛋白质组学、基因组学 | 主成分分析、富集分析、生存分析、拷贝数变异分析、聚类分析、加权基因共表达网络分析 | ①揭示了磷酸化蛋白质组学可识别候选的间变性淋巴瘤激酶(Anaplastic Lymphoma Kinase, ALK)融合诊断标志物和靶标 ②选出候选药物靶标: PTPN11(EGFR)、SOS1(KRAS)、中性粒细胞脱颗粒(STK11) |
| Gillette 等 ^[35] | 基因组学、深层蛋白质组学、表观基因组学、磷酸化蛋白质组学、乙酰化蛋白质组学 | 甲基化分析、聚类分析、富集分析、主成分分析、回归分析 | ①Has-miR-30a-3p 可能通过 Wnt 和 AKT 信号通路抑制肺癌的发生和发展,成为肺腺癌的良好生物标志物 ②Has-miR-3944 和 Has-miR-3652 可作为肺腺癌的新生物标志物 |
| Song 等 ^[36] | 基因组学、转录组学 | 差异表达分析、主成分分析、富集分析、生存分析 | |

从表 3 可以看出, 研究人员逐渐开启了对蛋白质组的研究, 构建蛋白质组谱, 对肺腺癌肿瘤标志物进行了更加深入、全面的研究。在这之后, 还需要对初步筛选的肿瘤标志物做进一步的跟进研究, 将结果应用到临床上, 并在肺腺癌的预测、治疗、预后评估等方面发挥积极的作用。

2.2 用于预测、诊断测试及预后评估的新型肺腺癌肿瘤标志物

第二类肿瘤标志物与肺腺癌本身没有直接的因果

关系, 但是研究者通过分析已知的公共数据库 (如 TCGA、GEO 等) 中的多组学数据, 通过基因的差异表达分析、富集分析、生存分析等, 筛选出癌症患者的差异基因, 对差异基因进行风险评分, 判断其是否可以作为新型肺腺癌肿瘤标志物, 据此构建肿瘤标志物模型, 进而将其用于肺腺癌的早期筛查。这部分工作包括根据肿瘤标志物给出治疗方案, 以及根据肿瘤标志物的变化情况评估预后效果。表 4 列出了研究人员近几年通过筛选关键基因构建基因模型的方法及成果。

表 4 筛选关键基因构建基因模型的方法及成果

Tab.4 Methods and achievements for screening key genes and constructing gene models

| 作者 | 所用方法 | 构建的基因模型 |
|-------------------------|---|--|
| Wang 等 ^[37] | 加权基因共表达网络分析、差异表达分析、Cox 回归分析、最小绝对收缩和选择算子分析、富集分析、生存分析 | 4 基因模型: LDHA、ABAT、FAM117A、INPP5J |
| Li 等 ^[38] | 加权基因共表达网络分析、Cox 回归分析、富集分析、生存分析 | 3 基因模型: UBE2C、TPX2、MELK |
| Zhang 等 ^[39] | Cox 回归分析、随机森林分析、富集分析、生存分析 | 7 基因模型: RHOV、CSMD3、FBN2、MAGEL2、BCKDHB、GANC、SMIM4 |

除了以上通过构建肿瘤标志物模型为肺腺癌的预测提供依据的成果, 还有研究人员筛选了用于预后评估的生物标志物及不同亚型的肺腺癌的敏感性药物。例如, 2021 年, 齐鑫等^[40]采用多组学融合与生存分析方法, 对嗜乳脂蛋白 (BTN) 家族基因作为肺腺癌预后生物标志物的潜能进行了分析。结果显示该基因家族中的 BTN2A2 和 BTNL9 的低表达与肺腺癌患者的总体生存率低密切相关, 是肺腺癌患者潜在的预后生物标志物。2019 年, 刘珂^[41]从多组学联合分析的角度进行了 KRAS 突变肺腺癌的亚型及药物筛选分析, 对 128 个 KRAS 突变肺腺癌患者的多组学数据进行整合分析, 筛选出对不同亚型的肺腺癌特异性敏感的药物, 如 Cytarabine、Enzastaurin、BTK 的抑制剂 QL-XII-61 等。研究人员通过两个亚型的肺腺癌中的生物学特征预测药物的敏感性, 发现 DNA 甲基化水平上与吸烟相关的甲基化标签是一个非常强的预测因子。

近年来, 在大环境的影响下, 多组学研究在肺腺癌研究中受到了越来越多的重视, 蛋白质组学不断出现新的研究成果。例如, Li 等^[42]整合了 DNA、RNA 和蛋白质组学数据集, 发现在非小细胞肺癌中丝氨酸羟甲基转移酶 2 呈现表达上调, 并与染色体 12q14.1 位点扩增存在相关性, 同时丝氨酸羟甲基转移酶 2 对肺腺癌的转移及不良预后也有影响。2020 年 7—9 月,

Cell 先后收录 3 篇文章, 这 3 篇文章的内容均是蛋白质组学结合其他组学对肺腺癌标志物的研究^[34,35,43]。3 组研究人员均采用肺腺癌肿瘤组织及其配对的癌旁细胞进行了深入研究, 利用基因组学、蛋白质组学及全外显子组学等多组学研究手段, 对肺腺癌的性质做出了说明, 从而形成了比较准确的肺腺癌亚型, 为肺腺癌的医学诊断、治疗研究及精准医疗等贡献了价值。

3 总结与展望

肺腺癌一直是严重威胁人类健康的疾病之一, 无论是早期筛查、治疗还是预后效果评估, 对人类来说都是挑战。面对这样的挑战, 研究人员不断摸索前进, 从单一肿瘤标志物检测到多肿瘤标志物联合检测, 从静态检测到动态检测, 从普通测序技术到高通量测序技术, 从单一组学研究到综合多组学筛选肿瘤标志物^[44], 不断有新型肺腺癌肿瘤标志物被发现、被鉴定、被应用于临床。这一系列研究进展不断提升了肺腺癌被治愈的可能性。不过, 虽然目前取得了很大的进展, 但未来还面临很多挑战, 有一些初步筛选的肿瘤标志物需要得到临床验证。例如, 雷媛娣等^[45]对 mRNA 表达谱数据进行筛选, 发现 DLGAP5、SPP1 与肺腺癌的预后生存相关, 有望成为肺腺癌肿瘤标志物, 不过需要进一步证实, 未来仍然需要不同学科专家积极合作, 不断进行组学研究及论证的积累, 促进精准医学在科

学理论和技术操作两个层面的发展,使其能在临床上深入、全面、有效地展开。

随着研究的深入,不仅是肺腺癌肿瘤标志物,各种癌症的新型肿瘤标志物都会越来越明确、越来越专业。新型的和传统的肿瘤标志物的联合治疗、用药,必将成为未来癌症治疗的主要趋势。肺腺癌的基因治疗虽然已经取得了一定的成绩,但是还不能根据基因密码破解各个基因与疾病的关联程度,这就给统计工作者和医学工作者提出了全新的挑战。我们相信,在“精准医学”的背景下,个性化医疗时代必将到来。随着新技术(如单分子测序技术)的不断发展,可以在分子水平上测量每个分子的结构和功能,使人们更好地理解生物分子水平的结构和功能。该技术可以应用于基因组学、蛋白质组学、免疫学等多个领域,如果每个人的基因组序列都能被测出来,就可以预测各种疾病发生的可能性,从而进行早期干预,甚至提前切除一些可能出现病灶的组织。对于已经确诊的肺腺癌患者,可以通过基因检测及对血清中各类肿瘤标志物的检测,结合患者的身体状况,快速给出治疗方案。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] DENISENKO T V, BUDKEVICH I N, ZHIVOTOVSKY B. Cell death-based treatment of lung adenocarcinoma[J]. *Cell Death & Disease*, 2018, 9(2): 117.
- [3] MA B, GENG Y, MENG F, *et al.* Identification of a sixteen-gene prognostic biomarker for lung adenocarcinoma using a machine learning method[J]. *Journal of Cancer*, 2020, 11(5): 1288-1298.
- [4] QIU W R, QI B B, LIN W Z, *et al.* Predicting the lung adenocarcinoma and its biomarkers by integrating gene expression and DNA methylation data[J]. *Front Genet*, 2022, 13: 926-927.
- [5] 汤婷,肖泽民,田伟,等. 盆腔肿瘤放疗与骨髓抑制相关性的研究进展[J]. *生物医学工程学进展*, 2022, 43(4): 238-245.
TANG Ting, XIAO Zemin, TIAN Wei, *et al.* Research progress of the correlation between radiotherapy and chemotherapy and bone marrow suppression in pelvic tumors[J]. *Progress in Biomedical Engineering*, 2022, 43(4): 238-245.
- [6] 左震华,燕霞,蔡少华. 癌胚抗原对肺腺癌的诊断价值分析[J]. *人民军医*, 2015, 58(5): 553-554.
ZUO Zhenhua, YAN Xia, CAI Shaohua. Analysis of the diagnostic value of carcinoembryonic antigen in lung adenocarcinoma[J]. *People's Military Surgeon*, 2015, 58(5): 553-554.
- [7] 姬会芝. 血清癌胚抗原表达水平对中老年肺腺癌患者化疗效果的影响观察[J]. *临床合理用药杂志*, 2019, 12(8): 169-170.
JI Huihui. Effect of serum carcinoembryonic antigen expression level on chemotherapy efficacy in patients with advanced lung adenocarcinoma[J]. *Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use*, 2019, 12(8): 169-170.
- [8] 徐光荣. 培美曲塞联合顺铂一线治疗对晚期肺腺癌患者血清癌胚抗原及毒副作用的影响[J]. *医疗装备*, 2020, 33(22): 107-109.
XU Guangrong. Effect of pemetrexed combined with cisplatin on serum carcinoembryonic antigen and toxicity and side effects in patients with advanced lung adenocarcinoma[J]. *Medical Equipment*, 2020, 33(22): 107-109.
- [9] 何军,舒显立. 培美曲塞二钠联合顺铂治疗对晚期肺腺癌患者癌胚抗原及毒副作用的影响[J]. *临床医学工程*, 2022, 29(2): 185-186.
HE Jun, SHU Yuli. Effect of pemetrexed disodium combined with cisplatin on carcinoembryonic antigen and toxicity in patients with advanced lung adenocarcinoma[J]. *Clinical Medical Engineering*, 2022, 29(2): 185-186.
- [10] 冯国伟,胡佳佳,李彪. F-FDG PET/CT 检出甲胎蛋白升高的肺肝样腺癌 1 例[J]. *诊断学理论与实践*, 2013, 12(2): 231-233.
FENG Guowei, HU Jiajia, LI Biao. F-FDG PET/CT detected one case of lung-hepatic adenocarcinoma with elevated alpha-fetoprotein[J]. *Diagnostics Theory and Practice*, 2013, 12(2): 231-233.
- [11] 操跃,钱其军. AFP、PIVKA-II 异常升高的原发性肺癌 1 例报告[J]. *第二军医大学学报*, 2016, 37(3): 392-393.
CAO Yue, QIAN Qijun. One case of primary lung cancer with abnormally elevated AFP and PIVKA-II was reported[J]. *Academic Journal of Second Military Medical University*, 2016, 37(3): 392-393.
- [12] 王丹. 肿瘤标志物 CA153、CA125 检验在肺癌诊断中的应用价值[J]. *临床医学*, 2017, 37(11): 1-3.
WANG Dan. The value of the tumor markers CA153 and CA125 tests in clinical diagnosis of lung cancer[J]. *Clinical Medicine*, 2017, 37(11): 1-3.
- [13] 李文明,徐海军,陈钰,等. 血管内皮生长因子、神经元特异性烯醇化酶、癌胚抗原、糖类抗原 125、细胞角质蛋白 19 片段抗原 21-1、糖类抗原 199 及鳞状细胞癌相关抗原在肺癌诊断中的应用价值分析[J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2021, 7(1): 55-58.
LI Wenming, XU Haijun, CHEN Yu, *et al.* Analysis of the diagnostic value of vascular endothelial growth factor, neuron-specific enolase,

- carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen 125, cyto-keratin 19 fragment antigen 21-1, carbohydrate antigen 199 and squamous cell carcinoma associated antigen in patients with lung cancer[J]. **Journal of Multidisciplinary Cancer Management (Electronic Version)**, 2021, 7(1): 55-58.
- [14] 孙翔, 拓红晓. 癌胚抗原、乳酸脱氢酶、血小板与淋巴细胞比值联合检测在肺腺癌诊断中的价值[J]. **牡丹江医学院学报**, 2020, 41(6): 42-44.
- SUN Xiang, TUO Hongxiao. Value of combined detection of carcinoembryonic antigen, lactate dehydrogenase, platelet to lymphocyte ratio in the diagnosis of lung adenocarcinoma[J]. **Journal of Mudanjiang Medical University**, 2020, 41(6): 42-44.
- [15] 穆银玉, 谢服役, 王飞波, 等. 外周血环状 RNA5430 联合癌胚抗原、糖类抗原 19-9 在肺腺癌中的诊断价值[J]. **中国卫生检验杂志**, 2021, 31(9): 1086-1088, 1092.
- MU Yinyu, XIE Fuyi, WANG Feibo, *et al.* Diagnostic value of circRNA5430 in peripheral whole blood combined with CEA and CA19-9 in the detection of lung adenocarcinoma[J]. **Chinese Journal of Health Laboratory Technology**, 2021, 31(9): 1086-1088, 1092.
- [16] 李瑞杰, 樊青霞, 孙倩. 癌胚抗原、细胞角蛋白 19 片段联合检测对肺腺癌相关恶性胸腔积液的诊断价值[J]. **肿瘤基础与临床**, 2022, 35(4): 353-357.
- LI Ruijie, FAN Qingxia, SUN Qian. The combined detection value of carcinoembryonic antigen and cytokeratin 19 fragment in the diagnosis of malignant pleural effusion associated with lung adenocarcinoma[J]. **Journal of Basic and Clinical Oncology**, 2022, 35(4): 353-357.
- [17] XU H, ZHAO G, LIN J, *et al.* A combined preoperative red cell distribution width and carcinoembryonic antigen score contribute to prognosis prediction in stage I lung adenocarcinoma[J]. **World J Surg Oncol**, 2023, 21(1): 56.
- [18] 承柯伟, 方晓明, 吴玉英. 3 种血清指标水平与晚期肺腺癌化疗患者预后的相关性分析[J]. **实用临床医药杂志**, 2020, 24(24): 10-2, 6.
- CHENG Kewei, FANG Xiaoming, WU Yuying. Analysis in correlations between prognosis and three serum indexes in patients with advanced lung adenocarcinoma with chemotherapy[J]. **Journal of Clinical Medicine in Practice**, 2020, 24(24): 10-2, 6.
- [19] 罗娟, 李嵘, 黄春梅, 等. 培美曲塞二钠联合顺铂治疗晚期肺腺癌的疗效及对血清 CYFRA21-1、CA125、CEA 的影响[J]. **河北医学**, 2019, 25(5): 747-751.
- LUO Juan, LI Rong, HUANG Chunmei, *et al.* Curative Efficacy of Permetazole Sodium combined with Cisplatin in treatment of Advanced Lung Adenocarcinoma and its Effects on Serum CYFRA21-1 CA125 and CEA[J]. **Hebei Medicine**, 2019, 25(5): 747-751.
- [20] 杨廷林, 侯梦霞. 补中益气汤联合贝伐珠单抗对晚期肺腺癌化疗患者中医证候及肿瘤标志物水平的影响[J]. **慢性病学杂志**, 2022, 23(12): 1821-1824.
- YANG Yanlin, HOU Mengxia. Effects of Buzhong Yiqi decoction combined with bevacizumab on traditional Chinese medicine syndromes and tumor marker levels in patients with advanced lung adenocarcinoma undergoing chemotherapy[J]. **Chronic Pathematology Journal**, 2022, 23(12): 1821-1824.
- [21] 谭定佳. 立体定向放射治疗晚期肺腺癌对患者肺功能及血清 CEA、CA125、CA153 水平的影响[J]. **现代医学与健康研究电子杂志**, 2020, 4(20): 6-8.
- TAN Dingjia. Effect of stereotactic radiosurgery therapy on lung function and serum CEA, CA125 and CA153 levels in patients with advanced lung adenocarcinoma[J]. **Modern Medicine and Health Research Electronic Journal**, 2020, 4(20): 6-8.
- [22] 肖倩, 何正光, 罗晓斌, 等. 血清癌胚抗原联合神经元特异性烯醇化酶可预测晚期肺腺癌患者酪氨酸激酶抑制剂治疗的疗效[J]. **内科急重症杂志**, 2021, 27(5): 416-418.
- XIAO Qing, HE Zhengguang, LUO Xiaobin, *et al.* Serum carcinoembryonic antigen plus neuron-specific enolase predicts the response of tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with advanced lung adenocarcinoma[J]. **Journal of Internal Intensive Medicine**, 2021, 27(5): 416-418.
- [23] 豆亚伟, 陈耀华, 田伟, 等. 癌胚抗原、甲状腺转录因子-1 在评价表皮生长因子受体——酪氨酸激酶抑制剂治疗肺腺癌疗效和预后中的价值[J]. **癌症进展**, 2022, 20(11): 1116-1120.
- DOU Yawei, CHEN Yaohua, TIAN Wei, *et al.* Value of carcinoembryonic antigen and thyroid transcription factor-1 in evaluation of the efficacy and prognosis in lung adenocarcinoma patients treated with epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor[J]. **Oncology Progress**, 2022, 20(11): 1116-1120.
- [24] MENG T, LIU J, CHANG H, *et al.* Reverse predictive analysis of Rhizoma Pinelliae and Coptidis on differential miRNA target genes in lung adenocarcinoma[J]. **Medicine**, 2023, 102(7): e32999.
- [25] 苏晓娜. 新型医学概念及医疗模式——“精准医学”[J]. **解放军医药杂志**, 2015, 27(5): 2, 117.
- SU Xiaona. New medical concepts and medical models: “Precision Medicine”[J]. **Medical & Pharmaceutical Journal of Chinese People's Liberation Army**, 2015, 27(5): 2, 117.
- [26] 冉冰冰, 梁楠, 孙辉. 组学技术在肿瘤精准诊疗中应用的研究进展: 从单组学分析到多组学整合[J]. **中国肿瘤生物治疗杂志**, 2019, 26(12): 1297-1304.

- RAN Bingbing, LIANG Nan, SUN Hui. Advances of omics analysis technology in precise diagnosis and treatment of tumor: from single level analysis to multi-omics integrative approaches[J]. **Chinese Journal of Cancer Biotherapy**, 2019, 26(12): 1297-1304.
- [27] 张伟, 王金名, 马春晓, 等. 转录组测序分析 NSD2 在骨髓 B 细胞发育中的作用机制[J]. **生物医学工程学进展**, 2022, 43 (4): 230-237.
- ZHANG Wei, WANG Jinming, MA Chunxiao, *et al.* Transcriptome sequencing analysis of the role of NSD2 in bone marrow B cell development[J]. **Progress in Biomedical Engineering**, 2022, 43(4): 230-237.
- [28] 闻祎韡, 宋炜宸. 精神分裂症组蛋白修饰与神经递质系统关系的多组学研究[J]. **生物医学工程学进展**, 2022, 43 (4): 219-222.
- WEN Yiwei, SONG Weichen. Multi-omics study of the relationship between histone modification and neurotransmitter system in schizophrenia[J]. **Progress in Biomedical Engineering**, 2022, 43(4): 219-222.
- [29] CAMPBELL J D, ALEXANDROV A, KIM J, *et al.* Distinct patterns of somatic genome alterations in lung adenocarcinomas and squamous cell carcinomas[J]. **Nature Genetics**, 2016, 48(6): 607-616.
- [30] DEVARAKONDA S, MORGENZSTERN D, GOVINDAN R. Genomic alterations in lung adenocarcinoma[J]. **The Lancet Oncology**, 2015, 16(7): e342- e351.
- [31] COLLISSON E A, CAMPBELL J D, BROOKS A N, *et al.* Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma[J]. **Nature**, 2014, 511(7511): 543-550.
- [32] ENFIELD K S S, MARSHALL E A, ANDERSON C, *et al.* Epithelial tumor suppressor ELF3 is a lineage-specific amplified oncogene in lung adenocarcinoma[J]. **Nat Commun**, 2019, 10(1): 5438.
- [33] YUE D, LIU W, GAO L, *et al.* Integrated multiomics analyses revealing different molecular profiles between early- and late-stage lung adenocarcinoma[J]. **Front Oncol**, 2021, 11: 746943.
- [34] XU J Y, ZHANG C, WANG X, *et al.* Integrative proteomic characterization of human lung adenocarcinoma[J]. **Cell**, 2020, 182(1): 245-261. e17.
- [35] GILLETTE M A, SATPATHY S, CAO S, *et al.* Proteogenomic characterization reveals therapeutic vulnerabilities in lung adenocarcinoma[J]. **Cell**, 2020, 182(1): 200-225. e35.
- [36] SONG Y, KELAVA L, ZHANG L, *et al.* Microarray data analysis to identify miRNA and construct the lncRNA-miRNA-mRNA network in lung adenocarcinoma[J]. **Medicine**, 2022, 101(36): e30393.
- [37] WANG Y, ZHANG Q, GAO Z, *et al.* A novel 4-gene signature for overall survival prediction in lung adenocarcinoma patients with lymph node metastasis[J]. **Cancer Cell International**, 2019, 19: 100.
- [38] LI Y, TANG H, SUN Z, *et al.* Network-based approach identified cell cycle genes as predictor of overall survival in lung adenocarcinoma patients[J]. **Lung Cancer(Amsterdam, Netherlands)**, 2013, 80(1): 91-98.
- [39] ZHANG S, ZENG X, LIN S, *et al.* Identification of seven-gene marker to predict the survival of patients with lung adenocarcinoma using integrated multi-omics data analysis[J]. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, 2022, 36(2): e24190.
- [40] 齐鑫, 陈圣伦, 左嘉晨, 等. 嗜乳脂蛋白基因在肺腺癌中的功能及预后作用: 多组学融合与生存分析[J]. **电子科技大学学报**, 2021, 50 (6): 828-836.
- QI Xin, CHEN Shenglun, ZUO Jiachen, *et al.* Functional and prognostic roles of butyrophilin genes in lung adenocarcinoma: multi-omics integration and survival analyses[J]. **Journal of University of Electronic Science and Technology of China**, 2021, 50(6): 828-836.
- [41] 刘珂. KRAS 突变肺腺癌亚型的多组学联合分析及药物筛选研究[D]. 厦门: 厦门大学, 2019.
- LIU Ke. Multi-omics integrative analysis and in silico drug screening in subtypes of KRAS-mutant lung adenocarcinoma[D]. Xiamen: Xiamen University, 2019.
- [42] LI L, WEI Y, TO C, *et al.* Integrated omic analysis of lung cancer reveals metabolism proteome signatures with prognostic impact[J]. **Nat Commun**, 2014, 5: 5469.
- [43] CHEN Y J, ROUMELIOTIS T I, CHANG Y H, *et al.* Proteogenomics of non-smoking lung cancer in East Asia delineates molecular signatures of pathogenesis and progression[J]. **Cell**, 2020, 182(1): 226-244. e17.
- [44] 白日兰, 梁婷婷, 崔久菟. 肿瘤标志物研究进展[J]. **科技导报**, 2021, 39 (7): 28-37.
- BAI Rilan, LIANG Tingting, CUI Jiwei. Advances in tumor marker research[J]. **Science & Technology Review**, 2021, 39(7): 28-37.
- [45] 雷媛娣, 刘艳萍, 孙站兵, 等. 肺腺癌诊断标志物筛选及免疫细胞浸润分析[J]. **生物信息学**, 2022, 20 (3): 163-172.
- LEI Yuandi, LIU Yanping, SUN Zhanbing, *et al.* Screening of diagnostic markers for lung adenocarcinoma and analysis of immune cell infiltration[J]. **Chinese Journal of Bioinformatics**, 2022, 20(3): 163-172.