

胃癌早期诊断的血清生物学标志物研究进展

张韵竹, 朱春鹏, 陆新良

浙江大学医学院附属第二医院消化内科, 浙江 杭州 310009

[摘要] 早期诊断是胃癌患者良好预后的关键,如何在人群中筛查胃癌高危者是当前一个热点。基于血清的胃癌早期诊断检测适用于高风险人群筛查,更加方便、安全。本文介绍了胃癌的血清生物学标志物的研究进展,包括血清DNA甲基化、各种RNA、胃蛋白酶原、胃泌素、骨桥蛋白、MG7-Ag和CA724等血清生物学标志物在胃癌诊断方面的价值,并指出寻找胃癌特异的RNA是比较有前景的早期诊断和筛查方法。



[关键词] 胃肿瘤/诊断; 胃肿瘤/血液; 生物标记, 肿瘤/血液; 早期诊断; 综述
[中图分类号] R446; R735.2 **[文献标志码]** A

Advances in serum biomarkers for early diagnosis of gastric cancer

ZHANG Yunzhu, ZHU Chunpeng, LU Xinliang (*Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China*)

Corresponding author: LU Xinliang, E-mail: lux@zju.edu.cn, <https://orcid.org/0000-0003-2511-5632>

[Abstract] Early diagnosis is the key to improve the prognosis of gastric cancer. How to screen out high-risk subjects of gastric cancer in population is a hot spot. Serum-based early detection of gastric cancer is suitable for high-risk population screening, which is more convenient and safer. This article reviews the diagnostic value of serum biomarkers for gastric cancer, including serum DNA methylation, various RNAs, pepsinogen, gastrin, osteopontin, MG7-Ag and CA724. Until now, there is still lack of ideal biomarkers for gastric cancer, and searching for specific RNAs may be promising for early diagnosis and screening of gastric cancer.

[Key words] Stomach neoplasms/diagnosis; Stomach neoplasms/blood; Biomarkers, tumor/blood; Early diagnosis; Review

收稿日期:2018-12-14 接受日期:2019-03-22

基金项目:国家自然科学基金(81602516);浙江省自然科学基金(LY17H160022)

第一作者:张韵竹(1995—),女,硕士研究生,主要从事早期胃癌研究;E-mail: zyz1109@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0001-7819-0631>

通信作者:陆新良(1972—),男,博士,主任医师,硕士生导师,主要从事消化道肿瘤和癌前病变的早期干预和阻断研究;E-mail: lux@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0003-2511-5632>

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2019,48(3):326-333.]

2018 年全球新增胃癌患者 103.4 万例, 占有癌症新发病例的 5.7%^[1]。我国是胃癌高发国家, 胃癌在自然人群中的发病率约为 31.28/10 万, 其中男性胃癌发病率为 42.93/10 万, 女性为 19.03/10 万, 男性的年龄标准化发病率是女性的两倍^[2]。早期胃癌无明显症状, 大多数患者在首次诊断时已经处于中晚期, 错过最佳治疗时机^[3]。进展期胃癌患者五年存活率只有 30% 左右, 而如能早期发现、及时治疗, 患者五年存活率可达 90% 以上。

因此, 早期发现是胃癌诊治的关键, 如何在人群中筛查出胃癌高危者是当前研究的热点。其中, 血清学筛查是最易推广和最便捷的方法, 对胃癌的早期发现和筛查具有重要意义。本文就胃癌早期诊断的相关血清学标志物作一综述。

1 胃癌早期诊断的分子生物学标志物

越来越多的证据表明, 癌症是由表观遗传和遗传异常引起的。DNA 甲基化、非编码 RNA 和组蛋白修饰等表观遗传学都是可遗传、短暂、可逆的基因表达, 但不伴随 DNA 序列的改变, 在癌症发展过程中起关键作用^[4]。

1.1 DNA 甲基化

表观遗传调控在胃癌发生、发展过程中起重要作用, 而 DNA 甲基化是主要的表观遗传学改变, 肿瘤中启动子甲基化比基因突变更易发生^[5]。当甲基化发生在基因启动子富含核苷酸 CpG 区域时, 甲基化基因与紧密的染色质结构相关并伴有相关基因的转录沉默, 特别是肿瘤抑制基因^[6]。甲基化可导致一些重要基因失活, 如 DNA 修复基因、细胞周期调控基因、凋亡基因、转录调控基因和信号通路调控基因, 导致细胞失控性增殖^[7]。异常启动子甲基化发生在癌变早期, CpG 岛的高甲基化可能成为预测早期肿瘤最有前景的生物学标志物之一^[5,8]。Wen 等^[8]分析了血液中 11 个肿瘤相关基因甲基化在胃癌诊断中的作用, 通过比较 11 个甲基化基因在胃癌患者和非肿瘤对照组血液样本中出现的频率, 发现 *RUNX3*、*RASSF1A* 和 *Reprimo* 基因的启动子甲基化是一种潜在的非侵入性生物标志物, 可用于胃癌的早期诊断, 尤其是 *Reprimo* 基因, 其敏感度和

特异度分别为 82% 和 89%。*Reprimo* 基因是一种高度糖基化蛋白肿瘤抑制基因, 将异常细胞阻滞于 G2 期, 抑制细胞的增殖和分化, 启动子甲基化使其表达沉默^[9], 其甲基化发生在多种恶性肿瘤的早期。研究收集 43 例胃癌患者的组织和血浆样本以及 31 例年龄和性别匹配的无症状健康对照组血浆样本, 结果发现 *Reprimo* 基因在胃癌患者的组织和血浆样本中表现出较高的甲基化频率 (分别为 97.7% 和 95.3%), 在健康对照组的血浆样本中则表现出较低的甲基化频率 (9.7%)^[10]。因此, *Reprimo* 基因在胃癌患者中高频率的甲基化可作为胃癌早期检测的标志物。由于错配修复基因缺失或失活无法修复自然发生的复制错误, 导致出现新的等位基因, 即微卫星不稳定 (microsatellite instability, MSI) 表型或复制错误表型。根据癌症基因组图谱将胃腺癌分为四种分子亚型, 其中 MSI 占 22%^[11]。在大多数胃癌中, MSI 是由于 *MLH1* 启动子的高甲基化造成的^[12-13]。通过检测 60 例胃癌患者和 22 名健康对照者发现, *MLH1* 甲基化的频率为 41%, 且晚期癌症患者中甲基化水平更高^[14]。一项荟萃分析涉及 4654 例胃癌患者和 3659 例非胃癌对照者, 结果表明 *MLH1* 启动子甲基化与胃癌患者年龄和 MSI 呈正相关, MSI 胃癌诊断的敏感度和特异度分别为 64% 和 96%^[15]。MSI 胃癌患者通常在疾病早期被诊断出来, 且 MSI 与存活率提高有关。研究表明 *Reprimo* 和 *MLH1* 基因联合血浆检测胃癌的阳性率高达 84%^[16]。*RUNX3* 是调节细胞凋亡、细胞生长和血管生成的含 runt 结构域转录因子家族成员。启动子甲基化导致其失活, 从而参与胃癌的发生, *RUNX3* 在约 50% 的胃癌患者中表达, 并且与预后良好相关^[13]。*ZIC1* (zinc finger of the cerebellum 1) 可调节胃癌细胞周期分布和细胞迁移, *HODX10* (Homeobox D10) 可抑制胃癌细胞侵袭。*ZIC1* 及 *HODX10* 的甲基化分别与血清 CA19-9 阳性及幽门螺杆菌 (Hp) 状态有关, 且甲基化频率在胃癌患者血液中均较高。有研究检测 251 例胃癌和癌前病变患者 *ZIC1*、*HOXD10* 和 *RUNX3* 的甲基化状态, 发现三种基因联合检测筛选早期胃癌及癌前病变的敏感度和特异度分别为 91.6% 和 89.8%^[17], 可作为检测胃癌及上皮内瘤

变的血清学标志物之一。

越来越多的证据表明,一些肿瘤相关基因的启动子甲基化是一种可以利用体液样本检测癌症的非侵入性的有效生物学标志物,但其诊断作用缺乏定量评估^[18-19]。为了评估血液样本 DNA 甲基化诊断胃癌的准确性,一项荟萃分析纳入 32 项研究的 4172 例患者(包括 2098 例胃癌患者和 2074 名对照)^[20],结果表明 DNA 甲基化检测胃癌的敏感度为 57%,特异度为 97%;血浆检测的敏感度为 71%、特异度为 89%;血清检测的敏感度为 50%、特异度为 98%;DNA 甲基化检测 TNM I + II 期胃癌的敏感度为 55%、特异度为 96%。胃癌患者组织及血清基因甲基化频率较对照组升高,且 DNA 甲基化血液检测特异度较高,使用血浆样本可提高诊断敏感度。

除此之外, Hp 感染引起的慢性炎症可增加非癌黏膜的甲基化^[21]。因此,基因甲基化不仅可用于胃癌的诊断,也可以用于预测 Hp 感染所致萎缩性胃炎或肠上皮化生等癌前病变患者发生胃癌的风险。

1.2 长链非编码 RNA(lncRNA)

lncRNA 是一组长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA,在转录和转录后水平调控多种细胞功能^[22]。外泌体是直径为 50 ~ 150 nm 的囊泡,由多种细胞分泌,能反映其母体细胞的特性,包含多种酶、蛋白质、脂质和 RNA,是一种全新的细胞间通信方式。最近研究表明, RNA 以外泌体的形式从肿瘤细胞分泌到血液、尿液、唾液等体液中^[23]。外泌体双层膜的稳定性可以保护 RNA 的稳定性和寿命,是肿瘤非侵袭性诊断的理想选择^[24]。HOTTIP 是 HOXA 簇的 5' 尖端转录物,可以通过抑制 p21 或沉默 miRNA 来促进细胞增殖。一项研究收集了 126 例胃癌患者和 120 名健康受试者的血清标本,结果发现外泌体 HOTTIP 的表达水平在胃癌患者中明显上调($P < 0.01$),且与胃癌的侵袭深度($P < 0.05$)和 TNM 分期($P < 0.001$)呈正相关,在最佳临界值 1.720 时,外泌体 HOTTIP 诊断胃癌的敏感度和特异度分别为 69.8% 和 85.0%^[25]。LINC00978 位于人类基因组 2q13,通过激活 TGF- β /SMAD 途径和诱导上皮间质转化发挥致癌作用。Fu 等^[26]研究 72 对胃癌患者与健康对照者组织和血清以及 4 种细胞系中 LINC00978 表达情况,结果表明 LINC00978 在胃癌

组织、细胞系中表达均上调,在胃癌患者循环中高度表达,血清中 ROC 曲线的 AUC 为 0.831(95% CI:0.754 ~ 0.908,敏感度为 0.80,特异度为 0.70)。尽管部分研究提出了 lncRNA 在早期胃癌诊断中的前景,但目前 lncRNA 的临床应用还存在一些限制,如 lncRNA 的生物稳定性、转录水平及转录后修饰的多样化等问题^[27]。

1.3 微小 RNA(miRNA, miR)

miRNA 是具有 21 ~ 25 个核苷酸的短链非编码 RNA,通过与靶基因的 3'-UTR 直接结合而降解或抑制相应 mRNA 的翻译。miRNA 在细胞增殖、转移、分化、发育和凋亡等过程中起关键作用,miRNA 对不同组织类型,甚至同一组织中不同的细胞类型具有特异性。循环中的 miRNA 由肿瘤组织产生释放到血液中,外泌体可以保护 miRNA 免受核糖核酸酶的降解,许多研究分析了 miRNA 在各种癌症类型中的表达模式,并提出 miRNA 在临床应用中的诊断和预后价值^[28]。miR-21 是人类细胞中最早发现和最普遍的 miRNA 之一,已被用于各种疾病研究,包括心血管疾病和癌症。体内外研究表明,miR-21 在胃癌细胞和原发组织中异常表达^[29]。Wu 等^[30]检查 50 例胃癌患者和 50 名健康对照者血清和外周血单核细胞中的 miR-21 表达水平,发现胃癌患者 miR-21 明显升高,血清和外周血单核细胞中 miR-21 诊断胃癌的敏感度和特异度分别为 88.4%、79.6% 和 81.3%、73.4%,因此,miR-21 可作为胃癌诊断的标志物。一项研究收集了 67 例胃癌患者手术前后的血清样本,结果表明 miR-20a 表达水平在胃癌患者术前较高而在术后则明显下降,且术前血清表达水平越高预后越差,因此 miR-20a 可作为胃癌诊断和预后评估的标志物^[31]。虽然 miRNA 具有较高的敏感度,但 RNA 的化学不稳定性可能会成为诊断的技术挑战。外泌体可以使循环 miRNA 与内源性 RNA 酶隔离,从而增强 RNA 的稳定性,Wang 等^[32]发现,miR-19b-3p 和 miR106a-5p 在胃癌患者血清外泌体中明显升高;随即在 90 对胃癌与健康对照血清样本中验证两种 miRNA 的诊断价值,miR-19b-3p 和 miR106a-5p 诊断胃癌的 AUC 分别为 0.769 和 0.786,而两者联合检测的 AUC 高达 0.814;在 20 对胃癌患者与健康对照血清样本中进行双盲试验,发现两个指标联合诊断胃癌的敏感度和特异度分别为 95% 和 90%,血清外泌体 miRNA 可作为

胃癌临床诊断的生物标志物。

1.4 环状 RNA(circRNA)

环状 RNA 是一种特殊的非编码 RNA 分子,其特征为共价闭环结构,无 5'-3' 极性,也没有多聚腺苷酸的尾巴,不被传统的 RNA 外切酶降解,且比线性 RNA 更稳定。同时,环状 RNA 具有高度保守序列和稳定性^[33],在临床全血标本中很容易被检测到,使其成为诊断癌症的新型非侵入性生物标志物^[34]。Hsa circ 0001649 与胃癌有很强的关联,其相关基因符号是一个名为 *SHPRH* 的肿瘤抑制基因,已经在多种癌症中检测到 *SHPRH* 表达下降。Li 等^[35]收集了 76 例胃癌组织及其相邻非肿瘤组织标本,同时收集 20 例胃癌患者手术前后的血清标本,结果显示,与对照组相比,胃癌患者血清和胃癌组织样本中 circ 0001649 均下调($P < 0.01$),且与病理分化程度呈负相关,术后血清 circ 0001649 水平较术前升高,血清 circ 0001649 作为检测胃癌的标志物,敏感度和特异度分别为 71.1% 和 81.6%。另有研究表明,circ_0000745 在胃癌组织和血浆中表达水平下调,且其在胃癌组织中的表达水平与肿瘤分化程度呈负相关;通过检测 60 对胃癌患者与健康对照者血清表达水平发现,血浆中 circ_0000745 的表达水平与 TNM 分期呈负相关,血清 circ_0000745 诊断胃癌的 AUC 为 0.683,敏感度和特异度分别为 85.5% 和 45%,其与血清癌胚抗原(CEA)联合检测诊断价值更高,AUC 可达 0.775,敏感度和特异度分别为 80% 和 63.3%^[36],两项指标联合可作为潜在的胃癌血清学标志物。

相对于基因序列的改变,表观遗传学修饰的改变是可逆的,更容易调控。基于血清学检测的便捷以及非侵袭性优点,血清学检测表观遗传学改变可能会成为胃癌早期诊断的最有前景的生物标志物之一,尤其是 CpG 岛的高甲基化和胃癌特异的 miRNA。

2 胃癌早期诊断的蛋白质组学标志物

2.1 胃特异性标志物

血清胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)作为胃黏膜萎缩的一个指标,可以反映胃黏膜的功能和形态。PG I 由胃底黏膜的主细胞和颈黏液细胞产生,PG II 由胃贲门、胃底、窦和十二指肠近端分泌,萎缩程度越重,PG I/PG II 比值(PGR)越

低^[37]。目前广泛接受的标准值为 $PGI \leq 70 \mu\text{g/L}$ 和 $PGR \leq 3$,其在胃癌筛查中的敏感度和特异度分别为 84.6% 和 73.5%,阳性预测率为 81%,阴性预测率为 99.9%^[38]。关于 PGR 是诊断萎缩性胃炎一种敏感的特异性标志物已达成共识,但 PG 标准值的界定以及不同 PG 指标的诊断价值目前仍有争议,需要更大样本量的队列研究进一步调查,确定最佳的标准值。

胃泌素(gastrin, G)在血液循环中具有生物活性的成分主要有大分子 G34 和小分子 G17,其中 G17 占胃泌素总量的 90% 以上,一项研究将其研究对象分为健康胃、非萎缩胃、萎缩胃、胃肿瘤。结果表明,随着组织病理学逐渐进展,G17 水平呈逐渐增加的趋势。G17 用于区分胃部有无病变的最佳标准值为 3.0 pmol/L,区别胃癌和无癌胃的最佳标准值为 10.7 pmol/L,诊断胃体部癌症的准确性更高^[39]。影响 G17 水平的因素很多,国外研究确定的诊断标准值在中国的临床应用尚缺乏足够依据。在慢性胃炎中,胃体萎缩者血清胃泌素 G17 水平升高,PG I 或 PGR 降低;胃窦萎缩者,G17 降低,PG I 或 PGR 正常;全胃萎缩者则两者均降低。因此,血清胃泌素 G17、PG I 和 PG II 有助于判断胃黏膜有无萎缩和萎缩部位。

2.2 与胃癌相关的环境因子

Hp 感染和慢性萎缩性胃炎(CAG)可以分别通过血清中 Hp 抗体以及 PG 水平来反映,这两种检查每一单项都可以看作胃癌风险的预测指标。但是严重的 CAG 会降低 Hp 抗体的滴度或在仅有 Hp 感染而无 CAG 存在的情况下血清 PG 检查为阴性,这就限制了这两项检查单独应用的价值。因此,一种称为“ABC 法”的标准应运而生,即结合血清 PG 和 Hp 抗体反映慢性胃炎的程度,这种方法在日本被应用于胃癌的大规模筛查^[40]。 $PGI \leq 70 \text{ ng/mL}$ 且 $PGR \leq 3$ 为 PG 阳性, Hp 抗体滴度 $\geq 10 \text{ U/mL}$ 为 Hp 阳性,根据胃癌和癌前病变的风险将患者分为以下四组: A 组(Hp 阴性 PG 阴性)、B 组(Hp 阳性 PG 阴性)、C 组(Hp 阳性 PG 阳性)、D 组(Hp 阴性 PG 阳性),分别表示无 HP 感染的健康者、没有 CAG 的 Hp 感染者、Hp 诱导的 CAG 患者以及有广泛的 CAG 和肠上皮化生的患者。多变量荟萃分析表明, A 组风险较其他组低, B 组风险较 C 组和 D 组低, C 组和 D 组胃癌累积发生率差异无统计学意义,表明 CAG 发生胃

癌的风险与 Hp 感染血清阳性或阴性无明显关系^[41],ABC 法目前已经用于胃癌的人群筛查,但敏感度和特异度还有待进一步提高。有研究表明 ABC 法可用于预测胃癌组织分型,但需要注意的是,虽然 A 组患者胃癌发生率极低,仍有部分患者进展为胃癌,且组织分化较差,恶性程度高^[42]。

2.3 不具有器官特异性的肿瘤相关标志物

CA72-4 是一种糖蛋白抗原,在胃癌中特异度较高^[43]。对于单项指标而言,CA72-4 的敏感度和特异度最高,为 93.83%,CA19-9 的特异度最高,为 95.9%。Kucera 等^[44]认为肿瘤标志物 CEA 和 CA72-4 是胃癌诊断的最佳个体标志物,但是由于单指标敏感度低,用于早期发现胃癌的价值有限,多指标联合检测可以提高诊断准确性。Liang 等^[45]利用多元逻辑回归分析得到一个判别方程,以确定患者是否患有胃癌。此判别方程为: $Y = -2.185 - 0.015X_1 + 0.180X_2 + 1.226X_3 + 1.505X_4 + 2.749X_5$ ($X_1 =$ 年龄, $X_2 =$ 性别, $X_3 =$ CEA, $X_4 =$ CA19-9, $X_5 =$ CA72-4), $Y > 0.5$ 为胃癌组。该研究进一步在 343 例胃癌患者和 280 名健康对照者或胃良性疾病患者中进行验证,得该方程的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 93.59%、82.5%、86.76% 和 91.3%,准确度为 88.60%,价值高于 CA72-4、CA19-9、CEA 等三项指标的组合^[45]。

已有研究表明,嗜中性粒细胞-淋巴细胞比(NLR)和血小板-淋巴细胞比(PLR)与肿瘤分期和侵袭深度有关,NLR 同时具有预后价值^[46]。一项国内的研究探讨 NLR、PLR、CEA 联合诊断胃癌的价值,将其对象分为胃癌组(201 位)、良性病变组(161 位)以及健康对照组(157 位),结果表明胃癌组 NLR 和 PLR 比良性病变组以及健康对照组高得多(均 $P < 0.01$),但 NLR 和 PLR 在良性病变组和健康对照组之间差异无统计学意义。PLR 与 CEA 联合(AUC 为 0.780)或 NLR 与 CEA 联合(AUC 为 0.756)的 AUC 大于单独使用 NLR、PLR 或 CEA 时的 AUC^[47]。

研究发现,胃癌组织中骨桥蛋白(OPN)的表达明显高于正常胃组织,同时血清 OPN 水平也升高,血清 OPN 的表达与胃癌和萎缩性胃炎的风险密切相关^[48]。研究招募了 1452 例患者,分为浅表性胃炎(609 例)、萎缩性胃炎(594 例)和胃癌(249 例)三组,探讨 OPN 水平与胃癌及其癌前病变之间的关系,结果发现 OPN 鉴别胃癌的敏感度

和特异度分别为 74.3% 和 71.8%^[49]。

MG7-Ag 是一种胃癌特异性肿瘤相关抗原,在血清和胃癌组织中呈高水平表达。一项荟萃分析纳入 7 项研究的 648 例胃癌患者和 3895 名健康对照者,分析表明 MG7-Ag 用于鉴别胃癌和胃部良性疾病的敏感度和特异度分别为 73% (95% CI: 0.63 ~ 0.82) 和 91% (95% CI: 0.84 ~ 0.94)^[50]。Zhang 等^[51]研究了 MG7-Ag 在胃癌高风险人群中的筛查价值,对 2710 例接受过胃镜检查的对象进行血清学检验,发现在浅表胃炎、慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生、不完全性异型增生和异型增生的患者中,血清 MG7-Ag 阳性的比例为 3.00% ~ 5.61%,低于胃癌患者(77.50%, $P < 0.01$),MG7-Ag 检测胃癌的敏感度和特异度分别为 77.5% 和 95.6%。因此,MG7-Ag 是一种敏感和特异的血清生物学标志物,在高危人群中具有筛查胃癌的潜力。

有研究探讨三类蛋白质组学标志物联合检测在胃癌诊断中的价值,对 PG I、PG II、HpAb 和 OPN 浓度进行分类,以分析这些指标与胃癌风险的关联。结果表明三类生物学标志物组合提高了胃癌的诊断准确率,其敏感度为 70.2%,特异度为 78.3%,远优于生物学标志物一联或二联使用^[52]。PGI、PG II、PGR、Hp 抗体、G17 可用于鉴定胃癌高风险个体和预测胃癌发生风险,以便进一步行胃镜检查;肿瘤相关标志物水平异常表明可能存在恶性肿瘤,但不具有器官特异性。

3 展望

肿瘤标志物被广泛应用于早期筛查、诊断、预后评估、疗效和肿瘤复发监测。理想的肿瘤标志物具有较高的敏感度和特异度,具有可靠的检测方法,然而,目前还没有理想的胃癌标志物。蛋白质组学标志物被广泛用于临床,可为胃癌的诊断提供一定的价值,但其诊断的敏感度和特异度较低,诊断胃癌的准确性较低。基因甲基化可用于胃癌的诊断,预测癌前病变发展为胃癌的风险;miRNA 具有组织及细胞特异性,且敏感度和特异度优于传统的蛋白质组学标志物。Hp 感染可能会增加某些 miRNA 基因的甲基化水平,而异常的 DNA 甲基化导致胃癌的发生^[53],寻找某一类胃癌特异的 miRNA 和 DNA 甲基化是比较有前景的早期诊断和筛查方法。

参考文献

- [1] 王宁,刘硕,杨雷,等. 2018 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(1): 87-97.
WANG Ning, LIU Shuo, YANG Lei, et al. Interpretation on the report of Global Cancer Statistics 2018 [J]. **Journal of Multidisciplinary Cancer Management (Electronic Version)**, 2019, 5(1): 87-97. (in Chinese)
- [2] 左婷婷,郑荣寿,曾红梅,等. 中国胃癌流行病学现状[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(1): 52-58.
ZUO Tingting, ZHENG Rongshou, ZENG Hongmei, et al. Epidemiology of stomach cancer in China [J]. **Chinese Journal of Clinical Oncology**, 2017, 44(1): 52-58. (in Chinese)
- [3] SIEGEL R, MA J, ZOU Z, et al. Cancer statistics [J]. **CA Cancer J Clin**, 2014, 64(1): 9-29.
- [4] YAMASHITA S, KISHINO T, TAKAHASHI T, et al. Genetic and epigenetic alterations in normal tissues have differential impacts on cancer risk among tissues [J]. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 2018, 115(6): 1328-1333.
- [5] PUNEE T, KAZMI H R, KUMARI S, et al. Epigenetic mechanisms and events in gastric cancer-emerging novel biomarkers [J]. **Pathol Oncol Res**, 2018, 24(4): 757-770.
- [6] BAYLIN S B, OHM J E. Epigenetic gene silencing in cancer - a mechanism for early oncogenic pathway addiction? [J]. **Nat Rev Cancer**, 2006, 6(2): 107-116.
- [7] PATEL T N, ROY S, RAVI R. Gastric cancer and related epigenetic alterations [J]. **Ecancermedicalscience**, 2017, 11: 714.
- [8] WEN J, ZHENG T, HU K, et al. Promoter methylation of tumor-related genes as a potential biomarker using blood samples for gastric cancer detection [J]. **Oncotarget**, 2017, 8(44): 77783-77793.
- [9] OOKI A, YAMASHITA K, YAMAGUCHI K, et al. DNA damage-inducible gene, repressin, functions as a tumor suppressor and is suppressed by promoter methylation in gastric cancer [J]. **Mol Cancer Res**, 2013, 11(11): 1362-1374.
- [10] BERNAL C, AGUAYO F, VILLARROEL C, et al. Reprimo as a potential biomarker for early detection in gastric cancer [J]. **Clin Cancer Res**, 2008, 14(19): 6264-6269.
- [11] Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma [J]. **Nature**, 2014, 513(7517): 202-209.
- [12] LING Z Q, TANAKA A, LI P, et al. Microsatellite instability with promoter methylation and silencing of hMLH1 can regionally occur during progression of gastric carcinoma [J]. **Cancer Lett**, 2010, 297(2): 244-251.
- [13] GRABSCH H I, TAN P. Gastric cancer pathology and underlying molecular mechanisms [J]. **Dig Surg**, 2013, 30(2): 150-158.
- [14] LEUNG W K, TO K F, CHU E S, et al. Potential diagnostic and prognostic values of detecting promoter hypermethylation in the serum of patients with gastric cancer [J]. **Br J Cancer**, 2005, 92(12): 2190-2194.
- [15] HU G, QIN L, ZHANG X, et al. Epigenetic silencing of the MLH1 promoter in relation to the development of gastric cancer and its use as a biomarker for patients with microsatellite instability: a systematic analysis [J]. **Cell Physiol Biochem**, 2018, 45(1): 148-162.
- [16] LIU L, YANG X. Implication of repressin and hMLH1 gene methylation in early diagnosis of gastric carcinoma [J]. **Int J Clin Exp Pathol**, 2015, 8(11): 14977-14982.
- [17] LIN Z, LUO M, CHEN X, et al. Combined detection of plasma ZIC1, HOXD10 and RUNX3 methylation is a promising strategy for early detection of gastric cancer and precancerous lesions [J]. **J Cancer**, 2017, 8(6): 1038-1044.
- [18] NI S, YE M, HUANG T. Short stature homeobox 2 methylation as a potential noninvasive biomarker in bronchial aspirates for lung cancer diagnosis [J]. **Oncotarget**, 2017, 8(37): 61253-61263.
- [19] WIELSCHER M, VIERLINGER K, KEGLER U, et al. Diagnostic performance of plasma DNA methylation profiles in lung cancer, pulmonary fibrosis and COPD [J]. **EBioMedicine**, 2015, 2(8): 929-936.
- [20] HU W, ZHENG W, LIU Q, et al. Diagnostic accuracy of DNA methylation in detection of gastric cancer: a meta-analysis [J]. **Oncotarget**, 2017, 8(68): 113142-113152.
- [21] MAEDA M, MORO H, USHIJIMA T. Mechanisms for the induction of gastric cancer by Helicobacter pylori infection: aberrant DNA methylation pathway [J]. **Gastric Cancer**, 2017, 20(Suppl 1): 8-15.
- [22] YANG F, XUE X, ZHENG L, et al. Long non-coding RNA GHET1 promotes gastric carcinoma cell proliferation by increasing c-Myc mRNA stability [J].

- FEBS J**,2014,281(3):802-813.
- [23] ENDERLE D, SPIEL A, COTICCHIAC M, et al. Characterization of RNA from exosomes and other extracellular vesicles isolated by a novel spin column-based method [J/OL]. **PLoS One**, 2015, 10(8): e0136133.
- [24] LIU T, ZHANG X, GAO S, et al. Exosomal long noncoding RNA CRNDE-h as a novel serum-based biomarker for diagnosis and prognosis of colorectal cancer [J]. **Oncotarget**, 2016, 7(51): 85551-85563.
- [25] ZHAO R, ZHANG Y, ZHANG X, et al. Exosomal long noncoding RNA HOTTIP as potential novel diagnostic and prognostic biomarker test for gastric cancer[J]. **Mol Cancer**,2018,17(1):68.
- [26] FU M, HUANG Z, ZANG X, et al. Long noncoding RNA LINC00978 promotes cancer growth and acts as a diagnostic biomarker in gastric cancer [J]. **Cell Prolif**,2018,51(1).
- [27] ZHAO Y, GUO Q, CHEN J, et al. Role of long non-coding mahlule in cell proliferation, apoptosis and tumor metastasis of gastric cancer: a clinical and *in vitro* investigation [J]. **Oncol Rep**, 2014, 31(1): 358-364.
- [28] SHIN V Y, CHU K M. MiRNA as potential biomarkers and therapeutic targets for gastric cancer [J]. **World J Gastroenterol**,2014,20(30):10432-10439.
- [29] ZHANG Z, LI Z, GAO C, et al. miR-21 plays a pivotal role in gastric cancer pathogenesis and progression [J]. **Lab Invest**, 2008, 88(12): 1358-1366.
- [30] WU J, LI G, WANG Z, et al. Circulating microRNA-21 is a potential diagnostic biomarker in gastric cancer [J]. **Dis Markers**, 2015, 2015: 435656.
- [31] YANG R, FU Y, ZENG Y, et al. Serum miR-20a is a promising biomarker for gastric cancer [J]. **Biomed Rep**,2017,6(4):429-434.
- [32] WANG N, WANG L, YANG Y, et al. A serum exosomal microRNA panel as a potential biomarker test for gastric cancer [J]. **Biochem Biophys Res Commun**,2017,493(3):1322-1328.
- [33] HANSEN T B, JENSEN T I, CLAUSEN B H, et al. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges [J]. **Nature**,2013,495(7441):384-388.
- [34] MEMCZAK S, PAPAVALSILEIOU P, PETERS O, et al. Identification and characterization of circular RNAs as a new class of putative biomarkers in human blood [J/OL]. **PLoS One**, 2015, 10(10): e0141214.
- [35] LI W H, SONG Y C, ZHANG H, et al. Decreased expression of Hsa_circ_00001649 in gastric cancer and its clinical significance [J]. **Dis Markers**,2017, 2017:4587698.
- [36] HUANG M, HE Y R, LIANG L C, et al. Circular RNA hsa_circ_0000745 may serve as a diagnostic marker for gastric cancer [J]. **World J Gastroenterol**,2017,23(34):6330-6338.
- [37] TONG Y, WU Y, SONG Z, et al. The potential value of serum pepsinogen for the diagnosis of atrophic gastritis among the health check-up populations in China: a diagnostic clinical research [J]. **BMC Gastroenterol**,2017,17(1):88.
- [38] KITAHARA F, KOBAYASHI K, SATO T, et al. Accuracy of screening for gastric cancer using serum pepsinogen concentrations [J]. **Gut**, 1999, 44(5): 693-697.
- [39] SUN L, TU H, LIU J, et al. A comprehensive evaluation of fasting serum gastrin-17 as a predictor of diseased stomach in Chinese population [J]. **Scand J Gastroenterol**,2014,49(10):1164-1172.
- [40] MIKI K. Gastric cancer screening by combined assay for serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody and serum pepsinogen levels - "ABC method" [J]. **Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci**,2011,87(7):405-414.
- [41] IKEDA F, SHIKATA K, HATA J, et al. Combination of *Helicobacter pylori* antibody and serum pepsinogen as a good predictive tool of gastric cancer incidence: 20-year prospective data from the hisayama study [J]. **J Epidemiol**, 2016, 26(12): 629-636.
- [42] CHOI H S, LEE S Y, KIM J H, et al. Combining the serum pepsinogen level and *Helicobacter pylori* antibody test for predicting the histology of gastric neoplasm [J]. **J Dig Dis**,2014,15(6):293-298.
- [43] YIN L K, SUN X Q, MOU D Z. Value of combined detection of serum CEA, CA72-4, CA19-9 and TSGF in the diagnosis of gastric cancer [J]. **Asian Pac J Cancer Prev**,2015,16(9):3867-3870.
- [44] KUCERA R, SMID D, TOPOLCAN O, et al. Searching for new biomarkers and the use of multivariate analysis in gastric cancer diagnostics [J]. **Anticancer Res**,2016,36(4):1967-1971.
- [45] LIANG Y, WANG W, FANG C, et al. Clinical significance and diagnostic value of serum CEA, CA19-9 and CA72-4 in patients with gastric cancer [J]. **Oncotarget**,2016,7(31):49565-49573.
- [46] GUNALDI M, GOKSU S, ERDEM D, et al.

- Prognostic impact of platelet/lymphocyte and neutrophil/lymphocyte ratios in patients with gastric cancer: a multicenter study [J]. **Int J Clin Exp Med**,2015,8(4):5937-5942.
- [47] WU Y, JIANG M, QIN Y, et al. Single and combined use of neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and carcinoembryonic antigen in diagnosing gastric cancer[J]. **Clin Chim Acta**,2018,481:20-24.
- [48] WU C Y, WU M S, CHIANG E P, et al. Elevated plasma osteopontin associated with gastric cancer development, invasion and survival[J]. **Gut**,2007,56(6):782-789.
- [49] CHEN T, SUN L, HE C, et al. Serum OPN expression for identification of gastric cancer and atrophic gastritis and its influencing factors[J/OL]. **PLoS One**,2014,9(12):e114005.
- [50] ZENG Z, FU S, HU P, et al. The diagnostic value of monoclonal gastric cancer 7 antigen: a systematic review with meta-analysis[J]. **Clin Exp Med**,2014,14(3):337-343.
- [51] ZHANG L, REN J, PAN K, et al. Detection of gastric carcinoma-associated MG7-Ag by serum immuno-PCR assay in a high-risk Chinese population, with implication for screening[J]. **Int J Cancer**,2010,126(2):469-473.
- [52] SUN L, TU H, CHEN T, et al. Three-dimensional combined biomarkers assay could improve diagnostic accuracy for gastric cancer [J]. **Sci Rep**,2017,7(1):11621.
- [53] LI P F, CHEN S C, XIA T, et al. Non-coding RNAs and gastric cancer [J]. **World J Gastroenterol**,2014,20(18):5411-5419.

[本文编辑 刘丽娜 沈敏]

· 学术动态 ·

曹雪涛院士团队研究成果揭示非编码 RNA 调节干扰素产生

2019年6月18日,曹雪涛院士团队在《细胞研究》(*Cell Research*)在线发表题为“Interferon-inducible cytoplasmic lncLrrc55-AS promotes antiviral innate responses by strengthening IRF3 phosphorylation”的研究论文(<https://doi.org/10.1038/s41422-019-0193-0>)。该研究鉴定了一种新的细胞质长链非编码RNA(lncRNA)——*lncLrrc55-AS*,可以驱动正反馈环以促进干扰素调节因子3(IRF3)信号传导和I型干扰素产生。

表观遗传调节因子在免疫细胞功能的调节以及免疫疾病的发病机制中发挥重要作用。lncRNA也是天然免疫和适应性免疫的关键调节因子。一些核内lncRNA通过直接与染色质修饰因子、异质核糖核蛋白(hnRNP)或转录因子相互作用调节免疫相关基因的转录;其他lncRNA通过参与形成多亚基复合物来调节先天免疫应答途径;细胞质lncRNA通过调节翻译后修饰或细胞代谢来控制信号组分的活性;一些差异表达的lncRNA调节炎症先天反应、病原体逃逸或病原-宿主相互作用。此外,lncRNA还可以与信号分子相互作用以控制不同的生物过程。

先前研究表明,病毒感染能够诱导I型干扰素依赖性lncRNA *lnc-lsm-3b*和I型干扰素非依赖性lncRNA *lncRNA-ACOD1*的表达,其通过不同机制调节先天反应和病毒复制。本研究显示 *lncLrrc55-AS* 依赖IFN-JAK-STAT途径在多种细胞类型中被病毒诱导。*lncLrrc55-AS* 缺陷型小鼠显示出弱化的抗病毒免疫应答,并且更容易受到病毒攻击。其机制是,*lncLrrc55-AS* 结合磷酸酶甲酯酶1(PME-1)并促进PME-1与磷酸酶PP2A(IRF3信号传导的抑制剂)之间的相互作用。*lncLrrc55-AS* 促进PME-1介导的PP2A去甲基化和失活,从而增强IRF3磷酸化和信号传导。本研究鉴定出干扰素诱导的lncRNA作为I型干扰素产生的正调节因子,增加了对先天免疫和炎症中lncRNA介导的信号传导调节的机制洞察。

周玉梅博士为论文第一作者。研究得到国家自然科学基金、国家重点研发计划及中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目的资助。