



主管单位:中国科学院
主办单位:中国科学报社
学术顾问单位:
中国人体健康科技促进会
国内统一连续出版物号:CN11-0289

学术顾问委员会:(按姓氏笔画排序)

中国科学院院士 卞修武
中国工程院院士 丛斌
中国科学院院士 朱兰
中国工程院院士 吉训明
中国科学院院士 陆林
中国工程院院士 张志愿
中国科学院院士 陈凯先
中国工程院院士 林东昕
中国科学院院士 饶子和
中国工程院院士 钟南山
中国科学院院士 赵继宗
中国工程院院士 徐兵河
中国科学院院士 葛均波
中国工程院院士 廖万清
中国科学院院士 蔡秀军
中国科学院院士 滕皋军

编辑指导委员会:

主任:
赵彦
夏岑灿

委员:(按姓氏笔画排序)

王岳	王大宁	计红梅	王康友
朱军	孙宇	闫洁	刘鹏
祁小龙	安友仲	邢念增	肖洁
谷庆隆	李建兴	张明伟	张思玮
沈根兴	张海澄	金昌晓	赵越
赵端	胡学庆	栾杰	薛武军
魏刚			

总编辑:张明伟

主编:魏刚

执行主编:张思玮

排版:郭刚、蒋志海

校对:何工芳

印务:谷双双

发行:谷双双

地址:
北京市海淀区中关村南一条乙3号

邮编:100190

编辑部电话:010-62580821

发行电话:010-62580707

邮箱:ykb@stimes.cn

广告经营许可证:

京海工商广登字 20170236 号

印刷:廊坊市佳艺印务有限公司

地址:

河北省廊坊市安次区仇庄乡南辛庄村

定价:2.50 元

本报法律顾问:

郝建平 北京灏礼默律师事务所

院士之声

开展肿瘤标志物研究,有助实现早诊早筛

●曾木圣



曾木圣

目前,我国肿瘤发病具有以下显著特点:一是发病率高,二是早诊率低,三是个体治疗效益差别巨大。因此,开展肿瘤生物标志物研究,为肿瘤的早诊早筛、疗效预测及分子分型提供科学依据,显得尤为重要。

亟需研发早诊早筛标志物

众所周知,EBV 与鼻咽癌等多种恶性肿瘤的发生密切相关。

然而,EBV 何时、如何感染原位鼻咽上皮细胞,以及该领域缺乏理想的动物模型这两大问题,长期制约相关研究进展。

我们课题组前期通过对鼻咽上皮组织的分析证实,EBV 潜伏感染主要发生在癌细胞中。病理研究可见,鼻咽癌细胞大多呈 EBV 阳性;正常鼻咽上皮细胞基本不存在 EBV 潜伏感染,仅在癌前病变组织中可观察到少量 EBV 感染。据此,课题组提出癌前病变是 EBV 感染的易感窗口期这一观点。

那么,癌前病变阶段发生了哪些分子改变?哪些分子介导 EBV 的感染过程?研究团队通过构建体外癌前病变模型,鉴定出关键基因 R9AP。该基因在鼻咽癌及胃癌癌前病变上皮中高表达,而在正常鼻咽上皮中不表达。

研究证实 R9AP 是介导 EBV 感染的重要受体,敲除该基因可显著抑制 EBV 感染。基于此,利用 R9AP 来源的多肽或抗体阻断 EBV 感染,干预癌前病变进展,有望成为预防鼻咽癌发生的潜在策略。

此外,研究团队在 2020 年借助单细胞测序技术发现,在炎症微环境作用下,癌前病变上皮可异位表达 HLA Class II 分子(正常鼻咽上皮不表达),该分子可协同介导 EBV 感染。若阻断病毒配体与上述受体的相互作用,同样有望实现鼻咽癌的一级预防。

除解析 EBV 感染机制,研究团队还聚焦肿瘤高危人群的无创筛查技术研发,依托新型生物标志物优化鼻咽癌筛查体系。目前临床常用的鼻咽癌血

清学筛查指标为 EB 病毒 VCA-IgA 与 EBNA1-IgA,但两类指标的阳性预测值偏低。临床数据显示,筛查阳性人群中仅约 10%的个体最终确诊患病,大量假阳性结果极大影响了人群筛查的精准度。

基于这一临床痛点,我们提出保护性抗体的筛查新思路:假设健康人群体内存在特异性保护性抗体,且该抗体水平会在肿瘤发生前出现特异性下调。通过前瞻性队列随访分析,研究证实 gp42 蛋白特异性 IgG 抗体符合该特征,该抗体在健康人群中维持较高水平,且会在鼻咽癌发病前 1 至 3 年出现显著下降。将 gp42 抗体指标与现有 EB 病毒血清学指标联合构建风险预测模型,可提升鼻咽癌早期诊断的预测效能,优化大规模人群筛查的精准度,具有重要临床推广价值。

在消化道肿瘤研究领域,针对食管癌目前筛查手段单一的临床困境,现阶段食管癌筛查仍高度依赖内镜检查,缺乏高效、便捷的无创分子标志物,难以满足大规模早筛需求。

我们通过解析食管黏膜恶性转化全过程的高通量测序数据,明确了食管上皮恶变的核心驱动机制:TP53 基因二次打击(突变联合片段缺失)是推动食管上皮恶性转化的关键动因,该机制在食管癌组织中的发生比例高达 97%。依托这一特异性分子机制,研究团队可通过精准的分子检测,辅助判定食管癌手术病理切缘的残留状态,精准鉴别切缘是否达到根治性干净标准,为临床手术切缘的精准评估与术后诊疗方案制

定提供分子依据。

针对现有食管癌血清标志物检测灵敏度不足的临床短板,团队研发了基于金纳米颗粒信号放大联合 CRISPR/Cas12 系统的新型检测技术 3S。相较于传统 ELISA 方法,该技术检测灵敏度提升 172 倍,检测限可达飞摩尔级别。经多中心临床样本验证,该检测平台对食管癌的诊断 AUC 值可达 0.79~0.97。

为突破第一代技术难以精准鉴别食管良、恶性病变的局限,研究团队进一步迭代研发出第二代检测技术 BARS。该技术靶向检测血清细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)表面特异性标志物(MMP13、SCCA 等),显著提升了食管癌诊断的敏感性与特异性,优化后诊断 AUC 值可达 0.86~0.96,具备优异的临床转化与应用前景。

伴随诊断标志物应及时跟进

在疗效预测与伴随诊断方面,肿瘤免疫治疗已成为恶性肿瘤核心治疗手段之一,但整体临床有效率仅为 20%~50%,疗效个体差异极大,急需特异性生物标志物指导精准治疗。

以鼻咽癌为研究模型,研究团队依托单细胞测序技术解析肿瘤免疫微环境特征,发现具有免疫-上皮双表型的肿瘤细胞可显著重塑并抑制局部免疫微环境,是导致免疫治疗耐药的重要机制。同时,研究证实肿瘤三级淋巴结构(TLS)中 CXCL13+ 免疫细胞、高内皮静脉(HEV)的浸润丰度,与鼻咽癌免疫治疗应答效果高度相关。基于上述关键细胞亚型特征,我们构建了专属的免疫疗效预测评分模型,可精准、高效地预判患者免疫治疗获益情况。

针对传统组织活检有创、取样局限、难以动态监测的临床短板,我们进一步挖掘外周血无创预测标志物。研究发现,鼻咽癌细胞分泌的外泌体可携带相关 EBV 功能性蛋白,通过竞争性拮抗天然免疫信号通路,调控肿瘤免疫逃逸与治疗耐药。

(下转第 9 版)