异常糖链糖蛋白检测在晚期非小细胞肺癌中的应用进展

王 朋 成丛丛 王明芳 冷丽云
（潍坊市益都中心医院 山东 青州 262500）

【摘 要】根据近年来的临床统计，肺癌的发病率呈现出逐渐升高的趋势，与其他恶性肿瘤相比肺癌的发病率较高，且肺癌患者的预后大多较差，临床病死率较高，是当代社会威胁人类健康的严重疾病。非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）是临床较为常见病种，占据了大多数的肺癌患者，早期患者无症状通常难以发现，待疾病发展到一定程度后确诊大多为晚期或局部晚期，此时已经无法很好的控制病情发展，临床治疗难度大，预后极差，难以长期生存，因此，我们迫切需要特异性高、敏感性强的生化指标提高肺癌早期诊断水平，让更多的临床Ⅳ期、Ⅲ B 期患者更早的发现，降期发生。对于恶性肿瘤临床通常采用异常糖链糖蛋白（Tumour abnormal protein, TAP）检测的方法，检测结果可靠，敏感度高达 83%，在早期检测的意义重大，其敏感度高达 95%，建议定期进行体检排除肿瘤风险。TAP 检测是分子水平检测，在临床中应用也较多，能够对治疗效果进行评价，灵敏广谱，对于子宫内膜癌、结直肠癌、胃癌、头颈部肿瘤等恶性肿瘤疾病的诊断筛查效果理想，但是目前研究 TAP 与晚期 NSCLC 之间关系的相对较少。本文即是以此为切入点，深入探讨 TAP 在晚期 NSCLC 辅助诊断及疗效评价中的作用。

【关键词】异常糖链糖蛋白检测；晚期非小细胞肺癌，诊断；疗效

[Abstract]Recently, lung cancer has been one kind of the malignant tumors with leading incidence and cause of death. Most of the pathologic types are non-small cell lung cancer(NSCLC), which are mostly in the advanced stage with short life span and bad prognosis. Therefore, we need effective lung cancer forecasting maskers urgently to improve initial diagnosis level. According to current researches, the sensitivity of tumour abnormal protein (TAP) detection to clinical tumour may be up to 83%, and 95% to the early stage. What’ s more, TAP detection based on molecular level, and it could detect lots of tumour markers and it has been used to kinds of tumours, including colorectal cancer, head and neck cancers, endometrial carcinoma, gastric cancer, thyroid cancer. However, the report of the relationship between TAP detection and advanced NSCLC is rare. This essay will focus on this point to clarify the important role of TAP detection on the diagnosis and efficacy measures of advanced NSCLC.

[Keywords]TAP detection; advanced NSCLC; diagnosis; chemotherapy.

早期患者在后期的治疗中效果不理想，也会出现疾病的复发、转移等，预后情况较差，大大降低通过对近 30 年来得恶性肿瘤发病情况统计，得出原发性支气管肺癌的发病率位居第一，其死亡率远超其他恶性肿瘤[1]，引起了临床的高度重视。在这类患者中，几乎全部为非小细胞肺癌，NSCLC 患者在确诊时通常已经为晚期，即使是了患者的生存年限[2]。NSCLC 已严重威胁人们生命健康安全。

近年来，对于 NSCLC 患者的检测手段主要包括影像学检查、活检病理、常规血液肿瘤标记物等，因存在“无法全面普及、存在漏诊率”等缺陷，使得 NSCLC 患者不能及时被检出，且由于创伤大、经济负担重，无法在晚期患者的治疗过程中及时有效地监测疗效，存在一定的局限性。因此，我们迫切需要寻找有效的肺癌预测标志提高肿瘤早期诊断水平，即便是对于晚期肺癌患者也要做到更早期的诊断、尽早实施针对性地治疗措施亦可改善预后，同时可以很好的预测治疗疗效，指导方案选择。TAP 检测已在临床上开展多年，其在恶性肿瘤的早期发现与诊断方面有辅助参考依据，国际、国内研究其在肿瘤治疗疗效预测上亦有一定的作用，但是近期临床医师对其实际价值存有很多疑问，在过度检查与合理检查中纠结，本文旨在揭示 TAP 检测在晚期 EGFR 阴性 NSCLC 诊断及疗效评价中的意义，指导临床合理应用 TAP 检测手段，力争做到既不乱检查，又能合理的指导临床，以达到双赢目的。

1 TAP 检测概述

TAP 是早期在前苏联发展的，当时的学者将其命名为 Tumor Abnormal Protein，中文翻译为异常糖链糖蛋白，患者体内的肿瘤会分泌这类复合物物质，参与了细胞的生长代谢，癌细胞在大量复制时会分民大量的 TAP，通过检测这类物质能够反映出癌基因和抑癌基因突变[5]。因此，在恶性肿瘤患者的临床检测中，TAP 检测技术的应用较多，其原理是一次性检测将多种糖链结构异常的肿瘤标志物，能够将异常的、高度聚集的肿瘤标志物散发出的信号收集起来，与常规检测方式相比有着较高的敏感性[6,7]。大量研究表明 TAP 检测技术是病理诊断和肿瘤标志物检测的“有益补充”，能够有效避免误诊、漏诊情况，在配合临床中的相关检查，能够将肿瘤高危人群有效地排除出来，同时 TAP 检测技术在慢性疾病和异常体征的检测中也有着良好的应用，能够对患者进行风险风骨，对于早期患者积极地进行干预，可以有效避免发展成中晚期肿瘤，大大降低了临床风险，进一步达到拯救生命的目的[8]。

相关研究表明，在肿瘤的发生发展过程中，糖基化异常现象较为普遍，通过临床试验可以证实其与肿瘤有着密不可分的关系，这是由于肿瘤患者体内的以糖苷酶为代表的糖基化修饰类酶发生了异常，在某些时期过度的被激活或者异常静止而不发生作用，导致机体内其他组织发生异常，患者的糖链结构与正常人明显不同，进而发生“异常糖基化”[9]。而异常糖链蛋白的变化与恶性肿瘤的发生息息相关，在后期病情的发展过程中也发挥着重要的作用，要引起临床的高度重视。

因此，通过检测体液中是否存在异常糖链糖蛋白及其含量多少，可为肿瘤发生、发展的判别提供重要的参考依据。

2 非小细胞肺癌的诊断与治疗

由于癌症早期具有隐蔽性，不容易被发现，临床诊断较为困难，患者出现早期症状后进行临床检验，也极有可能表现为非特异性，往往会出现漏诊情况，在诊断过程中会误诊为其他疾病，临床诊断结果的不稳定性导致了患者不能及时的接受治疗，在确诊后已错过了最佳治疗时机。尤其是发病率最高的肺小细胞癌，患者在经过一系列检查确诊后为晚期，这类患者并不在少数，常见的有腺癌患者、大细胞癌患者、鳞状细胞癌患者等[10]。按照 AJCC 第 8 版肺癌分期，Ⅰ期（Ⅰ A1、Ⅰ A2、Ⅰ A3 和Ⅰ B 期）患者 5 年存率在 73%-90%，而Ⅳ期患者仅为 5% 左右，分期决定预后，提高肺癌的根治率、改善长期生存状况，关键在于早期诊断、早期治疗，目前对高危人群的低剂量螺旋 CT 筛查，让越来越多的早期肺癌被发现、治疗，即便如此，因认识的局限，部分患者不接受常规 CT 检查，同时 CT 亦无法短时间内重复检查，对进展较快的肺癌，仍无法做到早期发现，随着当前对 NSCLC 分子生物学的深入研究，检测血液中肿瘤分子标志物进行辅助诊断是近年来肺癌，尤其是 NSCLC 研究的不变议题[11]。

晚期 NSCLC 以系统治疗为主，靶向、化疗、免疫、抗血管生成治疗的单独及联合应用为目前主要选择，但均非根治性治疗，治疗过程中需定期复查以判定疗效，寻求好的肿瘤生物标志物预测疗效显得特别重要，在目前常用的肺癌检查中，临床中通常会选择细胞角蛋白片段（CYFRA21-1）、癌胚抗原（CEA）、鳞状细胞相关抗原（SCC）作为检验指标，这些肿瘤标记物的水平能够较为全面的反应患者病情。CYFRA21-1 参与了细胞骨架的构成，这类物质主要存在于上皮细胞胞浆中，恶性肿瘤患者体内会释放大量的 CYFRA21-1，这些物质进入血液后发生作用。有研究报道显示，肺癌患者，尤其是 NSCLC 患者，血清

CYFRA21-1 含量明显升高[12,13]。且 CYFRA21-1 对各种病理类型肺癌诊断的敏感性依次为：鳞癌 > 腺癌 > 大细胞癌 > 小细胞癌。作为广谱性的肿瘤标志物，CEA 对于恶性肿瘤临床诊断来说必不可少，它是一种酸性糖蛋白，虽然特异性和灵敏度与其他肿瘤标志物相比是较低水平，但是能够反映出多种肿瘤的存在，在早期肺癌诊断中应用价值不高，但是对于中晚期肺癌患者以及病情发展、监测和预后来说，还是有着重要的意义[14]。SCC 最早用于诊断鳞癌，最初从宫颈癌组织中分离获得，就生物活性而言，属于丝氨酸蛋白酶抑制剂家族。近年来，临床上对于晚期 NSCLC 患者，已经把 NSE、CYFRA21-1、CEA、SCC 等肺癌相关标记物的检测作为常规检测，以作为辅助诊断、辅助评价疗效并判断预后的标准，然而其灵敏性及特异性均有限。

3 TAP 检测在晚期非小细胞肺癌中的应用进展

3.1 TAP 检测在 NSCLC 辅助诊断中的应用

现阶段的临床实际诊断治疗之中，对于 TC 和 NEA、CYR 等的指标来辅助诊断疾病的类型相对较多，但是这些相关因子的灵敏成都较低，在 50% 以下，现阶段可以使用更加广泛的 TAP 技术，该技术可以更加针对性的诊断出肿瘤并进行合理化的检测，该种技术可以充分将 CA 和 EA 等抗原的几十种糖链蛋白进行充分集聚融合，在一定程度上增加了肿瘤的信号，并且有助于进行更多肿瘤标志物的筛选和选择，对于肿瘤的敏感系数更高，这样可以在最大程度上减少漏诊率。

自从 2011 年开始，有关国内专家就在不断地检测肺癌的相关癌性因子，大量研究后发现使用 TAP 进行肺癌检测有着更高的灵敏度，这些都极大的有利于肺癌的癌前病变检测，其中 NS 疾病中，TAP 更是一种典型性的中肿瘤标记物且临床适应性良好。相比较 CHA、CPUSHG 等等肿瘤标记物来说，其临床筛查效果更好，其中可以将 TAP 与 CPSHKE、NIS 等肿瘤标记物组合，共同进行特异性的肿瘤甄别，其中 CPSHKE、NIS 等标记物的敏感系数显著低于 TAP，但是其联合诊断的效果更佳[12]，其中 CPSHKE-1、NIS-2 的诊断联合 TAP 有着更加完美的效果，TAP 不仅仅可以进行肺癌的早期诊断与筛查，也可以与其他肿瘤相关指标联合来判断肺癌分期，在 NSCLC 患者的及时诊断中发挥着重要的辅助作用。

3.2 TAP 检测在 NSCLC 疗效评价中的应用

有研究报道：TAP 检测水平不但与 NSCLC 的恶性程度相关，还与疗效及预后均有关系[17,18]；对于 EGFR 突变基因阴性的晚期NSCLC患者，不具备应用靶向药物的指征，无疑要进行多周期、多方案的长期化疗，在化疗过程中，频繁的影像学检查价格昂贵，给患者带来经济负担，选择一种相对灵敏度高、特异性强且经济的血液肿瘤标记物检测方案显得尤为重要。

2017 年姜峰等研究了 TAP 检测与 NSCLC 患者术后生存时间的关系，明确表明 TAP 检测联合 Ki-67 表达水平能更好地评估 NSCLC 患者的预后[19]。当前多项报道提示我们：TAP 检测可能不仅对于 NSCLC 患者的明确诊断有重要的辅助意义，对其晚期化疗的疗效评估亦有重要价值，联合当前常规肿瘤标记物检测（NSE、CEA、CYFRA21-1 等）更能提高检测的准确性和灵敏度，能为处于化疗过程中的患者提供有效性高且较为经济的疗效评价参考标准。

4 问题与展望

TAP 检测技术目前应用广泛，不仅可作为晚期 NSCLC 的辅助诊断指标，更可以联合其他常用肿瘤标记物用于疗效评价。然而，有数据表明：TAP 检测在有些情况下可出现假阴性[20]，比如肿瘤治疗有效或者即将进入肿瘤晚期的患者，TAP 作为重要的肿瘤标志物，在患者体内的水平会明显降低，这样容易出现假阴性，出现漏诊情况，患者得不到及时的治疗，相关研究证实 TAP 含量虽然在大多数肿 P 来判断肿瘤大小[19]；还需要考虑的一点是，患者在一些免疫功能疾病、脏器受损的情况下也会出现假阴性的情况，例如自身免疫性疾病、肝炎、糖尿病等，这些疾病都会影响检验结果，TAP 检测则会出现假阳性的情况。问题固然存在，这就需要我们一分为二地看待 TAP 检测在临床中的应用价值：既要联合其他常用指标共同辅助诊断 NSCLC、动态评估疗效，又要做到定期复查、仔细询问病史，尽可能地排除假阴性和假阳性情况地存在。

NSCLC 患者的及瘤患者中会出现升高情况，但是在晚期患者中往往出现下降情况，因此不能完全依靠 TA 早诊断及治疗是当前临床工作中的难点之一，TAP 检测联合 CYFRA21-1、CEA、SCC 等常规检测项目可能对此类患者的辅助诊断及治疗过程中的疗效评价提供重要的参考价值，然而，目前对于该议题的研究数据相对欠缺，这就需要我们国内外研究者共同完善 TAP 检测技术，同时提供更多的临床数据，以尽力延长晚期 NSCLC 患者的生存期、提高生活质量。

参考文献：

[1]Sung H, Ferlay J,Siegel RL,et al.Global cancer statistics 2020 : GLOBOCAN estimates of incidence and mortality world wide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin.2021 Feb 04.

[2] 中华人民共和国卫生健康委员会 . 原发性肺癌诊疗规范（2018 年版）.

[3] 方晓红，张子萱等 . 不同化疗方案的直肠癌患者的血清肿瘤异常蛋白表达比较 [J]. 全科医学临床与教育，2017，15（6）：683-685.

[4]Zhang L，Guo X，Min Y，et al. Tumor abnormal protein（TAP）examination contributes to primary diagnosis of bladder cancer[J].Int J Clin Exp Med，2015，8（10）:18528-18532.

[5] 施南峰 . 肿瘤异常蛋白（Tap）筛查早期恶性肿瘤应用研究 [J]. 中国公共卫生管理，2010，26（2）：187-189.

[6] 云晓静，王东梅等 . CA72-4 联合肿瘤异常蛋白（TAP）对胃癌化疗疗效的评价价值 [J]. 临床医药文献杂志，2018，5(66)：131-132.

[7]I. Kim et al. Prognostic value of quantitative measurement of EGFRmutation using peptide nucleic acid clamping in advancedEGFR mutant non-small cell lung cancer patients.[J]. Thoracic Cancer, 2019, 1-6.

[8]Arrieta O，Cardona AF，Martín C，et al. Updated frequencyof EGF R and K R AS mutations in nonsmall - cell lung cancerin Latin America: The Latin-American Consortium for theInvestigation of Lung Cancer（CLICa P)[J]. J ThoracOncol，2015，10(5) : 838-841.

[9]Bao Z Zhu C，Jianqiu L I，et al. Effects of Valsartan on Abnormal Glycosylation of Serum Ig A1 in Rats with Ig A Nephropathy[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy，2014，31(3) : 274 - 278.

[10] 王恩华，朱明华，步宏等. 非小细胞肺癌靶向药物治疗相关基因检测的规范建议 [J]. 中华病理学杂志，2016，45(2) :73 - 77.

[11] 毛友生，高燕宁，赫捷等. 肺癌的分子生物学特征与转移和预后的关系 [J]. 中华肿瘤杂志，2006，28(8) : 632-634.

[12]Sone K，Oguri T，Ito K，et al.Predictive role of CYFRA21-1 and CEA for subsequent docetaxel in non - small cell lung cancer patients[J]. Anticancer Research，2017，37(9) : 5125.

[13] 宋妍 .TAP 联合肺癌三项肿瘤标记物检测诊断老年肺癌的价值 [J]. 现代肿瘤医学，2018，26（10）：1534-1536.

[14]Ghadimi K，Bahrami N，Fathi M，et al. Diagnostic value of Lun Xm RNA and CEA mRNA expression in pleural fluid of patientswith non-small cell lung cancer[J]. Minerva Pneumologica，2017，56(2): 90-95.

[15]Wu XY，Huang XE. Clinical application of serum tumor abnormal protein(TAP) in colorectal cancer patients[J]. Asian Pac JCancer Prev，2015，16(8) : 3425-3428.

[16] 黄婷婷，江倩等 . 肺癌患者肿瘤异常糖链蛋白的表达及其意义 [J]. 实用医学杂志，2017，33（24）：4149-4152.

[17] 李彩霞，王君，田应选. 多肿瘤标志物表达水平与老年非小细胞肺癌分子诊断和分期研究 [J]. 实用老年医学，2016，30(11) : 952-953.

[18] 贺明刚，李志华等 .GP 方案化疗联合恩度治疗老年非小细胞肺癌的效果及对预后的影响研究 [J]. 实用老年医学，2019，33（3）.

[19] 姜峰，杜然. TAP 联合 Ki-67 对判断非小细胞肺癌患者预后的临床意义 [J]. 临床与实验病理学杂志 J Clin Exp Pathol，2017，33(1): 104-106.

[20] 王彦人，罗毅等 . 异常糖链糖蛋白检测在肿瘤早期筛查中的应用进展 [J]. 齐齐哈尔医学院学报，2018，39（1）:79-81.