

· 综 述 ·

# 循环生物标志物在脑胶质瘤诊治中的应用进展

宋钰辉 王 忠

【关键词】胶质瘤;循环生物标志物;血清蛋白组;循环肿瘤细胞

【文章编号】1009-153X(2023)08-0530-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41

胶质瘤是中枢神经系统最为常见的原发性肿瘤,占40%~50%。脑胶质瘤具有复发率高、病死率高、治愈率低的特点。胶质瘤的诊断、分型和治疗一直是临床研究的热点。近年来,研究发现一些与胶质瘤发生、发展有关的循环生物标志物,是以血液和血清为主要来源,并对胶质瘤的诊断及预后可以做出更加准确的判断。本文对循环生物标志物在脑胶质瘤诊治中的应用进展作一综述。

## 1 外周血标志物

Gollapallia 等<sup>[1]</sup>对多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)体内血清蛋白组进行分析,发现GBM体内存在3种异常表达蛋白质在肿瘤生长过程中发挥重要作用,包括结合珠蛋白、细胞外基质糖蛋白(YKL-40)和血浆糖蛋白(AHSG)。结合珠蛋白是Kumar等<sup>[2]</sup>在2010年首次确定为胶质瘤的标志物,其表达水平与肿瘤分级呈正相关,GBM病人表达水平最高。van Linde等<sup>[3]</sup>研究发现,GBM放疗后血清结合珠蛋白和YKL-40没有明显变化。Qin等<sup>[4]</sup>研究发现YKL-40的表达水平与GBM有密切的关系,其中YKL-40与10号染色体的缺失有关,这也是GBM最常见的基因缺失;YKL-40表达水平升高与病人生存率呈负相关。Gállego Pérez-Larraya等<sup>[5]</sup>研究表明,血浆YKL-40水平与GBM病人肿瘤体积没有关系。研究表明GBM病人血浆 $\alpha 2$ -HS糖蛋白(AHSG)水平明显增加,并且血清AHSG水平与肿瘤分级有关<sup>[6]</sup>。由于临床差异,对外周血样本的处理不同,所用的分析方法和样本特征具有一定的可变性,

使得临床研究并未取得较大进展。

## 2 循环肿瘤细胞

循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)是指肿瘤细胞在生长过程中由肿瘤组织进入血液的细胞,是肿瘤发生转移的关键。有研究表明,CTCs呈单个或者集群循环,并且在聚集后其存活率和转移的潜力增加<sup>[7]</sup>。尽管CTCs可以穿越血脑屏障,但由于胶质瘤细胞无法适应局部微环境,转移扩散的现象仍非常罕见。不过仍有一部分具有特征性的循环肿瘤细胞被发现。Jones等<sup>[8]</sup>等在141例脑胶质瘤血液样本中发现29例存在来源于胶质纤维酸性蛋白阳性细胞。研究表明胶质瘤病人化疗后血液CTCs含量明显降低,这为区分肿瘤发展提供了基础<sup>[9]</sup>。但CTCs在肿瘤发展过程中的具体作用机制并不明确。胶质瘤小鼠模型研究表明CTCs对治疗具有耐药性,并且可以重新种植于原发肿瘤处,促进肿瘤局部复发。由于CTCs检测平台具有低灵敏度的特性,血液样本中所检测出来的CTCs数量较少,所以对CTCs的分离仍然是有一定的难度。有研究发现,单细胞RNA测序可以对CTCs进行转录分析,从而更好地研究CTCs的转移、耐药性以及干细胞机制<sup>[8]</sup>。

## 3 细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)

EVs是一种膜结合的纳米级囊状小泡,通过出芽或较大的多个囊泡汇集而成的个体与细胞膜直接融合形成<sup>[10]</sup>。血液EVs内含有丰富的生物活性分子,参与胶质瘤进展在内的细胞活动。EVs可以发挥“信使”的作用,促进细胞间长距离的信息传递。当局部细胞外液的微环境发生变化时,EVs会以较快的速度释放含有肿瘤标志物的物质。研究表明,胶质瘤病人血清以及脑脊液的EVs含量与肿瘤的大小、基因突变和治疗反应密切相关,并在区分胶质瘤与非胶质瘤或不同级别的胶质瘤方面具有较大的潜

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2023.08.016

基金项目:内蒙古自治区卫健委项目(202201059)

作者单位:010000 呼和浩特,内蒙古医科大学(宋钰辉);010000 呼和浩特,内蒙古自治区人民医院神经外科(王 忠)

通讯作者:王 忠, E-mail: wz1971@163.com

力。EVs 所包含的生物标志物中, RNA 是最重要的生物标志物, 主要包括 miRNA、lncRNA、cricRNA。miRNA 是短的非编码 RNA 分子, 其中 miR-21 在胶质瘤病人血浆中含量明显升高, 可用于预测病人总生存期<sup>[9]</sup>。GBM 病人血清 miR-29b 的浓度与病人预后呈正相关<sup>[11]</sup>, 而 miR-454-3p 的表达水平与病人预后呈负相关<sup>[12]</sup>; miR-549a 及 miR-502-5p 的高水平表达与少突胶质细胞瘤和 GBM 的生存期呈正相关<sup>[13]</sup>。由于具有易获得性和高稳定性的特征, 因此, miRNA 可作为胶质瘤理想的生物标志物。lncRNA 是存在于细胞质和细胞核内的长链非编码 RNA, 在细胞周期调控和细胞分化调控等方面发挥重要作用。研究发现在包括胶质瘤在内的多种肿瘤病人体内存在 lncRNA 表达失调。lncRNA 在细胞核中参与基因表达以及 mRNA 的转录, 在细胞质中参与 mRNA 的稳定性调节并调节蛋白质功能, 从而影响微环境中细胞的联系与肿瘤的发生和发展<sup>[14]</sup>。因此, lncRNA 也可以胶质瘤的生物标志物。cricRNA 是由 premRNA 通过反向拼接形成的具有高稳定性的内源性 RNA, 以脑细胞中含量最为丰富。研究表明, cricRNA 在胶质瘤中存在异常表达, 并在肿瘤的发展过程中起关键作用<sup>[15]</sup>。cricRNA 通过 EVs 到达受体细胞发挥生物学作用, 由于其结构的稳定性和较长的半衰期, 使其更适合作为胶质瘤的生物标志物。

4 循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)

细胞游离 DNA (cell free DNA, cfDNA) 是指由衰老坏死细胞在血液中分解后游离出来的长度 130~180 bp 的片段。肿瘤病人血液 cfDNA 数量增高, 然而, cfDNA 数量的增加并不完全代表恶性肿瘤, 运动或者心肌梗塞、糖尿病病人也会出现 cfDNA 数量的增加。循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 指的是因肿瘤组织细胞坏死、凋亡或直接分泌进入血液的基因片段, 也可由 CTCs、转移灶肿瘤细胞分泌, 其携带的基因片段和分子层面上的遗传学特征具有高度的一致性。ctDNA 在 cfDNA 中所占的比例较少, 不到 1%; 但是这种比例会随肿瘤进展、肿瘤部位、肿瘤生物学特征的差异等发生变化。ctDNA 在血液中的半衰期相对较短 (<2 h), 所以利用 ctDNA 来对肿瘤进行密切监测成为可能<sup>[16]</sup>。

肿瘤基因组特征在早期诊断及预后的判断中具有重要的作用。由于脑胶质瘤的浸润特征、取样的限制性以及采样后会引起的多种并发症, 并且单一位置的采样并不会显现出肿瘤的异质性, 因此传统

的方法存在一定的局限性。而 ctDNA 检测可以通过循环系统采样, 无需手术且并发症少, 允许重复采样, 可以反映肿瘤在发展过程中不同时期的异质性。因此 ctDNA 用于脑胶质瘤的液体活检是一种微创方法, 呈现出了原发性肿瘤和继发性肿瘤 ctDNA 的总和。目前, ctDNA 液体活检已应用于多项脑胶质瘤研究, 开发出了一些灵敏度较高的检测方法, 如 BEAMingSafe-seq、TamSeq 以及数字液滴 PCR 检测单核苷酸突变或非靶向方法的全基因组测序。Martínez-Ricarte 等<sup>[17]</sup>研究发现 ctDNA 检测可以对脑胶质瘤在发生及发展和复发的过程中进行严密监测, 对脑胶质瘤的早期诊断和复发以及靶向治疗具有一定意义。

总之, 确定脑胶质瘤循环生物标志物是一个复杂而漫长的过程。尽管现在对脑胶质瘤人群的筛查越来越便捷, 但循环生物标志物的应用也局限在对肿瘤的分类、分子表现和肿瘤进展等方面。肿瘤生物学的发展以及检测技术的进步可能会发现一种诊断脑胶质瘤的循环生物标志物。

【参考文献】

[1] GOLLAPALLI K, RAY S, SRIVASTAVA R, *et al.* Investigation of serum proteome alterations in human glioblastoma multiforme [J]. *Proteomics*, 2012, 12(14): 2378-2390.

[2] KUMAR DM, THOTA B, SHINDE SV, *et al.* Proteomic identification of haptoglobin α2 as a glioblastoma serum biomarker: implications in cancer cell migration and tumor growth [J]. *J Proteome Res*, 2010, 9(11): 5557-5567.

[3] VAN LINDE ME, VAN DER MIJN JC, PHAM TV, *et al.* Evaluation of potential circulating biomarkers for prediction of response to chemoradiation in patients with glioblastoma [J]. *J Neurooncol*, 2016, 129(2): 221-230.

[4] QIN G, LI X, CHEN Z, *et al.* Prognostic value of YKL-40 in patients with glioblastoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(5): 3264-3270.

[5] GÁLLEGO PÉREZ- LARRAYA J, PARIS S, IDBAIH A, *et al.* Diagnostic and prognostic value of preoperative combined GFAP, IGFBP-2, and YKL-40 plasma levels in patients with glioblastoma [J]. *Cancer*, 2014, 120(24): 3972-3980.

[6] NIGRO JM, MISRA A, ZHANG L, *et al.* Integrated array-comparative genomic hybridization and expression array profiles identify clinically relevant molecular subtypes of

glioblastoma [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(5): 1678–1686.

[7] MASSAGUÉ J, OBENAU F AC. Metastatic colonization by circulating tumour cells [J]. *Nature*, 2016, 529(7586): 298–306.

[8] JONES J, NGUYEN H, DRUMMOND K, *et al*. Circulating biomarkers for Glioma: A Review [J]. *Neurosurgery*, 2021, 88(3): E221–E230.

[9] JELSKI W, MROCZKO B. Molecular and circulating biomarkers of brain tumors [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 7039.

[10] ABELS ER, BREAKFIELD XO. Introduction to extracellular vesicles: biogenesis, RNA cargo selection, content, release, and uptake [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36(3): 301–312.

[11] ZHONG F, HUANG T, LENG J. Serum miR-29b as a novel biomarker for glioblastoma diagnosis and prognosis [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(11): 4106–4112.

[12] SHAO N, XUE L, WANG R, *et al*. miR-454-3p is an exosomal biomarker and functions as a tumor suppressor in glioma [J]. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(2): 459–469.

[13] DRUSCO A, FADDA P, NIGITA G, *et al*. Circulating micrnas predict survival of patients with tumors of glial origin [J]. *EBioMedicine*, 2018, 30: 105–112.

[14] QUINN JJ, CHANG HY. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function [J]. *Nat Rev Genet*, 2016, 17(1): 47–62.

[15] LI Y, ZHENG Q, BAO C, *et al*. Circular RNA is enriched and stable in exosomes: a promising biomarker for cancer diagnosis [J]. *Cell Res*, 2015, 25(8): 981–984.

[16] BONNER ER, BORNHORST M, PACKER RJ, *et al*. Liquid biopsy for pediatric central nervous system tumors [J]. *NPJ Precis Oncol*, 2018, 2: 29.

[17] MARTÍNEZ-RICARTE F, MAYOR R, MARTÍNEZ-SÁEZ E, *et al*. Molecular diagnosis of diffuse gliomas through sequencing of cell-free circulating tumor DNA from cerebrospinal fluid [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(12): 2812–2819.

(2022-01-07 收稿, 2022-06-09 修回)

(上接第 503 页)

[10] 尤 为, 刘 鹏, 李佑祥. Pipeline 血流导向装置治疗颅内动脉瘤出血性并发症的研究进展[J]. *中华神经外科杂志*, 2019, 35(12): 1277–1281.

[11] WANG C, WU Y, FENG Z, *et al*. Preliminary experience with the use of low profile visualized intraluminal support device in basilar artery for aneurysm treatment [J]. *J Neurointerv Surg*, 2019, 11: 405–410.

[12] FIORELLA D, BOULOS A, TURK AS, *et al*. The safety and effectiveness of the LVIS stent system for the treatment of widenecked cerebral aneurysms: final results of the pivotal US LVIS trial [J]. *J Neurointerv Surg*, 2019, 11: 357–361.

[13] SU W, ZHANG Y, CHEN J, *et al*. 225 intracranial aneurysms treated with the low-profile visualized intraluminal support (LVIS) stent: a single-center retrospective study [J]. *Neurol Res*, 2018, 40: 445–451.

[14] WANG C, TIAN Z, LIU J, *et al*. Flow diverter effect of LVIS stent on cerebral aneurysm hemodynamics: a comparison with Enterprise stents and the Pipeline device [J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 199.

[15] LI W, WANG Y, ZHANG Y, *et al*. Efficacy of LVIS vs. Enterprise stent for endovascular treatment of medium-sized intracranial aneurysms: a hemodynamic comparison study [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 522.

[16] WANG J, VARGAS J, SPIOTTA A, *et al*. Stent-assisted coiling of cerebral aneurysms: a single-center clinical and angiographic analysis [J]. *J Neurointerv Surg*, 2018, 10: 687–692.

[17] FENG X, QIAN Z, LIU P, *et al*. Comparison of recanalization and in-stent stenosis between the low-profile visualized intraluminal support stent and enterprise stent-assisted coiling for 254 intracranial aneurysms [J]. *World Neurosurg*, 2018, 109: E99–E104.

[18] YAN P, ZHANG YP, LIANG F, *et al*. Comparison of safety and effectiveness of endovascular treatments for unruptured intracranial large or giant aneurysms in internal carotid artery [J]. *World Neurosurg*, 2019, 125: E385–E391.

[19] OISHI H, TERANISHI K, YATOMI K, *et al*. Flow diverter therapy using a Pipeline embolization device for 100 unruptured large and giant internal carotid artery aneurysms in a single center in a Japanese population [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2018, 58(11): 461–467.

[20] ENRIQUEZ-MARULANDA A, SALEM MM, ASCANIO LC, *et al*. No differences in effectiveness and safety between pipeline embolization device and stent-assisted coiling for the treatment of communicating segment internal carotid artery aneurysms [J]. *Neuroradiol J*, 2019, 32(5): 344–352.

(2023-02-22 收稿, 2023-07-17 修回)