

创新 · 转化 · 合作 · 共享



2020 年第 14 期
总第 30 期

TUMOR BIOMARKER COMMUNICATIONS 肿瘤标志物通讯



中 国 抗 癌 协 会
中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会
www.tumorbiomarker.com



中国癌症防治杂志
Chinese Journal of Oncology Prevention and Treatment
ISSN 1674-9271 CN 40-1306/R



医师报
MD WEEKLY





卷首语

在整个2020年的故事里
有复杂的万象
重建的世界
在一切看起来的“不可能”与“不可能”之间
是选择困住岸上
还是乘风破浪
《肿瘤标志物通讯》勇敢选择后者
携手《中国癌症防治杂志》、《医师报》、*Hepatoma Research*
在肿瘤研究的海洋扬帆起航
本期新意十足
重量级专家述评与共识解读
MDD肿瘤多学科诊断全新理念
新书《肿瘤标志物》主编推荐
最新开辟全英文专栏
肿瘤标志物挖掘技术与应用体系课
特别发布2020中国肿瘤标志物学术大会
期望保持永不知倦的好奇
合力远行



2020 年第 14 期执行主编风采



肖志强 教授

中南大学湘雅医院癌变机理与靶向治疗研究中心主任，“肿瘤蛋白质组转化医学”湖南省高校重点实验室主任。主要研究方向为鼻咽癌蛋白质组及其临床转化研究。中国抗癌协会肿瘤代谢专业委员会副主任委员。肿瘤标志专业委员会常务委员。肿瘤标志专业委员会鼻咽癌标志专家委员会主任委员。



魏庆义 教授

美国德州大学 M.D. Anderson 肿瘤中心终身教授，2013 年后任美国杜克大学医学院终身教授。主要从事环境与肿瘤、人群肿瘤易感性生物标志物以及肿瘤的分子流行病学研究，在 DNA 修复功能在肿瘤病因学中的作用群体研究方面，对相关领域开展肿瘤病因学研究和肿瘤防治研究具有重要贡献。



余红平 教授

广西肿瘤防治研究所副所长，广西医科大学附属肿瘤医院副院长。主要从事常见恶性肿瘤分子流行病学、肿瘤发生发展机制以及肿瘤标志物研究。中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会常务委员。肿瘤科普防治专业委员会常务委员。广西抗癌协会副理事长，广西抗癌协会肿瘤标志专业委员会主任委员。



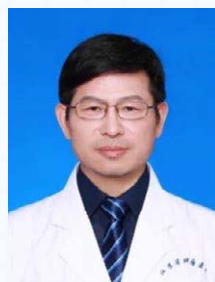
高友鹤 教授

北京师范大学。中国生化分子生物学会蛋白质组学专业委员会常务委员。中国研究型医院学会临床数据与样本资源库专业委员会 副主委中国质谱学会理事会理事，北京医学会健康管理学分会委员。



李德川 教授

浙江省肿瘤医院腹部外科主任。中国抗癌协会大肠癌专业委员会常委，中国医师协会结直肠肿瘤专委会常委，中国研究型医院学会肿瘤外科专委会常委，中国医师协会结直肠肿瘤早诊早治专委会副主委，浙江省数理医学会结直肠疾病专委会主任委员，浙江省抗癌协会大肠癌专业委员会候任主任委员，浙江省癌症中心结直肠肿瘤 MDT 诊疗团队首席专家。



朱梁军 教授

江苏省肿瘤医院内科主任医师。中国医疗保健国际交流促进会消化道肿瘤多学科分会常委，中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会第一届内科治疗专委会委员，中华结直肠癌 MDT 联盟江苏分盟主席，中国医药教育协会腹部肿瘤结直肠癌分会委员，首届中国研究型医院学会精准医学与肿瘤 MDT 专委会委员，江苏省肿瘤防治联盟大肠癌专委会副主任委员。



杨春康 教授

福建省肿瘤医院胃肠外科主任医师。中国抗癌协会大肠癌专业委员会常务委员，中国抗癌协会大肠癌专业委员会 TEM 学组副组长，中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会 TEM 专业委员会副主任委员，中华结直肠癌 MDT 联盟福建分盟主席，中国医师协会肛肠外科医师委员会委员，福建省抗癌协会大肠癌专业委员会主任委员，福建省抗癌协会胃癌专业委员会副主任委员。



万昕 博士

东南大学医学院免疫学博士研究生毕业。中国科学技术大学附属第一医院检验科主管技师、助理研究员。



目次

原创专家述评

年龄标化死亡率自 1990—1992 年后逐渐下降	01
《鼻咽癌标志物临床应用专家共识》解读	03
肝细胞癌全基因组关联分析研究进展及展望	14
非编码 RNA 与癌症关系的概述	25

MDD 专栏

肿瘤多学科诊断 MDD 新模式乘风破浪!	27
探索结直肠癌 MDT “浙江经验”	29
结直肠癌 MDT 规范化与创新并行	30
打破传统 MDT 模式才能迎接更宽广的未来	31

《肿瘤标志物》主编推荐

第六章 其他体液及排泄物肿瘤标志物	33
-------------------------	----

Study on HCC Biomarkers

Evaluation and impact of different biomarkers for early detection of hepatocellular carcinoma	35
--	----

单细胞测序及生物信息学分析高峰论坛

38

肿瘤标志物挖掘技术与应用体系课

40

2020 中国肿瘤标志物学术大会暨第十四届肿瘤标志物青年科学家论坛 ...

41

免责声明：本期刊来源于网络的文章，已标明出处，版权归原作者，如有侵权敬请谅解，联系我们删除



年龄标化死亡率自 1990—1992 年后逐渐下降

近日,《柳叶刀·肿瘤》刊发国家癌症中心主任、中国医学科学院肿瘤医院院长赫捷院士团队重要综述,该综述详细梳理了中国肿瘤登记中心的发展里程碑和现状,并从肿瘤登记数据分析了近 40 年来中国癌症负担的变迁,以及对防控的影响。结果显示,近半个世纪以来,中国人群中的癌症发病率和死亡率不断攀升。同时,自 1959 年成立以来,肿瘤登记中心也不断发展,在癌症负担监测和防控计划中发挥了重要作用。(Lancet Oncology 7 月 1 日在线版)

赫捷 院士

1990—1992 年和 2005 年,肿瘤登记工作团队分别进行了第二次和第三次全国癌症死亡率调查研究。结合肿瘤登记中心多年来积累的监测数据,赫捷院士团队在综述中指出,1973—2005 年,中国癌症负担不断增加,且不同癌种负担的变化趋势各有特点。

中国人群死于癌症的比例从 1973—1975 年的 10.1% 增加到 2015 年间的 24.2%。癌症粗死亡率从 74.2/10 万上升至 170.1/10 万,但年龄标准化死亡率自 1990—1992 年后就开始逐渐下降,从 94.4/10 万下降到 2015 年的 77.9/10 万。这提示,总体癌症死亡率升高的主要原因是人口老龄化。值得注意的是,从 3 个指标来看,男性癌症负担的增长都更快。

从不同癌种来看,胃癌、食管癌和肝癌的死亡负担一直很高,尽管年龄标准化死亡率明显降低;同时,肺癌、女性乳腺癌和结直肠癌

的总体死亡率和年龄标准化死亡率都呈现上升趋势。综述指出,除了人口老龄化因素,肥胖和缺乏运动的问题日益加重,吸烟和空气污染普遍,以及感染相关疾病的控制得到改善,也可能导致中国癌症负担的特点发生变化。

2000—2015 年,所有癌症的总发病率也不断增加,其中女性的年龄标准化癌症发病率呈上升趋势,而男性则趋于稳定。男性最高发的癌症类型是肺癌、胃癌、肝癌、结直肠癌、食管癌和膀胱癌。女性最高发的是乳腺癌、肺癌、结直肠癌、甲状腺癌、胃癌和宫颈癌(图 1)。

中国所有癌症的 5 年生存率也不断提高,从 2003—2005 年的 30.9 % 上升到 2012—2015 年的 40.5%。胰腺癌仍是“癌症之王”,2012—2015 年间的 5 年生存率仅为 7.2%,多为“懒癌”的甲状腺癌 5 年生存率则高达 84.3%。

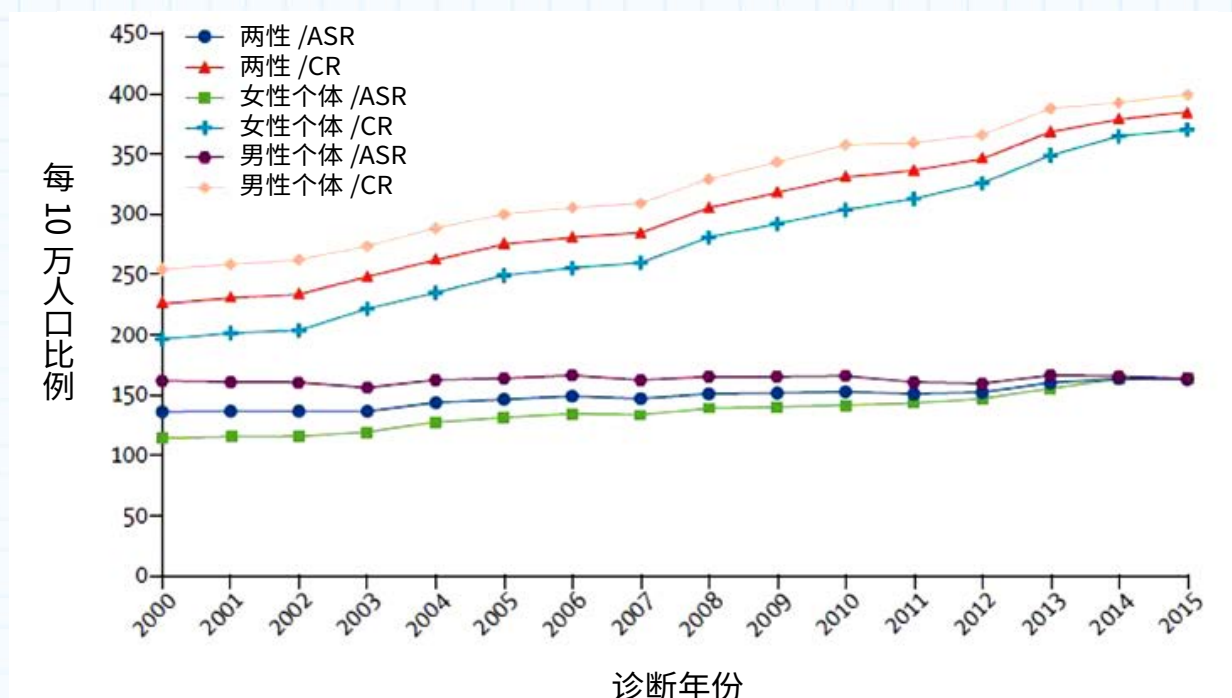


图1 2000—2015年中国总人群、男性和女性癌症发病率：ASR（年龄标准化发病率），CR（总发病率）

表1 1973-2015年中国10种最常见癌症类型的死亡率

死亡率 (每10万人)	1973 - 1975		1990 - 1992		2004 - 2005		2015	
	总体	年龄 标准化	总体	年龄 标准化	总体	年龄 标准化	总体	年龄 标准化
胃癌	17.4	17.7	25.2	21.8	24.7	17.9	21.2	9.4
食管癌	16.7	17.1	17.4	15.0	15.2	10.0	13.7	6.0
肝癌	10.8	11.0	20.4	17.8	26.3	17.9	23.7	11.4
宫颈癌	5.6	5.7	1.9	1.6	1.4	0.9	5.0	2.4
肺癌	5.5	5.6	17.5	15.2	30.8	20.2	45.9	20.2
结直肠癌	4.2	4.2	5.3	4.5	7.3	4.7	13.6	5.8
女性乳腺癌	3.0	2.9	3.5	3.0	5.9	4.0	10.5	5.0
淋巴瘤	2.5	2.5	3.6	3.5	3.8	3.4	4.0	2.6
鼻咽癌	2.0	2.0	1.7	1.5	1.5	1.0	2.0	1.0
膀胱癌	0.5	0.5	1.0	0.9	1.4	0.9	2.4	0.9

8 种癌症的 5 年生存率有了实质性改善，包括食管癌、胃癌、喉癌、骨癌，宫颈癌、

子宫癌、膀胱癌和甲状腺癌。致死性极高的胰腺癌和胆囊癌的生存率则进展很小(表 1)。



《鼻咽癌标志物临床应用专家共识》解读

肖志强

鼻咽癌 (nasopharyngeal carcinoma, NPC) 是我国中部和南方沿海地区高发的头颈部恶性肿瘤, 发病总数占全球的一半以上, 严重威胁高发地区人民的生命健康。早期鼻咽癌对放疗非常敏感, 单纯放疗可取得较满意的疗效, 5 年生存率高达 95%。但 NPC 早期症状与鼻咽良性病变相似, 早期筛查亦未广泛普及, 早期确诊患者比例不足 20%, 绝大多数患者确诊时已处于中晚期。放化疗联合治疗可取得一定效果, 但治疗精准性和特异性欠佳, 易产生较强的副作用, 复发进展风险亦较大, 总体生存时间骤减^[1-2]。因此, 提高鼻咽癌早期诊断、疗效和预后判断水平是改善鼻咽癌防治效果的有效途径。鼻咽癌标志物的开发、应用、评价和完善是实现上述目标的关键步骤。因此, 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会鼻咽癌标志物专家委员会基于国内外相关文献、集国内鼻咽癌临床和基础领域专家力量, 整理并发表了第一版《鼻咽癌标志物临床应用专家共识》(以下简称共识), 以期对鼻咽癌早期筛查推广、精准治疗、复发进展预测和提前干预提供依据, 提升鼻咽癌临床整体治

疗水平^[1]。作为该共识撰写组组长, 现针对共识进行针对性解读, 供各位同道参考和借鉴, 同时希望各位同道提出宝贵意见。

1 血浆 EBV DNA 是目前临床应用最广泛、最成熟的鼻咽癌诊断、疗效和预后判断标志物

非角化鼻咽癌是我国鼻咽癌的主要类型 (> 95%), 几乎所有的非角化鼻咽癌都存在 EB 病毒 (epstein-barr virus, EBV) 感染, EBV 参与鼻咽癌发生和发展全过程, 是目前公认的最关键的鼻咽癌致病因素^[2]。重要的是, 可直接以外周血为标本检测 EBV 相关核酸 (DNA, RNA) 和抗 EBV 不同抗原成分抗体, 从而检测是否感染 EBV 病毒及感染程度。因此, EBV 相关分子是理想的鼻咽癌标志物来源, 目前已在临床广泛应用。EBV 相关标志物应用价值的深度挖掘也是共识关注的重点之一。

1.1 共识推荐将 EBV DNA 检测作为鼻咽癌高发地区早期筛查的常规项目

解读尽管 90% 以上的健康成年人存在 EBV 感染, 但主要潜伏感染于 B 淋巴细胞内, 且不释放游离 DNA 入血清, 所以健康人血浆



中 EBV 阳性率非常低。但鼻咽癌患者癌细胞可释放短 EBV 片段进入血液，90% 以上的患者血浆中可检测到 EBV 游离 DNA，因此筛查血浆 EBV DNA 是实现鼻咽癌早期筛查的可行途径^[3]。香港中文大学 ALLEN CHAN 研究团队的研究充分证实了此观点。该研究对 2 次血浆 EBVDNA 检测均呈阳性的无症状受试者（300/20 174）进一步行内镜和 MRI 检查，最后经病理确诊鼻咽癌 34 例，I 期和 II 期占比高达 71%（24/34），而检测呈阴性受试者仅 1 例（1/19 865）1 年后确诊为鼻咽癌。未行 EBV DNA 筛查的对照历史队列中早期鼻咽癌患者比例仅为 20%，且 3 年无疾病进展生存率显著低于早期筛查确诊患者（70% vs 97%）。血浆 EBV DNA 在鼻咽癌早期筛查诊断中的敏感度和特异度分别高达 97.1% 和 98.6%，阳性预测值为 11.0%，阴性预测值为 99.995%^[4]。

1.2 共识推荐血浆EBV DNA 是判断鼻咽癌治疗后肿瘤复发和进展的理想标志物

解读鼻咽癌患者的 EBV DNA 水平与肿瘤进展、分期等呈正相关，治疗效果理想的患者血浆 EBV DNA 水平会迅速降低至检测值以下。治疗后 EBV DNA 水平恢复或持续升高提示肿瘤进展和复发，且 EBV DNA 水平上升的时间早于 CT、MRI 及 PET/CT 等判断肿瘤实

体进展的影像学证据时间。有研究比较治疗结束至影像学检查诊断肿瘤局部复发的中位时间与治疗结束至血浆 EBV DNA 阳性的中位时间，发现两者无显著性差异；但远端转移进展患者两者差异显著，血浆 EBV DNA 阳性出现的时间较临床或影像学检查确诊转移进展的时间早 3.5 ~ 6.0 个月^[5-6]。

1.3 共识推荐治疗前和治疗中的血浆EBV DNA水平可作为鼻咽癌治疗方案制定和调整的依据

解读如前所述，血浆 EBV DNA 水平与鼻咽癌患者的肿瘤状态相关。理论上治疗前和治疗中血浆 EBV DNA 水平的动态改变与鼻咽癌患者的治疗反应相关。研究显示，只有治疗前血浆 EBV DNA > 1 550 copies/mL 的鼻咽癌患者接受新辅助化疗能显著提高无进展和无远处转移生存率，进一步细分后发现仅极高危组患者（N2~3 期和 EBV DNA > 4 000 copies/mL）能从新辅助化疗中获益^[7]。LIANG 等^[8]也证实只有治疗前 EBV DNA > 4 000 copies/mL 的鼻咽癌患者能从同步化疗中获得较单独调强放疗更好的疗效。治疗中鼻咽癌患者血浆 EBV DNA 的清除速度与疗效密切相关，而血浆 EBV DNA 是患者综合治疗方案实时更改、确认以及疗效判断的可靠指标。接受化疗的鼻咽癌患者，首月血浆 EBV DNA



清除速率高，总体治疗敏感性和生存率亦更高；反之总体治疗敏感性和生存率更低^[9]。因此，首月血浆 EBV DNA 清除率低的鼻咽癌患者可考虑及时调整治疗方案，以达到更理想的 EBV DNA 清除率，从而获得更好的疗效和预后。

1.4 共识推荐综合考虑治疗全程的血浆EBV DNA 水平和TNM 分期，可更准确判断预后，为治疗进展患者进行早期干预提供依据

解读研究显示，鼻咽癌患者治疗前、治疗中和治疗后的血浆 EBV DNA 水平与预后显著相关。治疗前血浆 EBV DNA 拷贝数越高，治疗后肿瘤进展越快，死亡率越高^[3]。治疗中鼻咽癌患者的 EBV DNA 水平亦与预后相关，新辅助化疗 2 个周期及放疗 4 周后，患者血浆 EBV DNA 阳性是无远处转移生存率、无进展生存率和总生存率的危险因素，74% 治疗失败的患者与治疗中血浆 EBV DNA 阳性有关^[10-11]。相应地，治疗过程中 EBV DNA 清除更快、半衰期短的患者预后更好^[9]。治疗后，血浆 EBV DNA 水平与患者预后高度相关。治疗后 6~8 周，患者血浆 EBV DNA 水平与无进展生存率、总生存率相关，且危险系数显著高于治疗前血浆 EBV DNA 水平^[12]。此外，联合血浆 EBV DNA 水平与 TNM 分期可显著提高鼻咽癌患者预后评估效能。研究显示，基于分类

决策树分析方法，整合血浆 EBV DNA 水平与现有 TNM 分期系统得到的鼻咽癌新临床分期标准：R I 期（T1N0），R II A 期（T2-3N0 或 T1-3N1 且 EBV DNA $\leq 2\,000$ copies/mL），R II B 期（T2-3N0 或 T1-3N1 且 EBV DNA $> 2\,000$ copies/mL），R III 期（T1-3N2 且 EBV DNA $> 2\,000$ copies/mL 或 T4N0-2），R IV 期（TanyN3），每一分期对应的 5 年生存率依次为 100.0%、87.9%、76.7%、68.7% 和 50.4%，新分期系统能更好地判断和区分不同危险分层鼻咽癌患者的预后，为提高鼻咽癌精准治疗水平提供了依据^[13]。

2 血清 EBV 相关抗体是鼻咽癌快速筛查、早期诊断、疗效评估和预后判断的有效辅助标志物

目前，除血浆 EBV DNA 外，EBV 相关血清抗体是较早进入鼻咽癌临床筛查和诊断的标志物。常见的 EBV 血清抗体标志物包括 EBV 衣壳抗原 IgM 抗体（EBV-VCA-IgM），EBV 衣壳抗原 IgG 抗体（EBV-VCA-IgG），EBV 衣壳抗原 IgA 抗体（EBV-VCA-IgA），EBV 早期抗原 IgA 抗体（EBV-EA-IgA），EBV 核抗原 IgG 抗体（EBV-NA-IgG），Rta 蛋白 IgG 抗体（Rta-IgG），Zta 蛋白 IgG 抗体（Zta-IgG）等^[1]。EBV 相关血清抗体检测具有快速、方便等优点，但各抗体产生于 EBV 感染不同阶



段，单项抗体检测不能同时保证敏感度和特异度，且 EBV 血清抗体在人体内的半衰期较长，即使体内 EBV 清除后，仍有较长时间维持在较高浓度，故不能反映 EBV 病毒载量在体内的变化情况，降低了其效能^[1]。因此，EBV 血清抗体通常作为鼻咽癌快速筛查和辅助诊断标志物。血清 EBV 抗体亦可制作成快速试纸，适合用于医疗条件相对落后地区的鼻咽癌筛查。

2.1 共识推荐EBV-VCA-IgM、EBV-EA-IgA、Zta-IgG及Rta-IgG 可作为鼻咽癌早期诊断的辅助标志物

解读 EBV-VCA-IgM 和 EBV-EA-IgA 通常在 EBV 感染早期出现和升高，提示 EBV 近期感染或 EBV 活跃增殖。在 EBV 感染早期，血清 EBV-VCA-IgM 显著升高，3~4 周后达到高峰，随后逐渐下降，在体内可持续存在 4~8 周，具有较高灵敏度及特异度，对诊断 EBV 急性感染意义重大。EBV-VCA-IgM 与血浆 EBV DNA 联合检测可提高 EBV 现症感染诊断率^[14]。但因此抗体在体内消失快，且因个体免疫反应复杂多样，有产生延迟或持续缺失的可能，单独检测易漏诊。研究显示 EBV-EA-IgA 单独诊断特异度最高达 95%，但是抗体滴度低，敏感度不理想，故常与其他抗体联合应用于鼻咽癌筛查及早期诊断^[15]。另有研究显示，Zta-IgG 及 Rta-IgG 抗体在鼻咽癌早期

升高，在鼻咽癌早期筛查中具有良好的特异度和敏感度，与其他抗体联用能进一步提高鼻咽癌早期诊断的特异度和敏感度^[16-17]。

2.2 共识推荐EBV 抗体纳米酶层析试纸是医疗及经济条件有限地区进行鼻咽癌筛选的理想选择

解读目前鼻咽癌血清学检测方法主要有 ELISA 法和胶体金免疫（试纸）层析法。ELISA 法敏感度和特异度高，且可同时检测多种抗体，但操作复杂、效率较低，费用较高，对检测设备有要求，不适合在偏远地区开展鼻咽癌早期筛查工作。胶体金免疫（试纸）层析法简单、快速、无污染，但敏感度较低，假阳性率高，漏诊风险亦较高^[1]。基于 Fe_3O_4 纳米酶具有磁性和过氧化物酶活性的特点，将其标记鼠抗 EBV-VCA-IgA 抗体制成检测探针，可同时具有 EBV 相关抗原识别、分离富集和检测信号放大三重功能^[18-19]。因此，EBV 抗体纳米酶层析试纸具有敏感度高，操作简单、快速，成本低等优点，利于大规模开展鼻咽癌筛查与早期诊断工作，尤其对医疗条件有限的偏远地区开展鼻咽癌筛查具有重要意义。

3 EBV 编码的 miRNA 具有作为鼻咽癌标志物的潜能

EBV 是首个发现可编码 miRNAs 的病毒。迄今为止，已鉴定出 25 个 EBV 相关的



miRNA 前体和由前体产生的 48 个 miRNA 成熟体，分别由 BART (BamHI-Aregion rightward transcript) 和 BHRF1 (BamHI fragment H right ward pen reading frame 1) 编码。几乎所有的鼻咽癌患者鼻咽上皮均存在 EBV 感染，并表达 EBVmiRNA-BART，且鼻咽癌患者血浆中可检测到 miRNA-BARTs 表达。因此，EBV 编码的 miRNAs 具备作为鼻咽癌标志物的潜能^[1]。

3.1 共识推荐EBV 编码的miR-BARTs 有望成为鼻咽癌新的诊断和预后判断标志物

解读研究显示，鼻咽癌患者血清中 BART7-3p、BART 9-3p 和 BART13-3p 表达水平显著高于正常对照人群，血清 EBV miRNAs 诊断鼻咽癌效能明显优于抗 EBNA1-IgA 血清学以及 EBV DNA 载量检测，其中 BART13-3p 诊断特异度达 97.0%^[20]。鼻咽癌患者血浆中 miR-BART7 和 miR-BART13 的表达水平亦显著高于正常对照和其他肿瘤患者，尤其晚期患者其表达水平更高，联合检测 miR-BART7 和 miR-BART13 可检出 90% 的鼻咽癌患者^[21]。检测鼻咽刷片标本的 miR-BART1-5p 也是诊断鼻咽癌的有效方式，敏感度为 93.5%，特异度为 100.0%，其检测早期鼻咽癌效能明显优于现有检测方法，可识别血浆 EBV DNA 和 EBV 抗体滴度等检测中的假

阴性标本^[22]。因此，EBV 编码的 miR-BARTs 有望成为可靠的 EBV 相关鼻咽癌标志物。

4 EBV 以外的标志物

除 EBV 相关标志物外，鼻咽癌发生、发展、治疗和复发进程中的特异遗传改变、表观遗传改变及影像学改变等特征也是鼻咽癌特异性标志物开发的重要来源。目前已鉴定到不少具有应用前景的鼻咽癌诊断、疗效及预后判断候选新标志物，有望进一步提高鼻咽癌诊疗水平^[1]。

4.1 共识推荐在鼻咽癌中异常表达的特定 miRNA或miRNAs 组合，有望成为鼻咽癌预后和疗效预测的新标志物

解读表观遗传调控异常是肿瘤发生发展的重要原因，其中 miRNAs 在表观遗传调控中发挥重要作用。肿瘤起始、进展、治疗抵抗及复发等过程均伴随 miRNAs 表达改变或直接受 miRNAs 调控。miRNAs 可经外泌体等囊泡运输或直接以游离的方式被肿瘤细胞分泌，进入血液循环，成为理想的肿瘤液体活检靶标。研究显示，包含 41 个差异表达 miRNAs 的 miRNA 集可准确区分鼻咽癌与正常鼻咽组织，miR-93、miR-142-3p、miR-26a、miR-29c、miR-30e 等 5 个 miRNA 构成的分子标签可预测鼻咽癌患者的无瘤生存率，该分子标签结合 TNM 临床分期可将预



后预测的准确性由 61.0% 提高到 70.0%^[23]。miR-154-5p、miR-449b-5p、miR-140-5p、miR-34c-5p 等 4 个 miRNA 可用于预测鼻咽癌远处转移^[24]。检测血清中 miR-22、miR-572、miR-638 和 miR-1234 等 4 个 miRNA 可预测鼻咽癌患者预后^[25]。miR-9 在鼻咽癌中低表达，其表达水平与鼻咽癌进展呈负相关，可作为区分原位鼻咽癌和转移鼻咽癌标志物，敏感度为 73.0%，精确性为 74.2%^[26]。miR-203 和 miR-23a 则可作为评估鼻咽癌放疗敏感性的标志物，miR-203 和 miR-23a 低表达与鼻咽癌放疗敏感性及预后呈负相关^[27-28]。

4.2 共识推荐多分子标志物有望用于鼻咽癌预后和疗效预测

解读基于鼻咽癌在不同阶段的特异性基因表达谱特征，筛选具有临床应用价值的多基因组合，是鉴定鼻咽癌新标志物的可行途径。由 13 个基因构成的分子标签可预测鼻咽癌患者无远处转移生存和同期化疗敏感性；同时其与 N 分期、性别、血清 LDH 和 C-反应蛋白（C-reactive protein, CRP）构建的列线图预后预测模型较单纯 N 分期可将远处转移预测的准确性由 57.0% 提高到 75.0%^[29]。同时，基于支持向量机构建的 1 个包含性别和 7 个基因构成的鼻咽癌预后分析系统，可较好预测鼻咽癌患者 5 年疾病特异性生存，能有

效区分和预测高风险和低风险人群^[30]。此外，由 RKIP、14-3-3 σ 、Maspin、GRP78 和 TNM 分期构建的积分风险预测模型可有效判断鼻咽癌患者的放疗敏感性，积分高的患者放疗敏感性较低，预后较差^[31]。

4.3 共识推荐甲基化标志物可用于鼻咽癌发病风险评估和早期诊断

解读肿瘤相关基因启动子区甲基化改变是肿瘤最重要的特征之一。启动子区的高甲基化和低甲基化可导致抑癌基因失活和癌基因异常活化，进而促进肿瘤发生发展。甲基化异常贯穿肿瘤早期阶段和整个进展过程，有望成为肿瘤早期诊断和评估进展有价值的标志物。目前，已有 14 种基于 DNA 甲基化的生物标志物检测被商业化，如 GSTP1、RASSF1、SEPT9、DAPK1 等基因甲基化检测已应用于结肠癌、肺癌、前列腺癌、膀胱癌、胶质母细胞瘤等多种实体瘤^[32]。尽管目前还没有进入临床应用的鼻咽癌 DNA 甲基化标志物，但已有不少候选选择。研究证实，PCDH1020、TET1、WIF1 和 DLEC1 等基因启动子 CpG 甲基化可作为鼻咽癌早期检测标志物；ZNF38225 启动子 CpG 甲基化可作为鼻咽癌转移标志物；p16 和 RASSF1A26 启动子 CpG 甲基化可作为 EBV 阳性感染标志物；SFRP5 和 DACT2 甲基化可作为鼻咽癌



早期诊断标志物^[33]。RA SSF1A、WIF1、DAPK1 和 RA Rβ2 等 4 个基因的 DNA 甲基化状态区分早期鼻咽癌（I 期和 II 期）的效能较 EBV DNA 标志物更高^[34]。基于血清检测 CDKN2A、DLEC1、DAPK1 和 UCHL1 等 4 个基因的 DNA 甲基化可用于诊断鼻咽癌，且具有较好的敏感度和特异度^[35]。采用 5 个基因（RASSF1A、p16、WIF1、CHFR 和 RIZ1）的甲基化组合检测鼻咽癌与非鼻咽癌，检出率可达 98.0%^[36]。UCHL1/PGP9.5、KIF1A 和 DLEC1 组合检测鼻咽癌的敏感度和特异度分别为 84.0% 和 92.0%^[37]。启动子甲基化标志物可联合 EBV 检测作为鼻咽癌发病风险评估的补充，应用于鼻咽癌早期发现和早期诊断。因此，确定 EBV 相关鼻咽癌中受甲基化调控的基因，验证其在肿瘤样品中的表达和甲基化水平，评估其与临床特征的关系以及作为鼻咽癌生物标志物的潜能，将对开发鼻咽癌早期检测分子标志物具有重要意义。

4.4 共识推荐外周血蛋白特别是LDH 对预测鼻咽癌疗效、预后判断有一定价值

解读目前还没有类似甲胎蛋白（α-fetoprotein, AFP）等可通过外周血检测的高特异性蛋白标志物应用于鼻咽癌临床。但有研究显示，乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase, LDH）等外周血蛋白有望成为鼻咽

癌特异性标志物。血清 LDH 水平可反映肿瘤微环境的乏氧程度，与放化疗敏感性相关，治疗前血清 LDH 水平升高（> 245 U/L）是鼻咽癌患者预后不良的独立危险因素^[38]。根治性治疗后出现肝转移的鼻咽癌患者，治疗前血清 LDH 水平显著高于其他部位发生转移的患者，提示治疗前血清 LDH 水平高的患者更易发生肝转移^[39]。转移性鼻咽癌行姑息性化疗时，治疗前或治疗后血清 LDH 水平升高的患者治疗反应率和预后明显较血清 LDH 水平正常患者差，提示血清 LDH 可作为鼻咽癌预后判断、疗效监测的标志物^[40]。血清 CALM 升高与鼻咽癌复发呈正相关，可作为鼻咽癌复发的预测标志物。治疗前血浆纤维蛋白原水平与郁 A/B 期鼻咽癌患者预后呈正相关，可作为判断调强放疗疗效和预后判断的标志物，且诊断效能较 EBV DNA 高^[41]。

4.5 共识推荐PD-1/PD-L1 作为鼻咽癌免疫治疗疗效预测指标的价值有待进一步研究验证

解读除传统的放化疗外，以 PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂为代表的免疫治疗成为鼻咽癌治疗的新选择。研究显示，鼻咽癌肿瘤组织中浸润大量淋巴细胞，提示免疫调控与鼻咽癌发生发展有关，免疫治疗是鼻咽癌可行的治疗方法^[42]。同时，多项研究证实，肿瘤细胞高表达 PD-L1 和肿瘤浸润性淋巴细胞高表达



PD-1 的鼻咽癌患者预后更差^[43-45]。但是这一结论仍存在争议。有研究显示 PD-L1 表达与鼻咽癌预后无关^[46]。还有研究发现肿瘤浸润性淋巴细胞含量高的鼻咽癌患者，PD-L1 高表达其预后反而更好^[47]。这一争议结果在临床亦得到印证，即 PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂治疗鼻咽癌患者的有效率不高，仅为 30% 左右。因此，PD-1/PD-L1 作为鼻咽癌免疫治疗疗效预测指标的价值仍存在较大争议，需后续研究证实和修正。

4.6 共识推荐影像学相关标志物有望用于鼻咽癌诊断和预后判断

解读随着生物信息大数据等技术的发展，基于机器学习的影像组学为肿瘤诊断和预后判断提供了新的数字标志物。影像组学是采用自动化算法从影像（CT、MRI、PET/CT 等）的感兴趣区内提取大量的特征信息作为研究对象，进一步采用多样化的统计分析和数据挖掘方法从大批量信息中提取和剥离真正起作用的关键信息，最终用于疾病的辅助诊断、分类或分级。基于 MRI、PET/CT 的影像参数分析、多维数据建模等研究结果显示，PET/CT 新型显影剂 68 Ga DOTA-peptide，PET/CT 参数 IN、SUVmax、MTV 等均与鼻咽癌诊断或预后有关，具有作为诊断和预后判断标志物的潜能^[48-50]。同时，利用机器学习的方法，

基于 MRI 数据建立预测模型在晚期鼻咽癌预后判断中亦具有良好效能^[51]。本共识总结和展望了鼻咽癌标志物的应用和发展方向。得益于技术进步和研究深入，血浆 EBV DNA 及血清 EBV 抗体等鼻咽癌传统标志物诊断的效能和临床应用范围得到提高和推广，且还存在较大的提升空间。与此同时，miRNAs（含 EBV 编码的 miRNA）、基因、蛋白及 DNA 甲基化等新候选鼻咽癌标志物展现出了良好的效能，与 EBV DNA 等传统标志物具有明显的协同效应，在扩大样本量进一步验证和修正其效能后，有望进入临床应用，丰富和提高鼻咽癌临床标志物的选择和效能。以此共识抛砖引玉，相信在基础医学研究者和临床医师的共同实践下，共识会不断完善，从而规范和推进鼻咽癌标志物研究和临床应用，提高鼻咽癌的临床诊疗水平。

【参考文献】

- [1] 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会鼻咽癌标志物专家委员会. 鼻咽癌标志物临床应用专家共识[J]. 中国癌症防治杂志, 2019, 11(3):183-193.
- [2] CHEN Y P, CHAN A T C, LE Q T, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. Lancet, 2019, 394(10192):64-80.
- [3] 袁霞, 龚晓昌, 李金高. 鼻咽癌患者血浆 EBV DNA 水平的研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2006, 13(6):469-471.



- [4] CHAN K C A, WOO J K S, KING A, et al. Analysis of Plasma Epstein-Barr Virus DNA to Screen for Nasopharyngeal Cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 377(6):513-522.
- [5] HONG R L, LIN C Y, TING L L, et al. Comparison of clinical and molecular surveillance in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma after primary therapy: the potential role of quantitative analysis of circulating Epstein-Barr virus DNA[J]. Cancer, 2004, 100(7):1429-1437.
- [6] LO Y M, CHAN L Y, CHAN A T, et al. Quantitative and temporal correlation between circulating cell-free Epstein-Barr virus DNA and tumor recurrence in nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer Res, 1999, 59(21):5452-5455.
- [7] GUO S S, TANG L Q, CHEN Q Y, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in stage III-IVb nasopharyngeal carcinoma patients with Epstein-Barr virus DNA ≥ 4000 copies/ml: a matched study[J]. Oncotarget, 2016, 7(20):29739-29748.
- [8] LIANG H, LV X, WANG L, et al. The plasma Epstein-Barr virus DNA level guides precision treatment for nasopharyngeal carcinoma in the intensity-modulated radiotherapy era: a large population-based cohort study from an endemic area[J]. Ther Adv Med Oncol, 2018, 10:1758835918782331.
- [9] WANG W Y, TWU C W, CHEN H H, et al. Plasma EBV DNA clearance rate as a novel prognostic marker for metastatic/recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(3):1016-1024.
- [10] LIU L T, TANG L Q, CHEN Q Y, et al. The Prognostic Value of Plasma Epstein-Barr Viral DNA and Tumor Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced-Stage Nasopharyngeal Carcinoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015, 93(4):862-869.
- [11] LEUNG S F, CHAN K C, MA B B, et al. Plasma Epstein-Barr viral DNA load at midpoint of radiotherapy course predicts outcome in advanced-stage nasopharyngeal carcinoma[J]. Ann Oncol, 2014, 25(6):1204-1208.
- [12] CHAN A T, LO Y M, ZEE B, et al. Plasma Epstein-Barr virus DNA and residual disease after radiotherapy for undifferentiated nasopharyngeal carcinoma[J]. J Natl Cancer Inst, 2002, 94(21):1614-1619.
- [13] GUO R, TANG L L, MAO Y P, et al. Proposed modifications and incorporation of plasma Epstein-Barr virus DNA improve the TNM staging system for Epstein-Barr virus-related nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer, 2019, 125(1):79-89.
- [14] HONG M, HASSAN M S, VAN RENSBURG S J, et al. Assessment of Epstein-Barr virus in blood from patients with multiple sclerosis[J]. Metab Brain Dis, 2012, 27(3):311-318.
- [15] YU X, JI M, CHENG W, et al. Assessment of the Long-term Diagnostic Performance of a New Serological Screening Scheme in Large-scale Nasopharyngeal Carcinoma Screening[J]. J Cancer, 2018, 9(12):2093-2097.
- [16] JOAB I, NICOLAS J C, SCHWAAB G, et al. Detection of anti-Epstein-Barr-virus transactivator (ZEBRA) antibodies in sera from patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. Int J Cancer, 1991, 48(5):647-649.
- [17] FENG P, CHAN S H, SOO M Y, et al. Antibody response to Epstein-Barr virus Rta protein in patients with nasopharyngeal carcinoma: a new serologic parameter for diagnosis[J]. Cancer, 2001, 92(7):1872-1880.
- [18] GAO L, ZHUANG J, NIE L, et al. Intrinsic peroxidase-like activity of ferromagnetic nanoparticles[J]. Nat Nanotechnol, 2007, 2(9):577-583.
- [19] DUAN D, FAN K, ZHANG D, et al. Nanozyme-strip for rapid local diagnosis of Ebola[J]. Biosens Bioelectron, 2015, 74:134-141.
- [20] RAMAYANTI O, VERKUIJLEN S, NOVIANTI P, et al. Vesicle-bound EBV-BART13-3p miRNA in circulation distinguishes nasopharyngeal from other head and neck cancer and asymptomatic EBV-infections[J]. Int J Cancer, 2019, 125(1):79-89.



- 2019, 144(10):2555-2566.
- [21]ZHANG G, ZONG J, LIN S, et al. Circulating Epstein-Barr virus mi-croRNAs miR-BART7 and miR-BART13 as biomarkers for nasopharyngeal carcinoma diagnosis and treatment[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5):E301-312.
- [22]ZHENG X H, LU L X, CUI C, et al. Epstein-Barr virus mir-bart1-5p detection via nasopharyngeal brush sampling is effective for diagnosing nasopharyngeal carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(4):4972-4980.
- [23]LIU N, CHEN N Y, CUI R X, et al. Prognostic value of a microRNA signature in nasopharyngeal carcinoma:a microRNA expression analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(6):633-641.
- [24]BRUCE J P, HUI A B, SHI W, et al. Identification of a microRNA signature associated with risk of distant metastasis in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(6):4537-4550.
- [25]LIU N, CUI R X, SUN Y, et al. A four-miRNA signature identified from genome-wide serum miRNA profiling predicts survival in patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(6):1359-1368.
- [26]LU J, XU X, LIU X, et al. Predictive value of miR-9 as a potential biomarker for nasopharyngeal carcinoma metastasis[J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(2):392-398.
- [27]QU J Q, YI H M, YE X, et al. MiR-23a sensitizes nasopharyngeal carcinoma to irradiation by targeting IL-8/Stat3 pathway[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(29):28341-28356.
- [28]QU J Q, YI H M, YE X, et al. MiRNA-203 Reduces Nasopharyngeal Carcinoma Radioresistance by Targeting IL8/AKT Signaling[J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(11):2653-2664.
- [29]TANG X R, LI Y Q, LIANG S B, et al. Development and validation of a gene expression-based signature to predict distant metastasis in lo-coreionally advanced nasopharyngeal carcinoma:a retrospective, multicentre, cohort study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(3):382-393.
- [30]WANG H Y, SUN B Y, ZHU Z H, et al. Eight-signature classifier for prediction of nasopharyngeal carcinoma survival[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(34):4516-4525.
- [31]YI H M, YI H, ZHU J F, et al. A five-variable signature predicts ra-dioresistance and prognosis in nasopharyngeal carcinoma patients receiving radical radiotherapy[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(3):2941-2949.
- [32]KOCH A, JOOSTEN S C, FENG Z, et al. Analysis of DNA methylation in cancer:location revisited [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(7):459-466.
- [33]LI L, ZHANG Y, FAN Y, et al. Characterization of the nasopharyngeal carcinoma methylome identifies aberrant disruption of key signaling pathways and methylated tumor suppressor genes[J]. *Epigenomics*, 2015, 7(2):155-173.
- [34]YANG X, DAI W, KWONG D L, et al. Epigenetic markers for noninvasive early detection of nasopharyngeal carcinoma by methylation-sensitive high resolution melting[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(4):E127-135.
- [35]TIAN F, YIP S P, KWONG D L, et al. Promoter hypermethylation of tumor suppressor genes in serum as potential biomarker for the diagnosis of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Epidemiol*, 2013, 37(5):708-713.
- [36]HUTAJULU S H, INDRASARI S R, INDRAWATI L P, et al. Epigenetic markers for early detection of nasopharyngeal carcinoma in a high risk population[J]. *Mol Cancer*, 2011, 10:48.
- [37]LOYO M, BRAIT M, KIM M S, et al. A survey of methylated candidate tumor suppressor genes in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(6):1393-1403.
- [38]WAN X B, WEI L, LI H, et al. High pretreatment serum lactate de-hydrogenase level correlates with disease relapse and predicts an inferior outcome in locally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(10):2356-2364.
- [39]ZHOU G Q, TANG L L, MAO Y P, et al. Baseline



serum lactate de-hydrogenase levels for patients treated with intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a predictor of poor prognosis and subsequent liver metastasis[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(3):e359-365.

[40] JIN Y, YE X, SHAO L, et al. Serum lactic dehydrogenase strongly predicts survival in metastatic nasopharyngeal carcinoma treated with palliative chemotherapy[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(7):1619-1626.

[41] MENG H, ZHU X, LI L, et al. Identification of CALM as the potential serum biomarker for predicting the recurrence of nasopharyngeal carcinoma using a mass spectrometry-based comparative proteomic approach[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(4):1152-1164.

[42] WANG Y Q, CHEN Y P, ZHANG Y, et al. Prognostic significance of tumor-infiltrating lymphocytes in nondisseminated nasopharyngeal carcinoma: A large-scale cohort study[J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(12):2558-2566.

[43] ZHANG J, FANG W, QIN T, et al. Co-expression of PD-1 and PD-L1 predicts poor outcome in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Med Oncol*, 2015, 32(3):86.

[44] LEE V H, LO A W, LEUNG C Y, et al. Correlation of PD-L1 Expression of Tumor Cells with Survival Outcomes after Radical Intensity-Modulated Radiation Therapy for Non-Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6):e0157969.

[45] LI Y F, DING J W, LIAO L M, et al. Expression of programmed death ligand-1 predicts poor outcome in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Mol Clin Oncol*, 2017, 7(3):378-382.

[46] CHAN O S, KOWANETZ M, NG W T, et al. Characterization of PD-L1 expression and immune cell infiltration in nasopharyngeal cancer[J]. *Oral Oncol*, 2017, 67:52-60.

[47] ZHU Q, CAI M Y, CHEN C L, et al. Tumor cells PD-L1 expression as a favorable prognosis factor in nasopharyngeal carcinoma patients with pre-existing intratumor-infiltrating lymphocytes[J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(5):e1312240.

[48] KHOR L K, LOI H Y, SINHA A K, et al. (68)Ga-DOTA-peptide: A novel molecular biomarker for nasopharyngeal carcinoma[J]. *Head Neck*, 2016, 38(4):E76-80.

[49] LIN P, MIN M, LEE M, et al. Prognostic utility of (18)F-FDG PET-CT performed prior to and during primary radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: Index node is a useful prognostic imaging biomarker site[J]. *Radiother Oncol*, 2016, 120(1):87-91.

[50] LIN J, XIE G, LIAO G, et al. Prognostic value of 18F-FDG-PET/CT in patients with nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(20):33884-33896.

[51] ZHANG B, HE X, OUYANG F, et al. Radiomic machine-learning classifiers for prognostic biomarkers of advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2017, 403:21-27.



肝细胞癌全基因组关联分析研究进展及展望

肝细胞癌是遗传因素和环境因素交互作用下经过多个阶段发展而产生的一种复杂性疾病，而基于人们对肿瘤病因的不断认识，发现遗传背景的差异导致不同个体在相同环境暴露下对肿瘤的易感性有差异。全基因组关联分析是被科学界公认的行之有效的系统搜寻重大疾病易感基因的研究方法，近年来已被广泛用于定位并发现复杂疾病的易感基因。本文对运用全基因组关联分析进行肝细胞癌相关研究的文献进行综述，总结目前该领域的主要研究发现及研究进展。

周泽文 张若昕 魏庆义 余红平

2018 年全球肿瘤统计分析结果显示^[1]，全球新发癌症病例数为 18 078 957 例，其中肝癌新发病例 841 080 例，占全球肿瘤新发病例的 4.65%，位列第六；死亡病例 9 555 027 例，其中肝癌死亡病例数为 781 631 例，占全球肿瘤死亡病例的 8.18%，位列第四。肝癌是世界范围内常见的高发肿瘤，严重威胁人类健康。肝癌发病率在世界范围内差异很大，在东亚、东南亚和撒哈拉以南非洲最高，而全球肝癌患者中约有一半在中国^[2]。我国的肝癌类型与欧美和日本等国家不同，乙型肝炎病毒（hepatitis B virus, HBV）感染是我国肝癌发生的最主要原因^[3]。肝癌恶性程度高、病程进展迅速、易复发和转移，确诊患者多以中、晚期为主，5 年生存率仅为 4% 左右，仍是目前临床上治疗效果最差的肿瘤之一^[4-5]。虽然超过 80% 的肝癌与慢性乙型病毒性肝炎相关，但最终只有一

小部分乙型病毒性肝炎患者罹患肝癌，提示不同个体对肝癌存在遗传易感性，遗传因素在肝癌的发生中起重要作用^[6-8]。阐明肝癌的易感基因，不仅有助于深入理解肝癌的发病机制，而且能为预测个体肝癌发生风险、早期预防、个体化治疗及新型高效药物的筛选提供理论依据和生物靶标，具有重要意义。

全基因组关联分析（genome-wide association study, GWAS）研究是在全基因组层面上开展的多中心、大样本、多阶段验证的遗传变异，即单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism, SNP）与疾病的关联性研究，使我们可能在全基因组范围内发现与疾病相关的易感基因及其遗传变异^[9]。GWAS 已被科学界公认是行之有效的系统搜寻重大疾病易感基因的研究方法，并且这一方法无需预先提出致病基因的假设，这一点与



候选基因策略不同, 已经成为研究人类肿瘤遗传变异的有力工具^[10-13]。GWAS 的流程示意图如图 1 所示。自 2010 年第一篇关于肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的 GWAS 文章^[14]发表以来, 有关 HCC 的 GWAS 研究已有 20 余篇。本文将对目前 GWAS 在 HCC 中的研究进行总结, 并分析 GWAS 在 HCC 研究中的优势、局限性和未来展望。

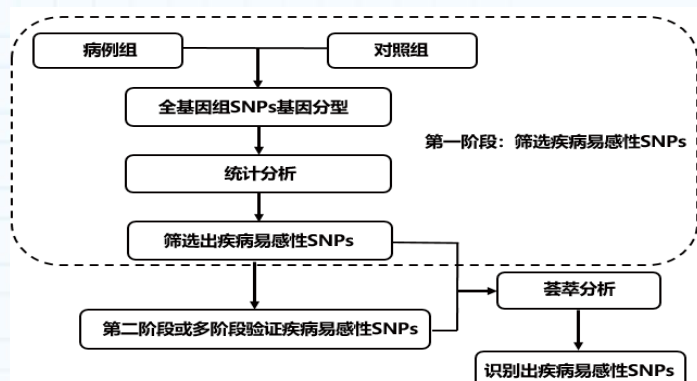


图1 GWAS 流程示意图

1 GWAS 研究的 HCC 人群

目前关于 HCC 的 GWAS 研究集中在东亚人群, 研究主要采用两阶段法或多阶段法, 第一阶段在覆盖全基因组范围的 SNP 进行关联性分析, 筛选出与 HCC 遗传易感性相关联的 SNP 位点, 接着对这些关联的 SNP 进行第二阶段或多阶段的大样本量人群进一步验证, 然后结合两阶段或多阶段结果进行综合分析。HCCGWAS 研究中的病例组为 HCC 患者, 对照组为慢性乙型病毒性肝炎患者、慢性丙型病毒性肝炎患者或肝硬化患者, 涉及的研究人群主要来自中国、日本、韩国和泰国。

2010 年, 张红星等首次报道了我国 HBV 相关性 HCCGWAS 研究, 并确定 1p36.22 为 HCC 的易感区域^[14]。同年, CLIFFORD 等^[15]报道了韩国人群 HCC GWAS 研究结果, 发现了与拷贝数变异显著关联的 T 细胞受体 γ 和 α 基因易感区域和包括 MHC- 域区域在内的 3 个遗传位点。2011 年, KUMAR 等^[16]开展了日本丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 相关性 HCC GWAS 研究, 发现位于基因座 6p21.33 区域的 SNP rs2596542 位点与 HCV 相关性 HCC 易感性显著相关。文献^[14-25]报道的 GWAS 研究发现的 HCC 易感区域和位点详见表 1。

2 GWAS 发现的 HCC 易感区域和位点

2.1 染色体1p36.22 区域

1p36.22 区域是最早被发现与 HCC 遗传易感性相关的区域, 在中国人群开展的一项 GWAS 研究^[14]在该区域发现了 1 个 SNP 位点 (KIF1 β 基因的内含子 SNP : rs17401966) 和 2 个可能的致病基因 UBE4 β 和 PDG, 表明 1p36.22 区域是 HBV 相关性 HCC 的遗传易感区域, 这一区域 KIF1 β , UBE4 β 与 PGD 基因相关的表达产物或生物学通路途径可能参与了 HCC 的发生发展过程。后续的研究^[27]显示, KIF1 β 是 HCC 的抑癌基因, 该基因通过整联蛋白通路调控细胞侵袭、迁移和转移, 其低表达与 HCC 的高转移风险显著相关。



表1 GWAS 研究发现的HCC 易感区域和位点

作者	年份	研究人群	初筛样本 病例/对照	验证样本 病例/对照	SNPs	区域/基因	OR	P
ZHANG ^[14]	2010	中国	355/360	1 962/1 430	rs17401966	<i>1p36.22</i>	0.61	1.70×10^{-18}
CLIFFORD ^[15]	2010	韩国	180/271	206/316	rs4678680	<i>GLB1</i>	2.27	2.00×10^{-7}
					rs9267673	<i>C2</i>	1.97	2.00×10^{-6}
					rs12100561	<i>C14orf143</i>	1.52	4.00×10^{-6}
KUMAR ^[16]	2011	日本	721/2 890	673/2 596	rs2596542	6p21.33	1.39	4.21×10^{-13}
CHAN ^[17]	2011	中国香港	95/97	500/728	rs12682266	8p12	1.38	3.76×10^{-5}
					rs7821974		1.33	2.32×10^{-4}
					rs2275959		1.31	5.19×10^{-4}
					rs1573266		1.39	2.71×10^{-5}
MIKI ^[18]	2011	日本	212/765	710/1 625	rs1012068	<i>DEPDC5</i>	1.75	1.27×10^{-13}
LI ^[19]	2012	中国	1 538/1 465	220 8/2 212	rs9272105	6p21.32	1.30	1.13×10^{-19}
				1 491/1 021	rs455804	21q21.3	0.84	1.86×10^{-8}
JIANG ^[20]	2013	中国	1 161/1 353	4 319/4 966	rs7574865	<i>STAT4</i>	1.21	2.48×10^{-10}
					rs9275319	<i>HLA-DQ</i>	1.49	2.72×10^{-17}
QU ^[21]	2016	中国	50/50	282/278	rs2120243	3q24-25	1.76	2.00×10^{-6}
					rs1350171	11q14.2	1.66	7.47×10^{-6}
					rs1048338	11q14.2	1.64	1.11×10^{-5}
					rs2212522	18p11.31	1.57	7.91×10^{-5}
					rs7116140	11q14.2	1.51	1.76×10^{-4}
					rs4480667	13q14.3	1.52	3.02×10^{-4}
					rs4417097	1p13.3	1.48	4.27×10^{-4}
					rs9893681	17q12	1.65	9.31×10^{-4}
					rs4767254	12q24.1	1.52	1.18×10^{-3}
MATSUURA ^[22]	2017	日本	123/332	130/211	rs17047200	<i>TLL1</i>	2.37	2.66×10^{-8}
LIN ^[23]	2017	中国台湾	139/139	101	rs6684297	1q25.3	3.04	3.41×10^{-5}
					rs740621	17q11.2	0.47	5.12×10^{-5}
LEE ^[24]	2018	中国台湾	502/749	669/429	rs9274684	<i>HLA-DQB1</i>	1.54	7.79×10^{-12}
					rs9275521		1.56	1.38×10^{-9}
					rs2647046		1.56	1.42×10^{-9}
					rs6928482		1.95	1.67×10^{-29}
					rs2856723		2.68	2.58×10^{-43}
					rs9275086		2.10	7.38×10^{-28}
					rs9275210		1.36	1.63×10^{-6}
					rs2858324		2.42	1.09×10^{-36}
LI ^[25]	2018	中国	355/360	3 796/2 544	rs10272859	7q21.13	1.28	9.46×10^{-10}
SAWAI ^[26]	2018	日本/中国/泰国	473/516	895/1 512	rs2523961	<i>HLA</i>	1.73	7.50×10^{-12}
					rs1110446		1.79	1.66×10^{-13}
					rs3094137		1.73	7.09×10^{-9}

2.2 染色体6p21.3 区域

染色体 6p21.3 区域同时存在 HBV 相关性和 HCV 相关性 HCC 的遗传易感位点。前

期的肝癌 GWAS 研究结果显示^[28-29], SNP 位点变异与宿主感染 HCV 后发展成慢性丙型肝炎密切相关,但是否与 HCV 相关性



HCC 相关联尚缺乏研究证据。为了确定 HCV 相关性 HCC 遗传易感位点，一项 GWAS 研究^[16]在日本人群中开展，结果发现位于染色体 6p21.33 区域的 SNP 位点 rs2596542 与 HCV 易感性无关联 ($P = 0.61$)，但在慢性丙型肝炎发展为 HCC 的进程中发挥重要作用。进一步研究结果显示，该 SNP 位点 rs2596542 位于主要组织相容性复合体的 I 类相关链 A (major histocompatibility complex class I -related chain A, MICA) 基因座，并且可以影响该基因的表达，携带 rs2596542 A 等位基因的 HCC 患者中 MICA 的表达呈低水平。前期有研究结果^[30]显示，血清可溶性 MICA 水平与膜结合的 MICA25 水平成正比，而与膜结合的 MICA25 对激活自然杀伤细胞和 CD8⁺T 细胞以消除感染了 HCV 的细胞至关重要，这一系列的研究表明，宿主免疫系统遗传变异在 HCV 相关性 HCC 发生中起关键作用。

前期 GWAS 研究^[31-32]表明，人类白细胞相关抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 编码区域的变异与 HBV 感染之间存在关联性，HLA -DRB1 位点的遗传变异与持续感染 HBV 的风险密切相关。一项在中国开展的 HBV 相关性 HCC 的 GWAS 研究^[19]发现，染色体 6p21.32 区域的 SNP 位点 rs9272105 与 HBV 相关性 HCC 易感性有关联，该位点位

于 6p21.32 区域的 HLA -DQA1 和 HLA-DRB1 之间。在中国开展的另一项 GWAS 研究^[20]对在日本慢性丙型肝炎人群发展成 HCC 起到关键作用，位于染色体 6p21.33 区域的 SNP 位点 rs2596542 在中国 HBV 相关肝癌人群中进行了检验，发现该位点与 HBV 相关性 HCC 不相关 ($OR = 0.93$, $P = 0.24$)。这种关联的差异提示 HCV 和 HBV 相关性 HCC 易感性的不同遗传背景。一项在台湾地区开展的 HCV 相关性 HCC GWAS 研究也在染色体 6p21.3 的 HLA 区域发现了 HCC 相关的 8 个易感位点，这 8 个易感位点均位于 HLA-DQB1 基因座中，而且 HCV 基因型与 HLA-DQB1 之间存在 HCC 风险的相互作用^[24]。

2.3 染色体7q21.13 区域

一项在中国 HBV 相关性 HCC 人群开展的 GWAS 研究发现染色体 7q21.13 区域存在 HCC 的新关联位点 rs10272859，该位点位于 CDK14 基因内的第 5 个内含子中。前期研究表明，CDK14 是细胞周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinases, CDK) 家族成员，该家族在细胞周期进程和细胞增殖中起关键作用^[33]。CDK14 的移位表达可诱导 HCC 细胞大量侵袭和迁移^[34]。此外，CDK14 表达增加与低分化程度 HCC 以及微血管浸润有关^[35]。该项 GWAS 研究进一步证实了 CDK14 表达上调与肝癌患者总生存期减少有关，且



SNP 位点 rs10272859 参与调控 CDK14 表达并影响 HCC 患者预后^[25]。

2.4 染色体21q21.3 区域

抑制谷氨酸释放和（或）谷氨酸受体活性可以抑制乳腺癌^[36]、喉癌^[37]、胰腺癌^[38]和胃癌^[39]肿瘤细胞增殖和侵袭，表明谷氨酸及其信号通路在多种癌症发展中起重要作用。在中国人群中开展的一项 GWAS 研究^[19]将染色体 21q21.3 区域的 SNP 位点 rs455804 鉴定为 HCC 的易感位点。rs455804 位于 GRIK1 基因的第 1 个内含子中，而 GRIK1 编码参与谷氨酸信号传导的信号蛋白 CLUR5，这项研究不仅表明了谷氨酸信号通路在肝癌发展过程中的潜在作用，也为谷氨酸信号通路在癌症发展中的重要作用提供了新的证据。

2.5 STAT4 基因座

STAT4 传输白介素 12 和 I 型干扰素（IFN- α 或 IFN- β ）的信号，以诱导 IFN- γ 产生^[40]。IFN- γ 是一种多效细胞因子，在宿主防御中起着至关重要的作用^[41]。STAT4 对 IFN- γ 的激活受损可能会降低其抗病毒和抗肿瘤活性，而 IFN- γ 过表达则可能导致自身免疫性疾病的发展^[42-43]。此前，多个 GWAS 和基于候选基因的关联研究报告了 STAT4 遗传变异，特别是 SNP 位点 rs7574865 与各种自身免疫性疾病发病风险有关联^[44-45]。一项 HBV 相关性 HCC 的 GWAS 研究发现 SNP 位

点 rs7574865 的 G 等位基因与 HCC 发生风险较高相关^[20]，而该等位基因与自身免疫性疾病发生风险较低相关，这一结果支持 STAT4 在自身免疫性疾病和 HBV 相关性 HCC 发病中的双重作用。

2.6 其他区域

GWAS 研究发现的其他易感位点所在染色体区域主要有 1p13.3、1q25.3、3q24、8p12、11q14.2、12q24.1、13q14.3、17q11.2、17q12 和 18p11.31 等，这些区域的位点或位于基因荒漠区，或所在区域基因功能尚未完全阐明，故目前对这些区域位点的功能研究较少，尚待后续研究进一步探索阐明其在 HCC 发生发展过程中的机制作用。

3 GWAS 在 HCC 研究中的其他应用

3.1 化学免疫治疗机制研究

MICA 基因为 HCV 相关性 HCC 的易感基因，在 HCC 患者中 MICA 蛋白往往呈低表达^[16]。鉴于 MICA 蛋白在免疫激活中的重要作用^[46]，调节 MICA 表达的药物可能是 HCC 免疫治疗的新靶标。基于上述结果，GOTO 等^[47]通过筛选在 FDA 批准的药物库中发现组蛋白去乙酰化酶抑制剂（histone deacetylase inhibitor, HDACi）可以恢复 MICA 表达，进一步的代谢组学分析结果显示，HDACi 诱导的 HCC 细胞特异性 MICA 表达增强可以增强自然杀伤细胞介导的细胞毒性，MICA 脱氢酶



抑制剂处理可以进一步增强这种毒性，两者都增强了自然杀伤细胞的抗肿瘤活性，进而起到抑制肿瘤生长的作用，这一研究结果揭示了肿瘤免疫治疗的新机制，为 HCC 化学免疫治疗提供新思路。

3.2 HCC 患者术后生存时间预测模型

GWAS 已在 STAT4 和 HLA-DQ 以及 HLA I 类区域的基因座和 1p36.22、6p21.32、7q21.13 及 21q21.3 等处鉴定了 HCC 的遗传易感位点^[14-26]。但是，与 HCC 患者术后生存相关的基因位点知之甚少。由于 HCC 病情复杂，单个基因变异不可能对 HCC 的临床结果产生巨大影响，但是一系列 SNP 的协同可能对疾病进展起重要作用^[48-49]。近期在中国开展的一项以 HCC 术后患者为研究对象的 GWAS 研究，研究第一阶段通过 367 例 HCC 患者鉴定与预后相关的 SNPs，第二阶段在 758 例患者中对发现的与预后相关的 SNP 位点进行验证，研究最终确定了 5 个 SNP 位点 (rs10893585、rs2431、rs34675408、rs6078460 和 rs6766361) 与患者生存时间显著相关，随后通过 Cox 比例风险回归建立预后模型预测 HCC 患者术后生存，生存预测模型的敏感性和特异性分别为 58.8% 和 74.8%，用该模型计算 HCC 患者术后 5 年生存率准确可靠^[50]。

3.3 基因型-表型关联分析及易感基因与 SNP

的功能机制研究

目前，GWAS 研究鉴定出了大量 HCC 易感区域和基因，基于这些易感基因开展基因型-表型及相关分子作用途径的研究成为新的研究热点。大量研究证据表明 TP53 基因在 HCC 发生发展中起重要作用^[51]。有研究者基于其前期一项 GWAS 研究探讨 HBV 相关性 HCC 患者中与 TP53 蛋白表达状态相关的候选 SNPs 和分子通路，阐明其可能的机制，并提出 SNP-to-gene-to-pathway 的科学假说。该研究发现了 18 个与 HBV 相关性 HCC 中 TP53 表达状态相关的候选 SNPs 和 10 个候选通路，其中最强的作用机制涉及主要组织相容性复合体域类 DP beta1 (HLA-DPB1-rs1042153)、主要组织相容性复合体域类 DQ beta 1 (HLA-DQB1-rs1130399、HLA-DQB1-rs1049056、HLA-DQB1-rs1049059 和 HLA-DQB1-rs1049060) 和主要组织相容性复合体域类 DR beta 1 (HLA-DRB1-rs35445101)，在此基础上提出了 5 个新的 SNP-to-gene-to-pathway 假说；生存分析表明，TP53 阴性状态下的 COL6A3-rs111231885、COL6A3-rs113155945 和 COL6A3 区域的 4 CC 单倍型可能对肝切除术后 HBV 相关的 HCC 患者具有保护作用，并且可以作为潜在的预后评估生物标志物^[52]。以往研究结果显示，MKI67 标记指数与包括肝癌在内的多种肿瘤的临床



病理特征和临床预后相关^[53-54]，而 NM23 在肿瘤组织中的表达与 HCC 患者肿瘤转移和生存期有关^[55]。两项分别针对 MKI67 和 NM23 蛋白表达与 HCC 患者预后的 GWAS 研究在中国开展，针对 MKI67 蛋白表达的 GWAS 研究结果发现，靠近 TNN 和 CCDC8 的 5 个位点 (rs3813243、rs2288563、rs2562832、rs56142888 和 rs34186470) 与 MKI67 蛋白表达有关，位于 TTN 基因 SNP 位点 rs2288563 和 rs25622832 可以作为 HBV 相关性 HCC 患者的临床预后标志物^[56]；而针对与 NM23 蛋白表达水平相关的候选 SNP 研究结果显示，银屑病易感性 1 候选物 1 (PSORS1C1) 和含 StAR 相关脂质反式结构域 3 (STARD3) 的 SNP 与 NM23 表达相关，PSORS1C1 的遗传变异是预测 HBV 相关性 HCC 患者术后临床结局的潜在生物标志物，PSORS1C1 和 STARD3 的遗传变异与 HBV 相关性 HCC 患者 NM23 表达和临床结局有关^[57]。

4 GWAS 在 HCC 研究中的优势、局限性和展望

4.1 GWAS 的优势

GWAS 在研究人群基因组中对数十万至数百万个遗传变异进行分析以鉴定基因型 - 表型关联，在过去十年间已经彻底改变了复杂疾病的遗传学研究方式^[58-59]。在 GWAS 之前，为了研究 HCC 易感性与 SNP 的关联，研究者

主要采用候选基因策略^[60-61]。该策略着眼于预设的候选基因而遗漏了基因组内大部分的遗传信息。GWAS 研究的最大优势在于摒弃了候选基因方法中的预先假设，不再着眼于已知的生物学通路基因，而是从人类全基因组范围内筛选出与复杂疾病易感性关联的遗传变异^[62-63]。此外，GWAS 研究一般样本量较候选基因方法大，采用更严格的检验水准，且往往进行多阶段、多中心验证，研究结果的可靠性得到了有效保障。

4.2 GWAS 存在的问题

GWAS 研究也存在局限性。首先，HCC GWAS 研究往往基于严格的检验水准^[64]，一般只选择少量的峰值位点进行后期验证，降低了假阳性，但同时也可能损失其他潜在的遗传位点；其次，目前大部分的研究主要聚焦在 SNP 位点信息与遗传易感性的关联性，一定程度上忽略了拷贝数变异 (copy number variations, CNVs)、基因缺失、串联重复序列等其他变异，而且对基因 - 环境因素交互作用也缺乏足够重视^[65]；再次，目前 GWAS 研究主要在于发现关联性强的 SNP 位点，这些位点大多位于基因的非编码区或基因和基因之间的结构区域甚至基因的荒漠区^[66]，对于这些 SNP 的生物学功能仍处于探索阶段，这也极大限制了 GWAS 研究结果的实际应用；最后，不可回避的问题是任何肝癌 GWAS 研



究中鉴定的单核苷酸变异只能解释复杂性状的遗传性的一小部分^[67-68]，而且关联位点和肝癌发生发展并不一定存在因果关系。对于肝癌这一复杂多基因疾病，寻找全面的致病遗传标志物和基因仍是未来的重要研究方向。

4.3 GWAS 未来展望

GWAS 改变了 HCC 的遗传学研究，已经开展的 GWAS 研究不仅阐述了 HCC 发生、发展的遗传学基础，积累了丰富的遗传学数据，也为检测、治疗、预后评估以及药物开发提供了宝贵的遗传生物标志物信息。随着新的分子生物学技术与新方法的出现以及基于数据挖掘的生物信息学研究方法的不断深入，后 GWAS 时代已经来临。基于 HCC GWAS 发现的 SNP 以及在同一区域中连锁的 SNP 位点可多达成百上千个，如何从中找到真正与 HCC 相关联的 SNP，并从生物学上解释其功能及其与 HCC 的关系，是后 GWAS 时代面临的重大挑战，也是今后复杂疾病 GWAS 领域研究的方向和热点。对 HCC GWAS 鉴定出的疾病易感基因功能研究的不断深入，将有助于人类明确认知基因变化与 HCC 的关系，从分子水平层面诠释 HCC 的发病机制，发现新的 HCC 相关标志物和诊疗靶点，改善 HCC 的预防、诊断与治疗，促进精准医学理念下 HCC 预防与治疗的发展，进一步提升我国 HCC 的综合防治水平。

【参考文献】

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.
- [2] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2):87-108.
- [3] CHEN W, ZHENG R, BAAD P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- [4] REIG M, DARNELL A, FORNER A, et al. Systemic therapy for hep- atocellular carcinoma: the issue of treatment stage migration and registration of progression using the BCLC- refined RECIST[J]. Semin Liver Dis, 2014, 34(4):444-455.
- [5] SHEN H, ZHONG F, ZHANG Y, et al. Transcriptome and proteome of human hepatocellular carcinoma reveal shared metastatic pathways with significant genes[J]. Proteomics, 2015, 15(11):1793-1800.
- [6] TANAKA M, KATAYAMA F, KATO H, et al. Hepatitis B and C virus infection and hepatocellular carcinoma in China: a review of epidemiology and control measures[J]. J Epidemiol, 2011, 21(6):401-416.
- [7] WANG J, LI C D, SUN L. Recent Advances in Molecular Mechanisms of the NKG2D Pathway in Hepatocellular Carcinoma[J]. Biomolecules, 2020, 10(2). DOI:10. 3390/ biom10020301.
- [8] KAO J H, CHEN P J, CHEN D S. Recent advances in the research of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: epidemiologic and molecular biological aspects[J]. Adv Cancer Res, 2010, 108:21-72.
- [9] GUO X, ROTTER J I. Genome-Wide Association Studies[J]. JAMA, 2019, 322(17):1705-1706.
- [10] BOSS 鮎 Y, AMOS C I. A Decade of GWAS Results in Lung Cancer[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2018, 27(4):363-379.
- [11] TANI KAWA C, KAMATANI Y, TAKAHASHI A, et



- al. GWAS identifies two novel colorectal cancer loci at 16q24. 1 and 20q13. 12[J]. *Carcinogenesis*, 2018, 39(5):652-660.
- [12] DECKER B, ALLEN J, LUCCARINI C, et al. Targeted Resequencing of the Coding Sequence of 38 Genes Near Breast Cancer GWAS Loci in a Large Case-Control Study[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2019, 28(4):822-825.
- [13] YU F, TIAN T, DENG B, et al. Multi-marker analysis of genomic annotation on gastric cancer GWAS data from Chinese populations[J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(1):60-68.
- [14] ZHANG H, ZHAI Y, HU Z, et al. Genome-wide association study identifies 1p36. 22 as a new susceptibility locus for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus carriers [J]. *Nat Genet*, 2010, 42(9):755-758.
- [15] CLIFFORD R J, ZHANG J, MEERZAMAN D M, et al. Genetic variations at loci involved in the immune response are risk factors for hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2010, 52(6):2034-2043.
- [16] KUMAR V, KATO N, URABE Y, et al. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for HCV-induced hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Genet*, 2011, 43(5):455-458.
- [17] CHAN K Y, WONG C M, KWAN J S, et al. Genome-wide association study of hepatocellular carcinoma in Southern Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. *PLoS One*, 2011, 6(12):e28798.
- [18] MIKI D, OCHI H, HAYES C N, et al. Variation in the DEPDC5 locus is associated with progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus carriers[J]. *Nat Genet*, 2011, 43(8):797-800.
- [19] LI S, QIAN J, YANG Y, et al. GWAS identifies novel susceptibility loci on 6p21. 32 and 21q21. 3 for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus carriers[J]. *PLoS Genet*, 2012, 8(7):e1002791.
- [20] JIANG D K, SUN J, CAO G, et al. Genetic variants in STAT4 and HLA-DQ genes confer risk of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(1):72-75.
- [21] QU L S, JIN F, GUO Y M, et al. Nine susceptibility loci for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma identified by a pilot two-stage genome-wide association study[J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(1):624-632.
- [22] MATSUURA K, SAWAI H, IKEO K, et al. Genome-Wide Association Study Identifies TLL1 Variant Associated With Development of Hepatocellular Carcinoma After Eradication of Hepatitis C Virus Infection[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(6):1383-1394.
- [23] LIN Y Y, YU M W, LIN S M, et al. Genome-wide association analysis identifies a GLUL haplotype for familial hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*, 2017, 123(20):3966-3976.
- [24] LEE M H, HUANG Y H, CHEN H Y, et al. Human leukocyte antigen variants and risk of hepatocellular carcinoma modified by hepatitis C virus genotypes: A genome-wide association study[J]. *Hepatology*, 2018, 67(2):651-661.
- [25] LI Y, ZHAI Y, SONG Q, et al. Genome-Wide Association Study Identifies a New Locus at 7q21. 13 Associated with Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(4):906-915.
- [26] SAWAI H, NISHIDA N, KHOR S S, et al. Genome-wide association study identified new susceptible genetic variants in HLA class I region for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):7958-7965.
- [27] 周钢桥. 驱动蛋白KIF1B β 在肝细胞癌发生发展中的作用和机制[C]. 中国遗传学会人类与医学遗传专业委员会. 第十四次全国医学遗传学学术会议论文汇编. 中国遗传学会人类与医学遗传专业委员会:中国遗传学会, 2015:63.
- [28] THOMAS D L, THIO C L, MARTIN M P, et al.



- Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus[J]. *Nature*, 2009, 461(7265):798-801.
- [29] RAUCH A, KUTALIK Z, DESCOMBES P, et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(4):1338-1345.
- [30] WALDHAUER I, GOEHLSDORF D, GIESEKE F, et al. Tumor-associated MICA is shed by ADAM proteases[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(15):6368-6376.
- [31] KAMATANI Y, WATTANAPOKAYAKIT S, OCHI H, et al. A genome-wide association study identifies variants in the HLA-DP locus associated with chronic hepatitis B in Asians[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(5):591-595.
- [32] MBAREK H, OCHI H, URABE Y, et al. A genome-wide association study of chronic hepatitis B identified novel risk locus in a Japanese population[J]. *Human molecular genetics*, 2011, 20(19):3884-3892.
- [33] SHU F, LV S, QIN Y, et al. Functional characterization of human PFTK1 as a cyclin-dependent kinase[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(22):9248-9253.
- [34] PANG E Y, BAI A H, TO K F, et al. Identification of PFTAIKE protein kinase 1, a novel cell division cycle-2 related gene, in the motile phenotype of hepatocellular carcinoma cells[J]. *Hepatology*, 2007, 46(2):436-445.
- [35] LEUNG W K, CHING A K, CHAN A W, et al. A novel interplay between oncogenic PFTK1 protein kinase and tumor suppressor TAGLN2 in the control of liver cancer cell motility[J]. *Oncogene*, 2011, 30(44):4464-4475.
- [36] SPEYER C L, SMITH J S, BANDA M, et al. Metabotropic glutamate receptor-1: a potential therapeutic target for the treatment of breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 132(2):565-573.
- [37] STEPULAK A, LUKSCH H, UCKERMANN O, et al. Glutamate receptors in laryngeal cancer cells[J]. *Anticancer Res*, 2011, 31(2):565-573.
- [38] HERNER A, SAULIUNAITE D, MICHALSKI C W, et al. Glutamate increases pancreatic cancer cell invasion and migration via AMPA receptor activation and Kras-MAPK signaling[J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(10):2349-2359.
- [39] WU C S, LU Y J, LI H P, et al. Glutamate receptor, ionotropic, kainate 2 silencing by DNA hypermethylation possesses tumor suppressor function in gastric cancer[J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(11):2542-2552.
- [40] NGUYEN K B, WATFORD W T, SALOMON R, et al. Critical role for STAT4 activation by type 1 interferons in the interferon-gamma response to viral infection[J]. *Science*, 2002, 297(5589):2063-2066.
- [41] DUNN G P, KOEBEL C M, SCHREIBER R D. Interferons, immunity and cancer immunoediting[J]. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6(11):836-848.
- [42] SAHA B, JYOTHI PRASANNA S, CHANDRASEKAR B, et al. Gene modulation and immunoregulatory roles of interferon gamma[J]. *Cytokine*, 2010, 50(1):1-14.
- [43] HORRAS C J, LAMB C L, MITCHELL K A. Regulation of hepatocyte fate by interferon- γ [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2011, 22(1):35-43.
- [44] REMMERS E F, PLENGE R M, LEE A T, et al. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(10):977-986.
- [45] KORMAN B D, KASTNER D L, GREGERSEN P K, et al. STAT4: genetics, mechanisms, and implications for autoimmunity[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2008, 8(5):398-403.
- [46] CHEN D, GYLLENSTEN U. MICA polymorphism: biology and importance in cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2014, 35(12):2633-2642.
- [47] GOTO K, ANNAN D A, MORITA T, et al. Novel chemoimmunotherapeutic strategy for hepatocellular carcinoma based on a genome-wide association study[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(11):38407-38420.



- [48]ALTSHULER D M, GIBBS R A, PELTONEN L, et al. Integrating common and rare genetic variation in diverse human populations[J]. Nature, 2010, 467(7311):52-58.
- [49]SHASTRY B S. SNPs:impact on gene function and phenotype[J]. Methods Mol Biol, 2009, 578:3-22.
- [50]WEI J, SHENG Y, LI J, et al. Genome-Wide Association Study Identifies a Genetic Prediction Model for Postoperative Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma[J]. Med Sci Monit, 2019, 25:2452-2478.
- [51]JI Y N, WANG Q, XUE J. TP53 immunohistochemical expression is associated with the poor outcome for hepatocellular carcinoma:evidence from a meta-analysis[J]. Tumour Biol, 2014, 35(2):1653-1659.
- [52]LIAO X, YU L, LIU X, et al. Genome-wide association pathway analysis to identify candidate single nucleotide polymorphisms and molecular pathways associated with TP53 expression status in HBV- related hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Manag Res, 2018, 10:953-967.
- [53]LUO Y, REN F, LIU Y, et al. Clinicopathological and prognostic significance of high Ki-67 labeling index in hepatocellular carcinoma patients:a meta-analysis[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(7):10235-10247.
- [54]NAKANISHI K, SAKAMOTO M, YAMASAKI S, et al. Akt phosphorylation is a risk factor for early disease recurrence and poor prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer, 2005, 103(2):307-312.
- [55]AN R, MENG J, SHI Q, et al. Expressions of nucleoside diphosphate kinase (nm23) in tumor tissues are related with metastasis and length of survival of patients with hepatocellular carcinoma[J]. Biomed Environ Sci, 2010, 23(4):267-272.
- [56]YANG C K, YU T D, HAN C Y, et al. Genome-Wide Association Study of MKI67 Expression and its Clinical Implications in HBV-Related Hepatocellular Carcinoma in Southern China[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 42(4):1342-1357.
- [57]YANG C, HAN C, WANG X, et al. Clinical Implication and the Hereditary Factors of NM23 in Hepatocellular Carcinoma Based on Bioinformatics Analysis and Genome-Wide Association Study[J]. J Oncol, 2018, 2018:6594169.
- [58]VISSCHER P M, BROWN M A, MCCARTHY M I, et al. Five years of GWAS discovery[J]. Am J Hum Genet, 2012, 90(1):7-24.
- [59]VISSCHER P M, WRAY N R, ZHANG Q, et al. 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation[J]. Am J Hum Genet, 2017, 101(1):5-22.
- [60]BRACONI C, MENG F, SWENSON E, et al. Candidate therapeutic agents for hepatocellular cancer can be identified from phenotype-associated gene expression signatures[J]. Cancer, 2009, 115(16):3738-3748.
- [61]ZENDER L, VILLANUEVA A, TOVAR V, et al. Cancer gene discovery in hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2010, 52(6):921-929.
- [62]KORTE A, FARLOW A. The advantages and limitations of trait analysis with GWAS:a review[J]. Plant Methods, 2013, 9(6):29-37.
- [63]TAM V, PATEL N, TURCOTTE M, et al. Benefits and limitations of genome-wide association studies[J]. Nat Rev Genet, 2019, 20(8):467-484.
- [64]JANNOT A S, EHRET G, PERNEGER T. $P < 5 \times 10^{-8}$ has emerged as a standard of statistical significance for genome-wide association studies[J]. J Clin Epidemiol, 2015, 68(4):460-465.
- [65]SPELIOTES E K. Genome-Wide Association Studies and Liver Disease[J]. Semin Liver Dis, 2015, 35(4):355-360.
- [66]SUR I, TUUPANEN S, WHITINGTON T, et al. Lessons from functional analysis of genome-wide association studies[J]. Cancer Res, 2013, 73 (14):4180-4184.
- [67]MCCLELLAN J, KING M C. Genetic heterogeneity in human disease[J]. Cell, 2010, 141(2):210-217.
- [68]BOYLE E A, LI Y I, PRITCHARD J K. An Expanded View of Complex Traits:From Polygenic to Omnigenic[J]. Cell, 2017, 169(7):1177-1186.

非编码 RNA 与癌症关系的概述

万昕

非编码 RNA (ncRNA) 的表达失调, 及其后续下游信号传导过程可直接与癌症的发生发展相关。对癌症重要的小 ncRNA 包括 miRNA (micro-RNA), tsRNA (transfer RNA-derived small RNA) 和 piRNA (PIWI-interacting RNA)。此外还有长度大于 200 nt 的 lncRNA (long ncRNA), 以及其子类如假基因 (pseudogene) 和 circRNA (circular RNA)。已发现 ncRNA 可在癌症发生发展中扮演致癌、抑癌分子等多种角色或根据情况同时具有致、抑癌性。

► 致癌作用

研究发现 miR-155、miR-21、miR-10b 等 miRNA 可作为癌基因发挥作用, 能抑制肿瘤抑制因子的活性, 促进异常细胞生长和肿瘤形成; tsRNA 具有独特的作用机制, 但在某些方面可与 miRNA 重叠。其中 LeuCAG30 tsRNA 可以增加小核糖体蛋白的水平, 促进肝癌细胞增殖。许多 lncRNA 包括 lnc RNA-HOTAIR、THOR、ARLNC1、SAMMSON、DSCAM-AS1、CamK-A 和 EPIC1 等, 通常在癌症中过表达, 加快癌症进程; 假基因 BRAFP1

可通过结合共享的 miRNA 充当 BRAF 的竞争性内源 RNA, 促进肿瘤的生长。circRNA 在肿瘤中也普遍存在, 其中已知 circCTNNB1、circCCDC66、circCSNK1G3 均具有致癌作用。

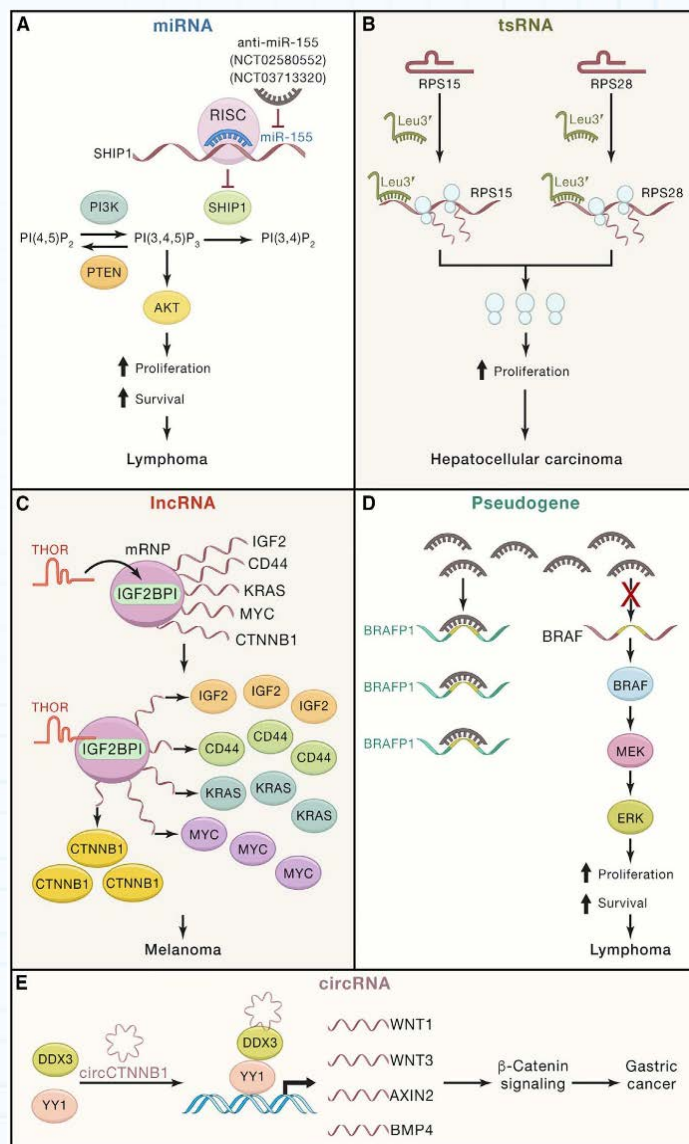


图1 不同类别致癌ncRNA致癌途径简化示例

► 肿瘤抑制作用

miRNA 也可以充当肿瘤抑制因子，例如 miRNA let-7、miR-15a and miR-16-1、miR-34a 等，这些 miRNA 在多种癌症中被禁用。一些 lncRNA 如 MEG3、GAS5 可通过预防增殖、激活细胞凋亡、维持基因组稳定性或促进肿瘤抑制因子的表达来预防癌症发展。假基因 PTENP1 可充当 PTEN 的竞争性内源 RNA，提高 PTEN 水平，促进细胞凋亡、抑制增殖，从而作为肿瘤抑制因子预防恶性肿瘤。circRNA 丰度大多与细胞增殖呈负相关，如 circHIPK3 可减少肿瘤细胞侵袭、迁移和血管生成、抑制癌症进行。而作为肿瘤抑制因子和代表性抑制肿瘤的 tsRNA 的例子尚未在机理上被详细描述，有待探索。

► 其他与总结

某些 ncRNA（如 miR-29、lncRNA NKILA 等）还可以根据特定情况充当抑癌剂或致癌基因。ncRNA 在各种癌症中均可观察到表达失调，因此，结合临床前环境进行的诸多大规模研究，表明 ncRNA 有望成为肿瘤诊断和预后生物标志物，以及抗癌治疗的潜在新靶标。

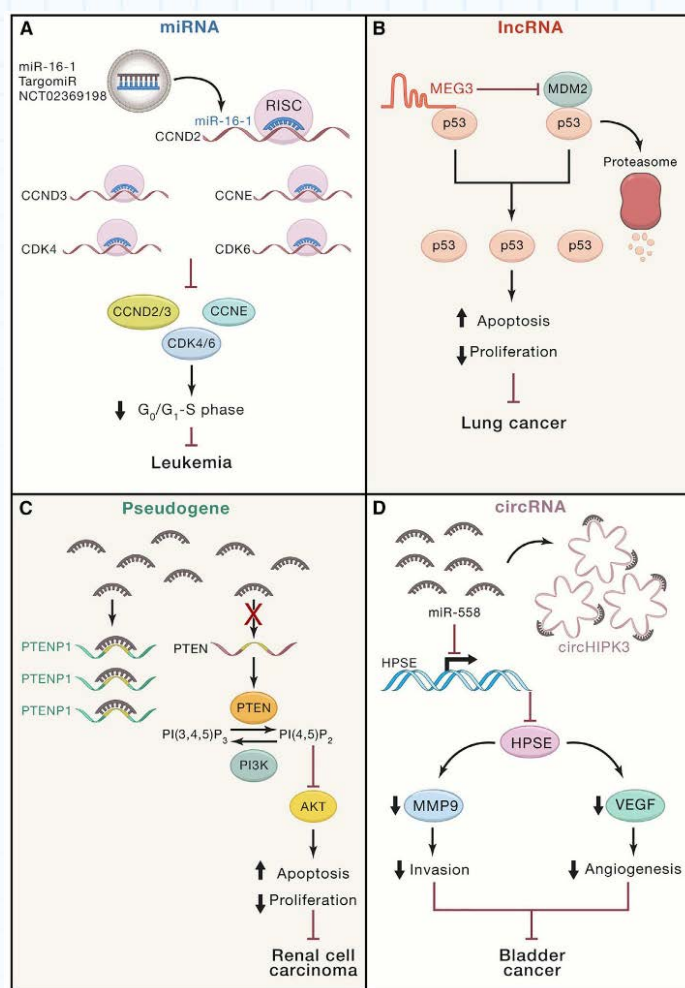


图2 不同类别肿瘤抑制ncRNA和抑制肿瘤进展途径简化示例

【参考文献】

SLACK F J, CHINNAIYAN A M. The Role of Non-coding RNAs in Oncology[j]. Cell, 2019, 179(5):1033-1055.



肿瘤多学科诊断 MDD 新模式乘风破浪！

中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会

近年来，国内肿瘤 NGS 检测的需求呈井喷式增长，与此同时 NGS 报告解读问题日益突出，Memorial Sloan Kettering、Northwestern University、Vanderbilt 等国际著名医疗机构在 multidisciplinary Team, MDT) 的基础上，联合遗传学家、生物信息学专家、分子病理专家进行新型多学科肿瘤专家会诊模式 (Molecular Tumor Board, MTB)，基于患者临床信息及肿瘤基因组变异信息进行解读和多学科讨论，为患者诊疗提供更好的策略和解决方案。

为更好的解决 NGS 等新型标志物在临床应用中的难题，借鉴 MTB 模式，由中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会与中国抗癌协会整合肿瘤学分会共同组织，由十余位肿瘤内外科、检验、病理、基础研究方面专家发起，充分整合传统标志物、新型标志物及影像标志物，提出肿瘤多学科诊断 (Multiple Discipline Diagnosis, MDD) 新模式。并与 Illumina 因美纳共同主办 NGS 报告解读系列线上活动，并于 2020 年 8 月 1 日 (8:30-11:00) 进行首场“肿瘤多学科诊断 MDD 新模式”线

上学术交流活动，8~9 月份陆续推出：肿瘤 NGS 报告全流程质量控制、临床 NGS 检测报告解读困惑与思考、肺癌 / 乳腺癌 / 消化道肿瘤 MDD 新模式，共计 6 场主题线上活动。

将采用网络研讨会 + 病例讨论会等多种线上交流形式，邀请 Memorial Sloan Kettering、Northwestern University、Vanderbilt 等专家介绍 MTB 成功经验做法，与国内多学科专家团队共同分析讨论病例，并邀请 Illumina 因美纳、志诺维思、世和基因、燃石医学、先声诊断、思路迪等 NGS 检测领军企业技术专家分享成功经验，就 NGS 报告解读的困惑与思考展开深入探讨。

诚邀您在线交流，您可以将临床中遇到的疑难病例发给我们（邮箱 tumorbiomarker@126.com）或在微信群、听课群交流，汇总整合后将提交专家团队进行分析评价，陆续在本期活动及后继系列线上 / 线下活动进行展示与讨论。期望能通过系统、长期、平台性工作逐步提高肿瘤 NGS 报告解读水平，开启肿瘤多学科诊断 MDD 乘风破浪之旅，为更多肿瘤患者提供新的希望。



探索结直肠癌 MDT “浙江经验”

MDT 诊疗模式为结直肠癌转化治疗带来哪些获益？我国结直肠癌规范化 MDT 诊疗的发展现状如何？互联网平台、大数据和 AI 技术给 MDT 诊疗带来哪些改变？

李德川

► 恶性肿瘤MDT诊疗模式已成为全球医疗界共识

“一个良好的 MDT 模式，可以有序地结合手术、化疗、放疗以及靶向治疗等治疗手段，在各学科的通力合作下，为结直肠癌患者争取最合理的方案和最佳的治疗效果。”浙江省肿瘤医院从 2010 年建立结直肠癌 MDT 团队以来已走过 10 年的历程。

对于 MDT 诊疗模式对结直肠癌诊疗带来的变化，李教授深有感触。“多个不同专业的医生集中在一起，为患者进行病情评估、疾病分期，以及治疗方案的制定。尤其是肝胆外科、胸外科等外科医生参与其中，对于结直肠癌肝转移、肺转移的患者，经过转化治疗后有更多可切除的机会，通过切除转移灶，更好地提高患者的生存率和生活质量。”

► 不断摸索、通力合作十年形成“浙江经验”

“结直肠癌 MDT 团队是我们医院最早成立的 MDT 团队，当时医院的毛伟敏院长是胸外科专家，他非常重视，亲临团队启动现场，并提供了启动基金，支持 MDT 团队建设。”

李教授表示，其实从长远看，MDT 诊疗实践为各学科、医院的发展，以及医生个人诊疗能力的提高都起到了重要作用。“作为外科医生，以前我只能做到对早期患者做好手术，对于局部进展期或晚期患者，常常深感无力。直肠癌患者往往需要化疗、放疗以及手术，甚至一些靶向治疗、肝脏外科等，需要多个学科通力合作才能完成对患者的综合治疗。

如今，对于这些患者，我们更有底气了，通过 MDT 评估，制定一整套转化治疗、手术治疗、辅助治疗方案，为患者带去生存获益。”

► MDT为更多结直肠癌患者带去生的希望

李教授表示，随着新型药物的出现，越来越多局部进展期甚至转移性晚期结直肠癌患者可以通过转化治疗获得手术的机会，而随着达芬奇手术机器人的应用，各种术式的不断创新，手术治疗也越来越精细化、微创化发展，最终使患者获得很好的预后甚至治愈的可能。“这些不断更新变化的‘硬件’，搭载上不断提升的 MDT 诊疗能力的‘软件’，相信我们可以为结直肠癌患者带来更多生的希望。”



结直肠癌 MDT 规范化与创新并行

结直肠癌 MDT 诊疗模式前移至门诊带来什么样的效果？高发病率、高死亡率，结直肠癌 MDT 诊疗路在何方？

朱梁军

► 全程综合管理 提升结直肠癌患者生活质量

“结直肠癌很难通过一种方法，或一种手段来达到治愈。尤其是中晚期患者。”朱梁军教授介绍。在临床具体实施全程管理过程中，要考虑每位患者的具体特征。如肿瘤到底位于肠道的哪个部位。

“我们现在已经认识到，晚期肠癌在左侧和右侧其分子病理、胚胎起源、血供都存在差异，完全是两种不同类型的结直肠癌病变。同时要根据基因检测 RAS/RAF 突变状态、有没有错配修复基因的缺失、有没有 BRAF 突变等，进行具体分析。”

朱教授表示，此外还要考虑患者的身体状况，是否合并其他一些慢性病，能不能耐受一些较强的治疗方法；患者对治疗的期望以及经济承受能力等。

► 创新理念和治疗策略为患者带来更多获益

“从 2018 年到现在近两年的运行情况看，MDT 门诊确实给患者带来了极大的获益。很多疑难杂症或以前治疗效果不好的患者，经 MDT 治疗后，疗效得到了明显提高。一些晚期结直肠癌肝转移、肺转移的患者，通过我们 MDT 团

队反复讨论修正治疗方案，生存 5 年以上甚至超过 6 年的都比较多。同时，我们也进一步宣传了 MDT 诊疗的理念和意义，很多患者都慕名而来，预约我们的 MDT 门诊进行全程管理。”

MDT 模式也确实弥补县市级医院的不足。如有些医院外科技术力量比较强，放疗、病理等相对薄弱，我们会针对其薄弱环节进行弥补，解除困惑，使他们对患者治疗的全程管理概念更加清晰，患者也得到更好的获益。”

科技的发展为疾病诊疗带来了便利，治疗药物的发展、治疗模式的变革也为患者带来了更多生存获益。“既往面对各种新的治疗手段通常都要根据别人的经验，大样本临床数据，成熟以后再推广使用。

现在随着网络通信的发展，国外新的药物研发，新的研究成果，我们都能很快得到共享，及时应用临床，也欣喜地看到有很多患者确实取得了非常好的效果。然而另一方面，我们也看到，我国结直肠癌的发病率呈现上升趋势，每年结直肠癌发病人数接近 40 万，死亡人数 19 万左右，接近一半。提高患者生存率和生活质量的整体目标，任务依然艰巨。”



打破传统 MDT 模式才能迎接更宽广的未来

对于病情相对复杂的中晚期患者必须得到更加综合全面的诊疗，他们往往需要辗转于多个科室或多家医院，不得不经历重复检查和多次诊断，给患者带来诸多困难！

杨春康

► 困境之变：让医生“围着”患者转

目前，MDT 模式不仅在肿瘤领域中广泛运用，而且已经深入到很多良性疾病。在传统肿瘤的治疗模式中，肿瘤患者的初治方案往往受到最先就诊的科室或接诊医生的影响最大。杨教授指出，如外科医生首先接诊，则优先考虑能否手术将肿瘤切除，若无法切除一般转至肿瘤内科，或放疗科放疗；如介入医生接诊，则首先考虑能否行肿瘤局部的介入治疗；在这一过程中，患者被多次转诊，重复检查，耗时费神不说，还可能因此延误病情，错过最佳治疗时机。

杨教授介绍，以结直肠癌肝转移为例，术前化疗可以使原本不可切除的患者获得手术机会，术后辅助治疗可降低术后复发率和转移率。结直肠癌患者若能在第一时间选择有 MDT 模式的医院接受综合诊疗，不仅便于医生及时对患者做全面综合的有效评估，从而把握到最佳诊疗时间，也可以极大的节约患者的经济及时间成本。

► 以不变应万变：用包容的心态迎接MDT的未来

杨教授认为，MDT 发展至今天，应该完

成一个由“自下而上”向“自上而下”的转变。

由临床科室根据兴趣自发组织，转变为医院统一组织、系统管理。

理念先行，是新事物发展的必经之路。虽然 MDT 模式已有一定的普及，但距深入人心的程度还很远。MDT 模式所倡导的以患者为中心、个体化治疗的方式和理念，其中“以患者为中心”，这句话说起来容易，做起来很难，需要医生对 MDT 模式更深入的了解开始，医院制定完善且规范化的 MDT 诊疗流程，才能推动 MDT 模式的更好实施，落实到每个细节就需要参与者的不懈坚持。

杨教授认为，随着医学科技的进步，临床中各种新药（靶向、免疫治疗）和新技术层出不穷（大数据、AI 等智慧医疗），确实颠覆现有的传统治疗方案。比如，晚期一线的化疗靶向治疗将被免疫检查点抑制剂取代，给更多符合“潜在可切除”条件的患者，争取手术治愈、长期生存的机会，为患者的命运带来改变。也就是说随着治疗手段不断迭代和发展，转化治疗的边界也在扩大，这些新技术、新药物、新理念开始打破“传统治疗方案”，接纳新的“事物”。



《肿瘤标志物》编委名单

名誉主编：樊代明

主 审：陈志南

主 编：邢金良 谢晓冬

副 主 编：聂勇战 王书奎

汤 华

编委（按篇章顺序）：

黄灿华 陈 燕 陈奎生

赵 征 鞏伟奇 余红平

胡志斌 靳光付 曾木圣

林树海 姜加陶 胡志远

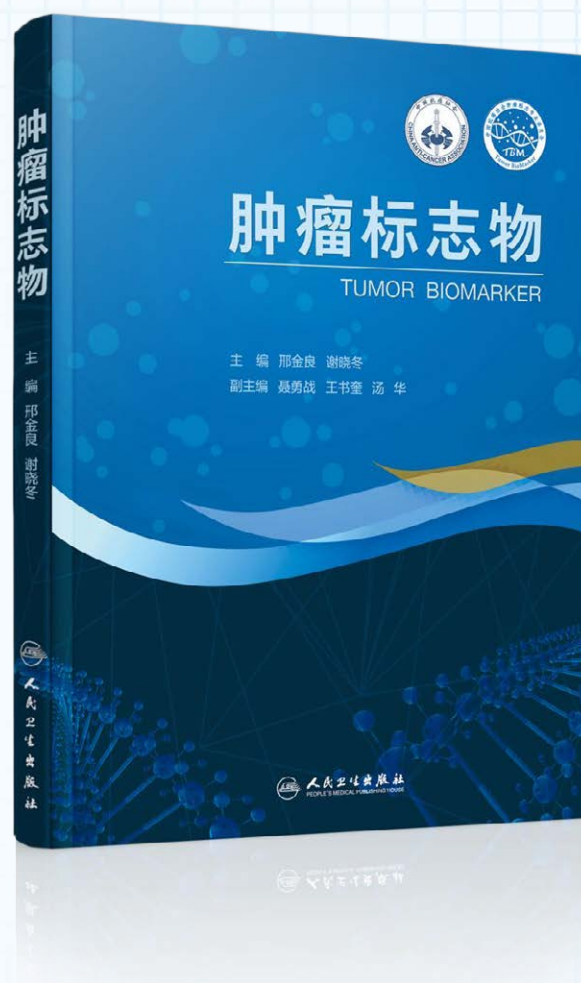
张 灏 黄小义 贾永峰

李 荣 苏海翔

主编助理：

崔 悦 周 峰 游雪梅

罗惠予



第六章 其他体液及排泄物肿瘤标志物

第一节 尿液检测中的常用标志物

第二节 胸腔积液检测中的常用肿瘤标志物

第三节 粪便检测中的常用肿瘤标志物

第六章编者名单（按篇章顺序）

赵 征 陕西省肿瘤医院

高友鹤 北京师范大学

王 科 重庆市永川区人民医院



第六章 其他体液及排泄物肿瘤标志物

高友鹤

《肿瘤标志物》的第六章中的尿液标志物部分着力介绍了近些年来尿蛋白生物标志物取得的进展和尿蛋白标志物所展示的潜力。近几十年来尿液生物标志物，包括肿瘤的尿液标志物都没有引起足够的重视。其中着重介绍了可能对生物标志物整个领域有推动作用的尿液生物标志物理论，指出：生物标志物是和疾病相关的可监测的变化；血液里受到机体稳态机制的调控，产生稳定的变化比较晚；而尿液没有任何稳态机制的调控，积累了大量血液来源的废物，是疾病早期标志物的来源。在这个理论的指导下，疾病标志物的研究推向了比现在临床诊断更早的疾病发生发展阶段。

尿蛋白质标志物研究的影响因素是寻找肿瘤尿液标志物必须克服的一大障碍。面对这个棘手的问题，尿液生物标志物研究路线图提出了一个去掉混杂因素的简单方法 - 利用动物模型。动物模型不仅能帮助我们去除混杂因素，还能找到比现有临床诊断更早期的疾病阶段的尿液样本。

通过介绍肿瘤动物模型的结果，展示了肿瘤尿蛋白标志物的潜力。最早的尿蛋白可以

反映肿瘤的实验研究则是利用皮下肿瘤模型研究尿蛋白的变化。皮下肿瘤模型除了和其他动物模型一样具有混杂因素少，可以研究临床前的早期这两个优点之外，还有一个就是容易监测肿瘤的大小。研究发现在从体外可触及肿瘤之前，尿蛋白就已经产生了变化。而且变化蛋白很多已经被报道和肿瘤有关，甚至有些就是潜在的肿瘤标志物。这个研究极大地扩展了尿液作为肿瘤标志物的潜力，因为它展示出非凡地早期反映肿瘤的可能性。而且皮下肿瘤已经把尿液扩展到了泌尿系统之外。因为没有其他干扰因素，除了肿瘤最多就是生长发育这个无法排除的因素。这个结果本身让人难以置信，但是又无法否定。随后的胶质瘤动物模型研究给出了完全一致的结果：在胶质瘤被核磁共振影像发现之前，尿蛋白质组就发生了变化，而且变化的蛋白很多和胶质瘤有关。这个研究除了支持前面的尿液可以很早反映肿瘤这个结论，还把尿液肿瘤标志物的范围在几乎没有混杂因素的情况下，在动物模型中无可争议地扩大到脑肿瘤。但是如此的早期，那么少的肿瘤细胞，



怎么可能在尿液中产生如此大的影响呢？后面的实验给了我们启发。

如果尿液里的变化蛋白来源于肿瘤，那么病人来源的异源移植模型（PDX 模型）是一个很好的模型。毕竟人源的肿瘤种植在裸鼠上，如果能在裸鼠的尿里发现任何人源的蛋白，都将是肿瘤来源的蛋白，都将是潜在的标志物。人和鼠的很多肽段序列是不同的，在质谱上是可以没有争议地区分开的。但是这个 PDX 模型的研究结果实际上是出乎预料的。虽然找到一些人源的序列，但是变化远比在皮下肿瘤模型和脑胶质瘤模型中看到的尿蛋白变化要小。如果考虑到肿瘤和荷瘤裸鼠的体重，可能发现的阶段也晚很多。在比较为什么以前的研究有那么多早期的尿液差异蛋白时，发现原来差别可能来源于 PDX 用的是裸鼠。裸鼠的免疫缺陷导致了植入的肿瘤几乎没有受到免疫系统的攻击。以往的研究是在免疫健全的大鼠模型上做的。在免疫健全的荷瘤大鼠尿液中，见到的是和免疫相关的蛋白极其早期开始在尿液中出现变化。

这也更容易让人理解为什么尿液可以见到如此早期的变化。免疫反应可以在极其早期放大肿瘤移植带来的影响。免疫健全的荷瘤动物尿液中见到的变化实际上是对免疫系统和肿瘤激烈交锋的战场的反映。

会不会所有的肿瘤都产生同样的免疫应答，在尿里产生一模一样的变化呢？就像各种感冒病毒都引起发热，但是我们没法从发热去判断到底是哪种感冒病毒。如果是这样，尿液也许只能反映机体动用了免疫系统，而无法知道敌人的属性。

现在越来越多的实验证据显示，不同的肿瘤细胞，生长在不同的器官，在尿液中产生不同的蛋白变化。在肺转移的研究中，有些动物模型能够成瘤，有些恰好没有成瘤，尿液中居然显示出不同的蛋白质组变化，而且对应的蛋白功能也不同。这些结果都提示尿蛋白具有很强的分辨力。

本节的最后还介绍了尿蛋白的简便经济的膜保存方法，认为尿膜方法是未来肿瘤标志物的临床发现和验证的基础。



Evaluation and impact of different biomarkers for early detection of hepatocellular carcinoma

【Abstract】 Worldwide, hepatocellular carcinoma (HCC) is a frequent complication of liver diseases and remains a major cause of cancer-related mortality. In addition, the prevalence of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) as prerequisite of hepatocarcinogenesis, even in the absence of cirrhosis, is rising rapidly. The early detection of HCC has been crucial in improving the survival outcomes of those patients. However, in the mostly obese NASH population, diagnostic sensitivity of ultrasound-based HCC screening approaches is limited. On the other hand, biomarkers for HCC show promising potential to improve early detection, providing reproducible, investigator-independent results that can be used either alone or integrated with other biomarkers for scoring models. In the past, validation has been limited due to a lack of prospective longitudinal cohort studies. At present, large-scale retrospective phase-III- biomarker- development gives hope for the availability of biomarker-based screening approaches in the near future. This review focuses on the potential impact of biomarkers on surveillance strategies, potentially allowing for earlier HCC diagnosis.

Best J, Sydor S, Bechmann LP, Canbay A

► Introduction

Globally, hepatocellular carcinoma (HCC) is the sixth most frequent malignancy and the second most common cause of cancer-related death. The global incidence of HCC has tripled since the 1980s. Despite the availability of numerous locoregional therapies and a plethora of novel

systemic treatment options, the overall survival of HCC remains relatively poor. Furthermore, incidence of HCC in the western world is rising with hepatic steatosis being seen as the major risk factor [Figure 1]. Nonalcoholic fatty liver (NAFL; i.e., hepatic steatosis without significant inflammation) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH;

i.e., hepatic steatosis associated with hepatic inflammation and hepatocellular ballooning) in particular have increasingly been recognized as risk factors for HCC. Previously, these cases have frequently been classified as cryptogenic cirrhosis. Moreover, a significant proportion of patients develops HCC in the absence of liver cirrhosis predominantly in the case of predisposing chronic hepatitis B or NASH. Nevertheless, multiple HCC surveillance guidelines do not sufficiently recognize NASH as major risk factor of hepatocarcinogenesis. Additionally, ultrasound for detection of smaller lesions, such as in early stage HCC, lacks sensitivity and is further impaired when there is underlying cirrhosis, steatosis, or obesity. To address those aforementioned insufficiencies, the definition of patients at risk has to be more concisely defined and further prospective trials have to elucidate whether ultrasound alone has potential to detect a sufficient proportion of HCC at stages when curative treatment

options are still available. Several recent trials clearly indicate that biomarker-based surveillance algorithms have potential to complement or even surpass ultrasound as a surveillance strategy. This review aims to provide an overview of current biomarkers with utility in HCC detection and how they could be implemented into current HCC early detection programs.

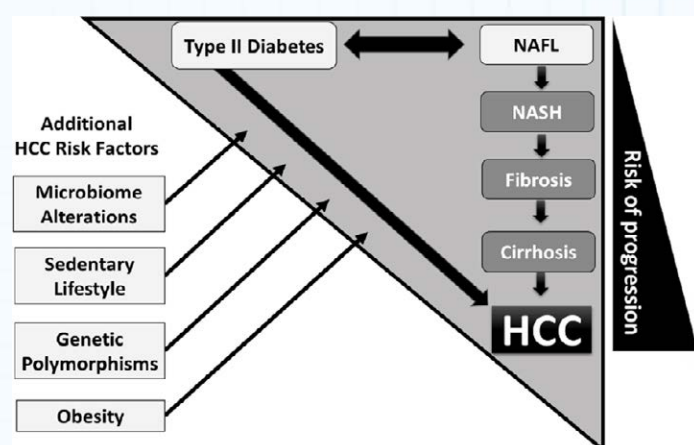


Figure 1 Triangle of hepatocarcinogenesis in metabolic syndrome: hepatocellular carcinoma (HCC) risk in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) significantly increases with progression of liver fibrosis. Independently, type II diabetes mellitus promotes progression from nonalcoholic fatty liver (NAFL) to NASH, but needs to be recognized as an individual predisposing HCC-risk factor since peripheral insulin resistance may promote hepatocarcinogenesis even in the absence of cirrhosis. Microbiome alterations, sedentary lifestyle, genetic polymorphisms, and obesity represent additional factors aggravating HCC risk in the NASH population



► International guidelines provide different HCC surveillance recommendations

Globally, there are marked regional variations in the algorithms for HCC early detection [Table 1]. The guideline of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) recommends that patients with liver cirrhosis of any

etiology, as well as patients with chronic hepatitis B or NASH in the absence of cirrhosis, undergo liver ultrasound. Optionally, the liver tumor marker α -fetoprotein (AFP) can be determined. The sonographic examinations should be carried out according to quality criteria of the German Society for Ultrasound in Medicine (DEGUM).

Table 1 Overview of international HCC surveillance recommendations

Society	Risk group	Procedure
DGVS	Liver cirrhosis of all etiologies; chronic HBV and NASH	US with or without AFP every 6 months, US-quality standards required
AASLD	Liver cirrhosis of all etiologies; chronic HBV depending on ethnical background, age, and genetic background	US with or without AFP every 6 months
EASL/EORCT	Liver cirrhosis of all etiologies at CTP stage A and B or CTP stage C if listed for oLT; chronic hepatitis B or active hepatitis; chronic HCV with advanced (F3) fibrosis	US every 6 months
APASL	Liver cirrhosis, chronic HBV and/or HCV	US and AFP every 6 months
JSH	High risk: Liver cirrhosis of all etiologies; chronic HBV and/or HCV	US, AFP, AFP-L3 and DCP every 6 months
	Very high risk: Liver cirrhosis with chronic HBV and/or HCV	US, AFP, AFP-L3 and DCP every 3-4 months

DGVS: German Society of Gastroenterology and Metabolic Diseases; EASL: European Association for the Study of the Liver; AASLD: American Association for the Study of Liver Disease; APASL: Asian Pacific Association for the Study of the Liver; JSH: Japanese Society of Hepatology; HBV: hepatitis B virus; NASH: non-alcoholic Steatohepatitis; HCV: hepatitis C virus; US: ultrasound; AFP: alpha fetoprotein; AFP-L3: Lektin reactive α -Fetoprotein; DCP: Des-gamma-carboxy prothrombin also known as Protein-Induced-by-Vitamin-K-Absence-or-Antagonist-II (PIVKA II); CTP: Child Turcotte Pugh

Full text of this paper could be available at
<https://hrjournal.net/article/view/3632>.



单细胞测序及生物信息学分析高峰论坛

2020年9月20日，由西安交通大学电子信息科学研究院生物信息学研究所、西安交通大学 Med-X 研究院数字医学研究所、中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会、中国抗癌协会整合肿瘤学分会、Illumina 因美纳共同主办的“单细胞测序及生物信息学分析高峰论坛暨肿瘤标志物新技术全国推广培训 - 西安站暨中国西部科技创新港科创月活动”，在西安曲江威斯汀酒店圆满召开！陕西及邻近省份 300 余位老师及研究生到场参会交流。

空军军医大学邢金良教授、西安交通大学叶凯教授、高峰教授担任大会主席。特邀中山大学附属第六医院刘焕亮教授、空军军医大学庄然教授、西安交通大学第一附属医院涂康生教授、空军军医大学黄启超教授担任大会主持。非常荣幸邀请到北京大学汤富酬教授、张泽民教授、任仙文教授、清华大学古瑾教授、西安交通大学孙世权教授、Illumina 因美纳王亚俊博士在 Session One 单细胞测序研究及生物信息学分析前沿论坛环节做专题报告。西京医院聂勇战教授、中山大学肿瘤防治中心钟茜教授、西安交通大学第一附属医院郭卉教授、新格元生物科技有限公司訾晓渊博士在 Session Two 单细胞测序临床应用前沿论坛环节作专题报告。美天旎生物科技有限公司田瑜博士、北京怡美通德科技发展有限公司刘元博士、上海烈冰生物医药科技有限公司王超博士、上海伯豪生物技术有限公司侯睿博士、美国 BD 公司高佳博士在 Session Three 单细胞测序产业发展论坛环节作专题报告。

本次大会为从事单细胞测序及生物信息学领域的科研人员、临床医生、商业人员提供了沟通、交流、打开单细胞研究发展新思路的机会。16 场精彩报告、多模式线上线下讨论，与会嘉宾进行了充分交流，现场提问络绎不绝，气氛热烈。叶凯教授在闭幕式上也同时提到，全产业链的沟通交流平台是整个行业快速升级的催化剂，这样的活动还将举办，更好的促进多学科交叉合作，共同促进产业链升级，响应“四个面向”，为提高我国肿瘤治疗水平做贡献。

为了夯实单细胞测序技术，专委会同时在 10 月份精心准备了单细胞测序技术与数据分析课程，欢迎广大师生报名参加，仅限 50 名。

■ 课程内容（超过 20 课时的学习）

将从单细胞测序基础原理，R 语言分析与实操、样本建库和质控，测序数据分析，单细胞测序常用软件以及文章思路解析及课题设计六大方面进行全面讲解。

■ 课程目标

熟悉单细胞测序基础知识，掌握肿瘤单细胞测序数据分析，挖掘新型肿瘤标志物。

■ 授课对象

本课程适合各级医院的临床医生、博/硕士研究生、科研单位的研究人员以及想学习生物信息学的科研工作者。

■ 报名方式

收费培训课程，课程内容及报名事宜请扫码添加工作人员微信咨询。





创新 | 转化 | 合作 | 共享

单细胞测序及生物信息学分析高峰论坛
暨肿瘤标志物新技术全国推广培训 - 西安站
暨中国西部科技创新港科创月活动

主办单位: 西安交通大学电子信息学院生物医学研究所
西安交通大学 Med-X 研究院数学医学研究所
中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会
中国抗癌协会整合肿瘤学分会
illumina illumina

2020年9月20日 陕西·西安

大会主席

邢金良 教授
空军军医大学

叶凯 教授
西安交通大学

高峰 教授
西安交通大学

特邀主持

刘焕亮 教授
中山大学附属第六医院

庄然 教授
空军军医大学

涂康生 教授
西安交通大学第一附属医院

黄启超 教授
空军军医大学

特邀报告专家

(按报告顺序排序)

汤富酬 教授
北京大学

张泽民 教授
北京大学

任仙文 教授
北京大学

古槿 教授
清华大学

孙世权 教授
西安交通大学

王亚俊 博士
illumina 因美纳

葛勇战 教授
西京医院

钟西 教授
中山大学肿瘤防治中心

郭卉 教授
西安交通大学第一附属医院

曹晓渊 博士
新格元生物科技有限公司

田瑜 博士
美天康生物科技有限公司

刘元 博士
北京怡美通德科技发展有限公司

王超 博士
上海微冰生物医药科技有限公司

侯睿 博士
上海伯康生物技术有限公司

高佳 博士
美国BD公司

会议日程

开幕式	08:20-08:30	交大电信学部高峰副主任教授 肿瘤标志专委会主任委员邢金良教授致辞	主持 叶凯 教授
Session One 单细胞测序研究及生物信息学分析前沿论坛			
时间	报告题目	报告人	主持
08:30-09:00	利用单细胞测序技术体系探索人脑发育和疾病的风险	汤富酬 教授	叶凯 教授
09:00-09:30	肿瘤免疫微环境的单细胞研究	张泽民 教授	
09:30-10:00	基于单细胞转录组数据从发育和细胞空间关系	任仙文 教授	
10:00-10:10	茶歇		
10:10-10:35	Single-cell transcriptomics reveals the landscape of intra-tumoral heterogeneity in intrahepatic cholangiocarcinoma induced by Notch1/Akt1	叶凯 教授	任仙文 教授
10:35-11:00	肿瘤微环境: 从静态到时空网络	古槿 教授	
11:00-11:25	Integrative differential expression and gene set enrichment analysis using summary statistics for scRNA-seq studies	孙世权 教授	
11:25-11:45	单细胞测序技术发展和肿瘤研究应用	王亚俊 博士	
11:45-12:00	讨论		
中午	12:30-1:30	康泽生物卫星会	
Session Two 单细胞测序临床应用前沿论坛			
13:30-14:00	基因甲基化谱用于肿瘤液体活检应用研究	葛勇战 教授	刘焕亮 教授 庄然 教授
14:00-14:25	单细胞测序发现“上皮-免疫”双重特征驱动细胞及其致病机制	钟西 教授	
14:25-14:50	单细胞测序的临床应用	郭卉 教授	
14:50-15:10	海量单细胞测序-精准医疗 2.0	曹晓渊 博士	
15:10-15:20	讨论/茶歇		
Session Three 单细胞测序产业发展论坛			
15:20-15:40	卓越单细胞样本制备与高通量测序分析新发现	田瑜 博士	涂康生 教授 黄启超 教授
15:40-16:00	10x Genomics 单细胞技术及应用	刘元 博士	
16:00-16:20	空间转录组测序技术: 探索基因表达的空间信息	王超 博士	
16:20-16:40	单细胞核 RNA 测序 (snRNA-seq) 技术及应用	侯睿 博士	
16:40-17:00	Rhapsody 单细胞多组学及在肿瘤学中的应用	高佳 博士	
17:00-17:10	讨论		
17:10-17:15	闭幕式		

扫描二维码
报名参会

西安威斯汀大酒店
西安市雁塔区66号大雁塔南广场旁

会议支持: illumina 因美纳 Singleron 博瑞生 博美通德 博美通德

BD 博美通德 博美通德 博美通德



肿瘤标志物挖掘技术与应用体系课

由肿瘤测序及大数据分析专家委员会倾力打造，已搭建 9 大课程体系及主体课程内容，涵盖从基础的公共数据库使用分析，到高阶的组学测序数据挖掘。既有基础理论、实操讲解，还有研究设计与实例解析，更有独创分析方法 / 数据库讲解。

► 体系课1：肿瘤标志物研究的实用数据库资源（理论+实操教学）

在本课程由华中科技大学郭安源教授团队授课，您将认识并操作 29 个常用公共数据库以及 7 个自主开发数据库；了解 6 个层面的数据以及相关数据库，包括基因表达、突变、表观遗传、非编码 RNA 调控、信号通路和转录调控。您将掌握如何查询并使用这些数据资源，学习如何在科研或文章中应用这些数据。

► 体系课2：常用高通量数据分析工具介绍（数据实例应用）（理论+实操教学）

本课程由河南大学郭向前教授团队授课，您将认识并操作 19 个常用高通量数据分析工具。归纳为 5 个方向包括数据挖掘、功能分析、网络作图分析、统计分析和生存分析工具。您将系统学习并操作这些分析工具，结合分析实例了解如何运用在科研中。尤其您将学会如何通过综合运用这些分析工具筛选相关肿瘤标志物，助力课题设计或科研成果发表。

► 体系课3：综合组学数据资源实操（理论+实操教学）

本课程由哈尔滨工业大学张岩教授团队授课，您将学会使用 GEO、SRA、GTEx 数据库搜寻数据，多个数据集合并、使用 GEO2R 等在线工具及网站鉴定潜在的信号通路和核心基因。学会使用 TCGA 和 ICGC 数据库，进行多癌症多组学的综合类数据挖掘与分析，包括癌症数据差异表达分析、癌症数据 ceRNA 分析和癌症数据的预后分析等。

欢迎广大临床工作者及科研人员报名参加体系课 1~3 培训，培训时间 11~12 月份。

■ 结业证书

将由肿瘤标志专委会和肿瘤测序及大数据分析专家委员会共同颁发、专家签名认证，是对您学习成果的权威认可。

■ 专享回看

课程结束后可在听课群内获取回看地址，可限时回看授课视频2个月。

■ 长期指导

学员课后可通过微信群继续与授课老师交流，长期获得指导。

■ 短期培养

可介绍推荐短期实习。

■ 人才计划

得到肿瘤标志专委会“青年人才扶持计划”的机会。

■ 参加进阶体系课可优惠

可享受特别优惠参加体系课的其他课程。

■ 体系课 1~3 报名方式



扫码添加工作人员微信进行报名。名额有限，欢迎咨询



扫描下方二维码，了解体系课1~3更多上课详情



2020

CHINESE ACADEMIC CONFERENCE ON TUMOR BIOMARKER

中国肿瘤标志物学术大会

暨第十四届肿瘤标志物青年科学家论坛

创新·转化·合作·共享

第一轮征文通知





CHINESE ACADEMIC CONFERENCE ON TUMOR BIOMARKER

中国肿瘤标志物学术大会
暨第十四届肿瘤标志物青年科学家论坛

2020年中国肿瘤标志物学术大会暨第十四届肿瘤标志物青年科学家论坛
Chinese Academic Conference on Tumor Biomarker(CCTB)

2020年12月11日-13日

主会场--广州

城市会--沈阳 上海 重庆

投稿截止日期：2020年11月1日

主办单位：中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会
中国抗癌协会整合肿瘤学分会

承办单位：中山大学附属第六医院
辽宁省肿瘤医院
上海交通大学附属上海市第一人民医院
重庆大学附属肿瘤医院

协办单位：广东省抗癌协会肿瘤标志专业委员会
广东省保健协会检验分会





CHINESE ACADEMIC CONFERENCE ON TUMOR BIOMARKER

中国肿瘤标志物学术大会 暨第十四届肿瘤标志物青年科学家论坛

欢迎辞

尊敬的各位同仁：

白云山下四时春，花城广邀八方客。2020年中国肿瘤标志物学术大会暨第十四届中国肿瘤标志物青年科学家论坛将于2020年12月11日-13日在广州隆重召开。诚邀广大同仁共赴肿瘤标志物领域发展盛会，创新、转化、合作、共享！

本届大会紧密围绕肿瘤标志物领域一年来在基础研究、临床应用、前沿技术、产业发展方面的最新进展与热点问题，聚焦、整合、打造40+主题论坛及专题活动，将有300+学术报告，创新“一会多城”办会方式，广州主会场与沈阳、上海、重庆分会场实现多城联动，线上线下相结合办会模式。大会设置系列活动为肿瘤标志物领域青年科学家及TBM青研社社员提供广泛交流学习机会，将从投稿论文中评选优秀论文奖并在“菁英TALK”论坛进行口头报告。大会将授予国家级继续医学教育Ⅰ类学分6分【2020-15-01-125（国）】

我们期待与您携手相约2020年中国肿瘤标志物学术大会，一起感悟浴火重生后的勃勃生机，畅叙友情，合作进步！

大会主席：邢金良 聂勇战 文卫平 曾木圣

执行主席：刘焕亮

城市会主席：孙 涛 王红霞 犇伟奇





创新·转化·合作·共享



2020

CHINESE ACADEMIC CONFERENCE ON TUMOR BIOMARKER

中国肿瘤标志物学术大会 暨第十四届肿瘤标志物青年科学家论坛

大会议题

• 胃癌标志物	• 肿瘤测序与大数据分析
• 结肠癌标志物	• 肿瘤标志物人工智能
• 肝癌标志物	• CTC标志物
• 乳腺癌标志物	• 外泌体创新研究与应用
• 鼻咽癌标志物	• ctDNA伴随诊断标志物
• 遗传性肿瘤标志物	• 非编码RNA及修饰与肿瘤前沿
• 肿瘤免疫治疗标志物	• 甲基化标志物
• 肿瘤早筛标志物	• 蛋白组学与肿瘤蛋白标志物
• 肿瘤标志物临床转化研究	• 代谢组学与肿瘤代谢标志物
• MSI标志物	• 肿瘤单细胞测序前沿

大会专题活动

• 名家讲坛	• 卓越计划期刊主编专题活动
• 肿瘤标志物年度进展报告（年度人物评选）	• 学会-企业资源对接闭门会议
• 青年科学家论坛	• 优秀论文壁报交流
• 海归/海外学者论坛	• 肿瘤标志物领域课题设计
• 菁英TALK	• MDD专场活动
• 专家共识发布及指南解读	• “肿瘤早筛早诊”科普日活动
• 长青论坛-创新研究代表作分享	• 肿瘤标志物临床疑难病例MDT比赛
• 《肿瘤标志物通讯》编委会	• 研究生创新大赛
• 肿瘤标志物挖掘技术与应用体系课	• 青研社沙龙活动
• 整合肿瘤学分会全委会/青委会	• 肿瘤标志专业委员会全委会/青委会





CHINESE ACADEMIC CONFERENCE ON TUMOR BIOMARKER

中国肿瘤标志物学术大会
暨第十四届肿瘤标志物青年科学家论坛

大会征文

征文说明

肿瘤标志物领域基础、临床及转化应用的新发现、新技术、新成果。大会接受中、英文投稿。请按照正式发表论文的要求，撰写论文摘要（中文或英文），参加TBM青年优秀论文评选请提交全文并注明（可为已发表论文），且青年优秀论文参评作者（≤45岁）必须为论文第一作者。

评选方法

符合条件的投稿论文将由大会学术委员会专家进行初审和会议评审，根据得分评出获奖论文，在大会开幕式上进行表彰颁奖，并发放证书和奖品；将从投稿论文中遴选优秀代表参加专题论坛“菁英TALK”；并将优秀的中文投稿论文推荐至核心期刊《中国癌症防治杂志》发表。

投稿方式

登录大会官网注册并投稿，
大会官网：<https://biomarker2020.medmeeting.org/cn>，
或扫描下方二维码。

截稿日期

2020年11月1日



注册投稿二维码





CHINESE ACADEMIC CONFERENCE ON TUMOR BIOMARKER
中国肿瘤标志物学术大会
暨第十四届肿瘤标志物青年科学家论坛

联系我们

秘书处

029-83655503 (西安) 付琛: 13250325845 (广州)

论文组

张艳慧: 15609293717 (西安) 贾会真: 18207679102 (广州)

招商组

程洋: 17792273303 (西安) 梁婷: 19909283309 (西安)

学术组

崔亚琼: 15150565075 (西安) 赵璐: 15017559953 (广州)

大会官网:

<http://biomarker2020.medmeeting.org/cn>

Email:

tumorbiomarker2020@126.com



官网二维码





创新 · 转化 · 合作 · 共享

CHINESE ACADEMIC CONFERENCE ON TUMOR BIOMARKER

中国肿瘤标志物学术大会

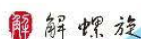
暨第十四届肿瘤标志物青年科学家论坛

支持企业



持续补充中.....

支持媒体



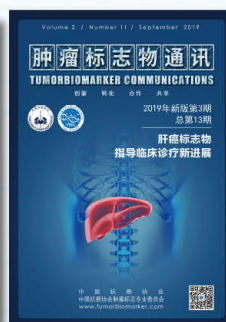
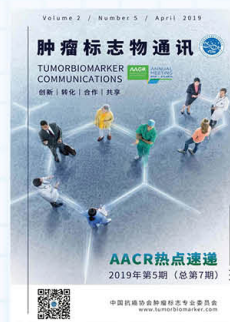
持续补充中.....





肿瘤标志物通讯

TUMOR BIOMARKER COMMUNICATIONS



本期刊是仅供中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会会员学习、交流信息的非商用内部资料，请勿翻印

创新 · 转化 · 合作 · 共享