

analysis of DNA methylation and their associations with long noncoding RNA/mRNA expression in non-small-cell lung cancer[J]. Epigenomics, 2017, 9(2):137-153.

[40] LV Z, XU Q, YUAN Y. A systematic review and meta-analysis of the association between long non-coding RNA polymorphisms and cancer risk[J]. Mutat Res, 2017, 771(1):1-14.

[41] YUAN H, LIU H L, LIU Z S, et al. A novel genetic variant in long non-coding RNA gene NEXN-AS1 is associated with risk of lung cancer[J]. Sci Rep, 2016, 6(1):34234.

[42] GUO L W, WEN J, HAN J, et al. Expression quantitative trait loci in long non-coding RNA ZNRD1-AS1 influence cervical cancer development[J]. Am J Cancer Res, 2015, 5(7):2301-2307.

[43] LI D, SONG L, WEN Z M, et al. Strong evidence for LncRNA ZNRD1-AS1, and its functional Cis-eQTL locus contributing more to the susceptibility of lung cancer[J].

Oncotarget, 2016, 7(24):35813-35817.

[44] GONG W J, YIN J Y, LI X P, et al. Association of well-characterized lung cancer lncRNA polymorphisms with lung cancer susceptibility and platinum-based chemotherapy response[J]. Tumour Biol, 2016, 37(6):8349-8358.

[45] HU L, CHEN S H, LV Q L, et al. Clinical significance of long Non-Coding RNA CASC8 rs10505477 polymorphism in lung cancer susceptibility, Platinum-Based chemotherapy response, and toxicity[J]. Int J Environ Res Public Health, 2016, 13(6):545.

[46] TOMASETTI C, LI L, VOGELSTEIN B. Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention[J]. Science, 2017, 355(6331):1330-1334.

[47] WU S, POWERS S, ZHU W, et al. Substantial contribution of extrinsic risk factors to cancer development[J]. Nature, 2016, 529(7584):43-47.

(收稿日期:2017-10-20 修回日期:2017-12-28)

• 综 述 •

液体活检在多发性骨髓瘤中的应用及研究进展*

辛成德, 吴洪坤, 刘畅 综述, 周琳[△] 审校

(海军军医大学附属长征医院实验诊断科, 上海 200003)

摘要: 近年来,“实时液体活检”逐渐应用于临床的诊断、治疗等活动中,其基本思想是运用血液、尿液、胸腹水、脑脊液等样本来替代肿瘤组织进行病理学、分子生物学、免疫学等方面的检测。液体活检具有非侵入、动态、可重复、风险低等特点,可用于观察肿瘤进展、治疗效果(包括复发后治疗)及评估肿瘤转移风险和“提示肿瘤大小”,显示出极好的临床应用前景。目前多发性骨髓瘤的检测多采用骨髓穿刺涂片、血尿M蛋白等,会对患者造成创伤且无法动态监测患者对药物的疗效,具有一定的局限性。该文就液体活检在多发性骨髓瘤这一血液系统恶性肿瘤的诊断、治疗监测、预后评估等方面的应用进行阐述。

关键词: 液体活检; 多发性骨髓瘤; 循环肿瘤细胞; 循环肿瘤DNA; 循环RNA; 外泌体

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.10.004

中图法分类号:R730.43

文章编号:1673-4130(2018)10-1168-05

文献标识码:A

随着医学科技的进步及精准医学概念的深入人心,临床上对肿瘤的检测要求越来越高。目前肿瘤检测的金标准仍然是组织活检,但组织活检需要手术或穿刺取材,对取样者有较高的技术要求且对患者有一定的创伤性,因而无法多次定期取材。然而在肿瘤治疗过程中,患者体内微环境的改变、肿瘤内部异质性及抗癌药物的选择压力,肿瘤细胞基因组及表观遗传学可发生改变并导致肿瘤耐药的产生^[1],这就对肿瘤的动态监测提出了更高的要求。液体活检可用来监测肿瘤患者对治疗的反应及预测肿瘤复发,还可帮助临床医师在患者未出现临床症状时发现早期的肿瘤。

在 2015 年的十大科技进展中,液体活检名列其中。

1 液体活检简介

液体活检的检测对象包括血液、尿液、胸腹水、脑脊液等体液中的循环肿瘤细胞、循环肿瘤DNA、循环RNA、外泌体等。

1.1 循环肿瘤细胞 循环肿瘤细胞(CTC)是指因侵袭、脱落、手术操作等内外部因素进入血液循环的肿瘤细胞,这类细胞可随血液循环在多个器官和组织定植形成转移灶,导致肿瘤的复发及远处转移。但循环肿瘤细胞在外周血中丰度很低,大约为 1~1 000 个细胞/10 mL,血液来源的细胞与肿瘤细胞的比值约

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81600172)。

作者简介:辛成德,男,硕士研究生在读,主要从事多发性骨髓瘤中 lncRNA 作用机制的研究。 △ 通信作者, E-mail: lynnzhou36@smmu.edu.cn.

本文引用格式:辛成德,吴洪坤,刘畅,等.液体活检在多发性骨髓瘤中的应用及研究进展[J].国际检验医学杂志,2018,39(10):1168-1172.

为 50 000 000 : 1, 因此能否高效富集、纯化鉴定 CTC 是其广泛应用于临床的关键基础^[2]。

分离纯化 CTC 的方法还没有金标准, 主要是根据分子标志物的阳性选择。目前采用细胞角蛋白 CK8、CK18、CK19 及 CD45、DAPI 等进行免疫染色后利用多色荧光显微镜来观察(CK⁺/CD45⁻/DAPI⁺ 细胞)。

CTC 与临床预后、治疗反应性等密切相关。最近一项对 1 944 例乳腺癌患者的汇总分析发现, CTC 计数是转移性乳腺癌患者的无进展生存期和总生存期的独立预后因子^[3]。除 CTC 计数外, CTC 表面标志物的检测同样重要。有研究显示, 在转移性乳腺癌患者中转移性肿瘤细胞与原发肿瘤细胞的表面标志物并不一致^[4-5], 部分 HER2 阴性的原发肿瘤患者体内可检测到 HER2 阳性的 CTC。检测 CTC 的表面标志物可较好地反映患者体内肿瘤细胞的实时状态, 对治疗方案的选择具有指导作用^[6-7]。

1.2 循环肿瘤 DNA(ctDNA) ctDNA 是指在人体血液循环系统中, 携带一定特征(包括突变、缺少、插入、重排、拷贝数异常、甲基化等)的来自肿瘤基因组的 DNA 片段, 其主要来源于坏死或凋亡的肿瘤细胞、循环肿瘤细胞、肿瘤细胞分泌的外泌体等。

外周血中 ctDNA 含量低, 约占整个循环 DNA 的 1%, 甚至只有 0.01%。目前灵敏度较高的 ctDNA 检测方法有数字 PCR、标记扩增深度测序(TAM-seq)等, 但肿瘤早期 ctDNA 的检测敏感度还比较差, 会出现较高的假阴性结果, 因此仍需要更敏感、更特异的检测技术^[8]。

与 CTC 类似, ctDNA 的研究也主要集中于两点: (1) 表达谱的探讨, 研究其作为非侵袭性标志物的特征与可能性; (2) 定量研究, 探讨其表达水平与肿瘤复发转移的关系^[9]。有研究发现, 在某些对应的肿瘤组织和血浆样品之间(特别是在转移性乳腺癌、结肠直肠癌和非小细胞肺癌中), 基因突变存在高度一致性, 因而 ctDNA 可用于无创基因突变分析。还有研究显示药物治疗后 ctDNA 分子特征的变化可能预示着耐药情况的发生^[10]。此外, DIEHL 等^[11]还发现 ctDNA 含量与患者体内肿瘤负荷明显相关, ctDNA 的水平可用于治疗后残留病灶的检测及预测肿瘤的复发^[12-14]。

1.3 循环 RNA 肿瘤细胞释放 DNA、蛋白的同时也释放大量的 RNA 进入血液循环, 并且这些 RNA 分子还可抵抗核糖核酸酶(RNase)的降解。循环 RNA 主要为非编码 RNA 分子, 包括微小 RNA(miRNA)、长链非编码 RNA(lncRNA)、小核仁 RNA(snoRNA)等。其中 miRNA 的研究比较清楚, 常用的 miRNA 检测方法有逆转录-实时荧光定量 PCR、液相 Northern blot 等^[15-16]。

循环 RNA 在肿瘤的诊断、治疗监测、预后中具有较广泛的临床应用前景。一项关于肝细胞癌

(HCC) 患者循环 miRNA 的荟萃分析表明, miR-21 用于诊断 HCC 的敏感性和特异性分别为 86.6%、79.5%, 曲线下面积(AUC)为 0.88, 显示出循环 miRNA 在 HCC 中具有较好的诊断价值。而在转移性乳腺癌中循环 miRNA 的研究表明, 经过紫杉类药物治疗后的患者血清 miR-155 可降低到正常水平^[17], 显示了 miRNA 在治疗监测中的潜能。

近年来, 循环 lncRNA 在肿瘤中的作用同样引起了人们的重视, 胃癌、肺癌、前列腺癌等肿瘤中循环 lncRNA 均异常表达。在胃癌患者中, lncRNA(CUDR, LSINCT-5 和 PTENP1)的表达水平显著低于健康人群^[18]。在前列腺癌患者的尿液中, lncRNA-PCA3 表达上升, 并且表达水平与肿瘤侵袭能力相关, 可以提示肿瘤的进展及预后。

1.4 循环囊泡 循环囊泡是指细胞主动向胞外分泌的大小均一的囊泡样小体, 由多囊泡体与细胞膜融合后向胞外分泌, 包括外泌体和微泡。其中外泌体是由多种活细胞分泌的来源于多囊体的膜被囊泡, 直径 40~100 nm, 具有独特的蛋白质和脂质成分, 微泡则是从细胞膜直接脱落^[19]。

外泌体几乎存在于所有生物体液中, 除了脂质和蛋白质外, 最近还发现外泌体能运载多种特异性蛋白、非编码 RNA 及 DNA 片段, 这些可以随外泌体被相邻或远处的细胞摄取, 在细胞间交换信息起重要作用^[20-21]。目前, 常用的外泌体提取方法有蔗糖重水垫超速离心、试剂盒法等, 但没有一种提取方法能同时保证外泌体的含量、纯度以及生物活性。

外泌体可用于肿瘤的早期检测、诊断及不良预后的评估。MELO 等^[22]发现胰腺导管内腺癌(PDAC)患者血清外泌体的磷脂酰肌醇蛋白聚糖-1(GPC-1)表达量比健康人和乳腺癌患者高, 提示 GPC-1 可用于 PDAC 的诊断。而且, 相比胰腺癌的癌前病变及早期胰腺疾病, PDAC 患者血清外泌体中 GPC-1 强表达。此外, 胰腺癌动物模型显示, 肿瘤体积的大小和血清外泌体中 GPC-1 的含量成正比, 血清外泌体 GPC-1 含量还可用于疾病严重程度及术后复发情况的判断。

2 液体活检在多发性骨髓瘤中的应用

MM 起病徐缓, 早期无明显临床症状, 容易被误诊及漏诊。目前主要根据患者的骨髓浆细胞增多、骨髓活检证实有浆细胞瘤、血 M 蛋白及尿本周蛋白升高等主要标准来明确诊断, 并根据患者有无贫血、骨痛、高钙血症、肾功能不全等临床表现分为症状性 MM 及无症状 MM。临床上常用的检查有骨髓穿刺涂片、免疫固定电泳、游离轻链、荧光原位杂交等, 但骨髓穿刺可对患者造成一定的创伤。此外, MM 患者在治疗过程中, 多数可出现耐药现象而导致原有治疗方案无效, 上述检查无法动态监测疗效, 具有一定的局限性。液体活检因具有非侵入、动态、可重复、风险低等特点, 可协助早期诊断、观察肿瘤进展、监测疗效

(包括复发后治疗)及评估肿瘤转移风险,显示出极好的临床应用价值,近来其在多发性骨髓瘤中也有一定的应用探索。

2.1 协助多发性骨髓瘤的诊断 多发性骨髓瘤的发病机制复杂,目前虽已发现基因突变在其致病机制中发挥重要作用,但仍无法完全解释多发性骨髓瘤的发生发展过程。

越来越多的研究表明,miRNA 在多发性骨髓瘤的发病机制中发挥着重要作用,多发性骨髓瘤患者血液中循环 miRNA 存在质及量的异常。XU 等^[23]通过收集 40 例多发性骨髓瘤患者血液样本,并通过实时荧光定量 PCR 检测不同疾病阶段患者的血清循环 miRNA(miR-29a, miR-155, miR-16, miR-92a)的表达水平,发现与健康对照者相比,初诊患者血清 miR-29a 水平显著升高,差异有统计学意义($P < 0.01$)、miR-155 水平显著降低,差异有统计学意义($P < 0.001$);还发现 miR-29a 和 miR-155 的比例是区分多发性骨髓瘤与健康对照者的有效生物标志物,其诊断骨髓瘤的灵敏度和特异度分别为 80.8% 和 83.3%,而且 miR-29a 表达的变化与骨髓浆细胞和 M 蛋白水平的变化一致。提示这些血清循环 miRNA(miR-29a, miR-155, miR-16)可用于多发性骨髓瘤的诊断。

SHEN 等^[24]同样通过 qPCR 分析了 60 例新诊断未治疗的 MM 患者和 48 例健康对照组血清中 lncRNA PCAT-1 的表达水平,发现 MM 患者血清中 PCAT-1 的表达量明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.0001$),而且其 ROC 曲线下面积为 0.892(95%CI 为 0.833~0.950),并与 β_2 微球蛋白浓度显著相关($r = 0.461, P = 0.0002$),表明 lncRNA PCAT-1 可辅助 MM 的诊断。

此外,CAHELLA 等^[25]研究 MM 患者血清中胞外囊泡(含外泌体)蛋白质的成分及含量,从胞外囊泡中分离到了 583 种蛋白质,发现与单克隆免疫球蛋白病患者及健康对照者相比,从 MM 患者血清胞外囊泡中分离到的 Hsp70 明显增多,还发现肿瘤相关抗原 CD38 在 MM 循环胞外囊泡中过表达,这些将有希望作为多发性骨髓瘤诊断的潜在生物标志物,但仍需进一步研究证实。

2.2 疗效监测 目前,多根据患者的临床表现及临床指标(骨髓瘤细胞、M 蛋白等)来评估骨髓瘤患者治疗后的疗效。在 HUHN 等^[26]的研究中,他们通过测定实施不同治疗方案(Pad、PAD、VCD、自体干细胞移植等)后达到不同疗效的患者的外周血中 CTC 细胞的数量,发现经过治疗后的患者外周血中的 CTC 细胞数均减少,且减少的程度与治疗后的疗效显著相关,提示外周血 CTC 细胞可作为多发性骨髓瘤患者对药物治疗反应性的生物标志物。

虽然多发性骨髓瘤患者的疗效随着新药的研发而得到明显改善,但是多发性骨髓瘤仍然无法治愈并且大部分患者仍会复发,这其中耐药机制的产生发挥

着主要作用。众所周知,遗传异常在 MM 耐药机制中起核心作用,而目前基因突变则主要依赖于骨髓细胞 DNA 检测,但是,单一的骨髓检测并不能完全反映这种多灶性疾病的空间及遗传异质性。MITHRA-PRABHU 等^[27]使用 OnTarget 突变检测平台,分析了 33 个复发/难治性 MM 患者和 15 个新诊断 MM 患者骨髓瘤细胞 DNA 和 ctDNA 中 KRAS、NRAS、BRAF 和 TP53 的突变情况,发现 ctDNA 与骨髓瘤细胞 DNA 的突变具有一致性,因此,可用循环 ctDNA 替代骨髓细胞以用于基因突变的检测。

异常 miRNAs 也被证明参与 MM 的发病及耐药机制。QIN 等^[28]的研究显示,miR-137 可强烈抑制 MM 细胞中 AURKA 和 p-ATM/Chk2 的表达,并增加了 p53 和 p21 的表达。在体外,miR-137 在 MM 细胞系中的过表达可增强其对硼替佐米和表柔比星的敏感性,而且 miR-137 的过表达可以通过影响细胞凋亡和 DNA 损伤途径来降低耐药性。或许在进一步研究的基础上,未来可通过检测外周血中的循环 miRNAs 来监测患者对药物的敏感性。

2.3 预后评估 临床上多采用血红蛋白、M 蛋白、尿轻链、血清钙、清蛋白、 β_2 微球蛋白等指标进行 MM 的预后分期,但这些指标特异性均不高,因此寻找一种与患者预后评估密切相关的标志物显得十分必要。

KUBICZKOVA 等^[29]通过微阵列对血清微小 RNA 进行全面分析研究,发现在意义未明的单克隆免疫球蛋白血症、新诊断和复发的 MM 中,较低水平的循环 miR-744、let-7e 与骨髓瘤患者的总生存期和缓解期相关;低表达 miR-744、let-7e 的患者 1 年死亡率分别为 41.9% 及 34.6%,而高表达组的 1 年死亡率则分别为 3.3% 和 3.9%;而且,低表达 miR-744 和 let-7e 的患者的平均缓解时间约为 11 个月,高表达组的平均缓解时间则为 47 个月;这些数据均表明循环 miR-744 及 let-7e 的表达与多发性骨髓瘤患者的预后有关。

ZHOU 等^[30]研究发现,59 个循环 lncRNA 与 MM 患者的总生存期显著相关;并通过多变量分析这 59 种 lncRNA 与临床特征的相互关系,发现有 4 种 lncRNAs(RP4-803 J11.2、RP1-43E13.2、RP11-553 L6.5、ZFY-AS1)能够独立预测患者的总生存期,并且其中的 lncRNA RP4-803 J11.2 和 lncRNA RP1-43E13.2 已被证明与较短的生存期相关^[31]。再利用基于这 4 种 lncRNA 的风险模型,将患者分为高风险组及低风险组,结果显示,高风险组与低风险组患者生存期差异具有统计学意义($P < 0.05$)。这个基于 4 种循环 lncRNA 的风险模型能可靠预测 MM 的生存预后,表明 lncRNA 可作为 MM 预后的独立生物标志物。还有研究发现,与健康人相比,MM 患者的循环 lncRNA MALAT1 过表达^[32-33],还发现治疗后 MALAT1 降低较多的患者与 MALAT1 降低较少的患者相比,其无进展生存期更长,提示治疗后循环 lncRNA

cRNA 的变化幅度可用于 MM 的预后评估^[33]。

此外, HUH7 等^[26]通过纵向定量分析使用新型药物治疗、自体干细胞移植治疗后 MM 患者的骨髓恶性浆细胞及循环肿瘤细胞, 发现一定阶段 CTC 的数量与骨髓中肿瘤细胞的数量有显著相关性, 并能代替传统的微小残留病灶的检测。这意味着 CTC 也可用于 MM 患者的预后评估, 但仍需进一步研究其与治疗后长期无病生存率(PFS)的关系^[26]。

3 展 望

液体活检具有良好的临床应用前景, 但目前仍未广泛应用于临床中, 尤其是多在发性骨髓瘤的临床检测中。影响液体活检开展仍存在几个最大的影响因素, 如临床数据的积累及共识、检测数据的可靠性以及检测费用, 还需要更多的研究来明确循环 CTC、ctDNA、miRNA、外泌体等与疾病诊断、预后的相关性, 及开发更经济实用、方便快捷的检测技术。随着科技及研究的进展, 液体活检将凭借其自身优势广泛的运用于临床实践中。

参考文献

[1] MCGRANAHAN N, SWANTON C. Clonal heterogeneity and tumor evolution: past, present, and the future[J]. *Cell*, 2017, 168(4): 613-628.

[2] KREBS M G, METCALF R L, CARTER L, et al. Molecular analysis of circulating tumour cells-biology and biomarkers[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2014, 11(3): 129-144.

[3] BIDARD F C, PEETERS D J, FEHM T, et al. Clinical validity of circulating tumour cells in patients with metastatic breast cancer: a pooled analysis of individual patient data[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(4): 406-414.

[4] CURIGLIANO G, BAGNARDI V, VIALE G, et al. Should liver metastases of breast cancer be biopsied to improve treatment choice[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(10): 2227-2233.

[5] AMIR E, MILLER N, GEDDIE W, et al. Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(6): 587-592.

[6] PESTRIN M, BESSI S, PUGLISI F, et al. Final results of a multicenter phase II clinical trial evaluating the activity of single-agent lapatinib in patients with HER2-negative metastatic breast cancer and HER2-positive circulating tumor cells. A proof-of-concept study[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 134(1): 283-289.

[7] ANTONARAKIS E S, LU C, WANG H, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11): 1028-1038.

[8] DOUILLARD J Y, OSTOROS G, COBO M, et al. Gefitinib treatment in EGFR mutated caucasian NSCLC: circulating-free tumor DNA as a surrogate for determination of EGFR status[J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(9): 1345-1353.

[9] KIDESS E, JEFFERY S S. Circulating tumor cells versus

tumor-derived cell-free DNA: rivals or partners in cancer care in the era of single-cell analysis[J]. *Genome Med*, 2013, 5(8): 70.

[10] DIAZ L A, SAUSEN M, FISHER G A, et al. Insights into therapeutic resistance from whole-genome analyses of circulating tumor DNA[J]. *Oncotarget*, 2013, 4(10): 1856-1857.

[11] DIEHL F, SCHMIDT K, CHOTI M A, et al. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics[J]. *Nat Med*, 2008, 14(9): 985-990.

[12] REINERT T, SCHOLER L V, THOMSEN R, et al. Analysis of circulating tumour DNA to monitor disease burden following colorectal cancer surgery[J]. *Gut*, 2016, 65(4): 625-634.

[13] OLSSON E, WINTER C, GEORGE A, et al. Serial monitoring of circulating tumor DNA in patients with primary breast cancer for detection of occult metastatic disease[J]. *EMBO Mol Med*, 2015, 7(8): 1034-1047.

[14] TIE J, WANG Y, TOMASETTI C, et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(346): 346ra92.

[15] WANG X, TONG Y, WANG S. Rapid and accurate detection of plant miRNAs by liquid northern hybridization[J]. *Int J Mol Sci*, 2010, 11(9): 3138-3148.

[16] LI J, LI X, LI Y, et al. Cell-specific detection of miR-375 downregulation for predicting the prognosis of esophageal squamous cell carcinoma by miRNA in situ hybridization[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e53582.

[17] BERTOLI G, CAVA C, CASTIGIONI I. MicroRNAs: New Biomarkers for Diagnosis, Prognosis, Therapy Prediction and Therapeutic Tools for Breast Cancer[J]. *Theranostics*, 2015, 5(10): 1122-1143.

[18] DONG L, QI P, XU M D, et al. Circulating CUDR, LSINCT-5 and PTENP1 long noncoding RNAs in sera distinguish patients with gastric cancer from healthy controls[J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(5): 1128-1135.

[19] KASTELOWITZ N, YIN H. Exosomes and microvesicles: identification and targeting by particle size and lipid chemical probes[J]. *Chembiochem*, 2014, 15(7): 923-928.

[20] MULCAHY L A, PINK R C, CARTER D R. Routes and mechanisms of extracellular vesicle uptake[J]. *J Extracell Vesicles*, 2014, 4: 3.

[21] TIAN T, ZHU Y L, HU F H, et al. Dynamics of exosome internalization and trafficking[J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228(7): 1487-1495.

[22] MELO S A, LUECKE L B, KAHLERT C, et al. Glypican-1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer[J]. *Nature*, 2015, 523(7559): 177-182.

[23] XU Y N, XIAO C R, HUANG Y D, et al. [Circulating Serum MicroRNA as Diagnostic Biomarkers for Multiple Myeloma][J]. *Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi*, 2017, 25(2): 471-475.

[24] SHEN X, ZHANG Y, WU X, et al. Upregulated In-

cRNA-PCAT1 is closely related to clinical diagnosis of multiple myeloma as a predictive biomarker in serum [J]. *Cancer Biomark*, 2017, 18(3):257-263.

[25] CANELLA A, HARSHMAN S W, RADOMSKA H S, et al. The potential diagnostic power of extracellular vesicle analysis for multiple myeloma[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2016, 16(3):277-284.

[26] HUH N S, WEINHOLD N, NICKEL J, et al. Circulating tumor cells as a biomarker for response to therapy in multiple myeloma patients treated within the GMMG-MM5 trial[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52(8):1194-1198.

[27] MITHRAPRABHU S, KHONG T, RAMACHANDRAN M, et al. Circulating tumour DNA analysis demonstrates spatial mutational heterogeneity that coincides with disease relapse in myeloma[J]. *Leukemia*, 2017, 31(8):1695-1705.

[28] QIN Y, ZHANG S, DENG S, et al. Epigenetic silencing of miR-137 induces drug resistance and chromosomal instability by targeting AURKA in multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2017, 31(5):1123-1135.

[29] KUBICZKOVA L, KRYUKOV F, SLABY O, et al. Circulating serum microRNAs as novel diagnostic and prog-

nostic biomarkers for multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance[J]. *Haematologica*, 2014, 99(3):511-518.

[30] ZHOU M, ZHAO H, WANG Z, et al. Identification and validation of potential prognostic lncRNA biomarkers for predicting survival in patients with multiple myeloma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2015, 34(1):102.

[31] SHAUGHNESSY J D, ZHAN F, BURINGTON B E, et al. A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1 [J]. *Blood*, 2007, 109(6):2276-2284.

[32] ZHUANG W, GE X, YANG S, et al. Upregulation of lncRNA MEG3 Promotes Osteogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells From Multiple Myeloma Patients By Targeting BMP4 Transcription[J]. *Stem cells*, 2015, 33(6):1985-1997.

[33] CHO S F, CHANG Y C, CHANG C S, et al. MALAT1 long non-coding RNA is overexpressed in multiple myeloma and may serve as a marker to predict disease progression[J]. *BMC cancer*, 2014, 4(14):809.

(收稿日期:2017-10-22 修回日期:2018-01-02)

• 综 述 •

急性髓系白血病相关循环肿瘤标志物的临床应用*

黄春燕, 查显丰 综述, 温旺荣[△] 审校

(暨南大学附属第一医院临床检验中心, 广东广州 510630)

摘要: 恶性肿瘤严重危害人类生命健康, 为了设计和选择更好的治疗方案, 早期诊断是其治疗中最重要的步骤之一。虽然近年来急性髓系白血病(AML)的诊治方法不断提高, 但其长期无病生存率仍然较低。因此, 探寻更加灵敏、特异的早期生物学标志物, 尽早明确 AML 的诊断和治疗方案, 对提高 AML 患者的长期无病生存率具有重要意义。随着无创检验技术的不断创新, 循环肿瘤标志物成为研究的热点。这些肿瘤标志物的出现为 AML 的早期诊断提供了新靶点, 并为患者的预后和生存带来希望。本文主要对近年来报道的 AML 相关循环肿瘤标志物及其在临床的应用价值进行综述。

关键词: 急性髓系白血病; 循环肿瘤标志物; 长链非编码 RNA; 微小 RNA

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.10.005

中图法分类号: R733.71

文章编号: 1673-4130(2018)10-1173-04

文献标识码: A

急性髓系白血病(AML)是血液系统常见的恶性克隆性疾病, 其最主要的特征是造血干/祖细胞不受控制的增殖, 蓄积于骨髓并抑制正常造血^[1]。随着环境等因素的影响, 其发病率呈逐年上升趋势。虽然联合阿糖胞苷和蒽环类药物治疗使 AML 的完全缓解(CR)率达 70%, 但约 60% 的患者缓解后复发并死亡。研究表明, AML 患者的预后仍然不理想, 5 年无

病生存率仅 20%~40%^[2]。从 2001 年开始主要用形态学、免疫学、细胞遗传学、分子生物学(MICM)来对 AML 进行诊断和分类。虽然 MICM 对 AML 的诊断和预后评估有所贡献, 但其诊断耗时较长且骨髓穿刺是有创的侵入性操作。对 AML 患者, 早期发现和及时干预可以增加其生存概率。因此, 为了制定更有效的预防和治疗方案, 有必要探寻新的 AML 诊断和预

* 基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81400109)。

[△] 通信作者, E-mail: wenwangrong@yeah.net。

本文引用格式: 黄春燕, 查显丰, 温旺荣. 急性髓系白血病相关循环肿瘤标志物的临床应用[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(10):1172-