

肝癌标志物的最新研究进展

陆新程 唐军 *

中国人民解放军联勤保障部队第九四五医院 四川省雅安市 625099

摘要: 肿瘤标志物在肝癌的早期诊断、疗效评估、预后预测以及复发监测中发挥着至关重要的作用。理想的肿瘤标志物应具有高敏感性和特异性,能够反映肿瘤的动态变化,并为治疗决策提供指导。近年来,随着分子生物学技术和液体活检技术的发展,肝癌肿瘤标志物的研究取得了显著进展,从传统的蛋白质标志物到循环核酸、外泌体等多组学标志物,为肝癌的精准医疗提供了新的机遇。多组学标志物的应用不仅实现了肝癌分子分型的精细化,更推动了靶向治疗和免疫治疗的精准选择。

关键词: 肝癌; 肿瘤标志物; 外泌体; 精准医疗

据国际癌症研究机构 2024 发布的癌症统计数据,肝癌是继肺癌和结直肠癌之后的第三大癌症死亡原因,也是第六大最常见的诊断原因。在我国,其发病率居第 4 位,死亡率居第 2 位。尽管对肝癌的发生发展分子机制研究越来越深入,治疗也取得了长足的进步,但大多数患者确诊时已发展到中晚期,大大降低了患者 5 年生存率。因此,亟须寻找有助于早期诊断肝癌的可靠肿瘤标志物。迄今为止,临床上,对肝癌的诊断主要有赖于影像学检查和血清学标志物如甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、肝炎病毒拷贝数等的测定。AFP 诊断肝癌的特异度虽较高,但灵敏度有限,部分肝癌患者甚至 AFP 阴性,因此早期筛查常容易漏诊。近年来,科学家们一直在深入研究、探索,以期发现新的特异度和灵敏度均较高的肿瘤标志物,从而提高肝癌的早期筛查效果,目前为止,已取得了重大突破。本文将综述潜在的肝癌生物标志物的研究进展。

1. 传统血清标志物的改进、联合应用与人工智能的应用

AFP 仍是临床应用最广泛的标志物,AFP 是一种糖蛋白,由胎儿肝细胞和卵黄囊分泌,正常成人血清中含量极低。当肝细胞发生癌变时,AFP 水平会显著升高,因此被广泛应用于肝癌的临床诊断和监测。然而,AFP 在肝癌诊断中存在明显的局限性:其一,敏感性(约 60%)和特异性(80%–90%)不高。甚至,约 30%–40% 的肝癌患者 AFP 水平不升高;其二,在慢性肝炎、肝硬化等良性肝病中,AFP 也可呈轻度升高,导致假阳性结果。因此,在早期肝癌中漏诊率较高。研究人员发现,通过降低 AFP 的 cut-off 值至 10.9 ng/mL,可提升

早期诊断敏感性至 66%。

近年来,人工智能(AI)技术在影像标志物挖掘中扮演着重要角色,其在肝癌影像分析中也展现出了巨大潜力。传统的影像学检查(超声、CT、MRI)依赖医师的主观判断,对小肝癌的检出率有限。而 AI 技术能够挖掘影像中的深层特征,提高早期肝癌的识别能力。例如,动态增强 MRI 结合 AI 分析,显著提高了对小肝癌病灶(直径 $\leq 2\text{cm}$)的识别率;新型 MRI 对比剂(如钆喷酸葡胺)具有延迟强化效果,AI 算法能够更好地区分肝癌病灶与周围肝组织^[8]。

2. 新型基因与蛋白标志物:从机制到临床应用

随着蛋白质组学技术的发展,越来越多的新型蛋白标志物被发掘,为肝癌的早期诊断和预后预测提供了新的工具。

2.1 Anoikis 相关基因(ARGs)分型与 NPY1R/HGF

中南大学团队基于 ARGs 将肝癌分为 C1(高表达 BRMS1/PTK2/CASP8)和 C2(高表达 NTRK2/STAT3/AKT1)亚型,并鉴定出 NPY1R 和 HGF 为新型诊断标志物。NPY1R 在肝癌细胞膜表达升高 3.2 倍,HGF 在癌周基质表达增加 2.8 倍,联合检测 AUC 达 0.8661^[7]。

2.2 GULP1 作为预测性标志物

另一个值得关注的新型标志物是 GULP1,在 HCC 患者中特异性过表达,能将其与其他肝脏疾病区分开来,具有重要的预后和诊断价值。机制研究表明,GULP1 通过调节 β -catenin 信号通路促进肿瘤生长、上皮-间质转化(EMT)和侵袭。研究显示,GULP1 在组织和血清中的水平不仅能用于诊断,还能独立预测 HCC 复发。其预测复发

的准确性可与 15 基因风险评估模型媲美, 且血清 GULP1 联合 AFP 检测显著提升诊断效能。有研究表明, 联合应用 AFP+GULP1, 可将诊断敏感性提升至 85% 以上^[1]。

2.3CD147 与 IL-6 的侵袭转移预测价值

2025 年 8 月发表的一项重磅研究开发了基于血清 CD147 和 IL-6 的原发性肝癌侵袭转移列线图预测模型。CD147 是一种跨膜糖蛋白, 通过激活基质金属蛋白酶(MMPs)促进细胞外基质降解和肿瘤细胞迁移; IL-6 是一种炎症因子, 在肿瘤微环境中驱动血管生成和免疫逃逸。该研究纳入了 170 例接受手术的肝癌患者, 通过多因素 Logistic 回归分析发现, CD147 和 IL-6 是肝癌侵袭转移的独立影响因素。基于这两项指标构建的列线图模型显示出优异的预测性能: 训练组 C-index 达 0.884, 验证组 AUC 为 0.8391。这一模型通过" CD147+IL-6+ 影像特征" 的多维评估, 为肝癌个体化诊疗提供了新工具^[1]。

3. 液体活检技术: 循环核酸与外泌体的突破

液体活检是近年来癌症诊断领域最具突破性的技术之一, 它通过检测血液、尿液等体液中的循环肿瘤成分, 实现无创、动态的肿瘤监测。在肝癌领域, 液体活检技术主要包括循环肿瘤 DNA (ctDNA)、循环肿瘤细胞 (CTCs) 和外泌体检测^[2]。

3.1 循环肿瘤 DNA (ctDNA) 的应用

ctDNA 是肿瘤细胞释放到血液循环中的游离 DNA 片段, 携带了肿瘤的特异性遗传和表观遗传改变。在肝癌中, ctDNA 检测可用于早期诊断、疗效预测和预后评估。研究表明, ctDNA 水平与肿瘤大小、血管侵犯、远处转移和复发呈正相关。在联合治疗中, ctDNA 可预测病理反应和复发, 例如在新辅助治疗研究中, 病理完全缓解或主要病理缓解患者基线突变更少, 新辅助治疗后 ctDNA 阳性患者无复发生存期较短。中山大学团队开发的 ctDNA 甲基化检测技术, 通过 10 个甲基化位点实现 84.8% 敏感性和 93.1% 特异性, 漏诊率低于 20%, 显著优于 AFP。该技术已进入试剂盒开发阶段^{[3][9]}。

3.2 循环 miRNA 的诊断与预后价值

循环 miRNA 是一类稳定的非编码 RNA 分子, 在调节基因表达中发挥重要作用, 可作为肝癌诊断和预后的生物标志物。2025 年 7 月的一项荟萃分析评估了 miR-542-3p 在肝癌中的诊断价值, 汇总分析显示其对 HCC 具有显著的诊断潜

力: 汇总敏感性为 0.79, 特异性为 0.34, 诊断比值比 (DOR) 达 7.2, AUC 值为 0.8066。机制研究表明, miR-542-3p 通过 TGF- β /Smad 和 Wnt/ β -catenin 通路发挥抑癌作用, 其表达水平与肝癌的进展和预后密切相关^[11]。

3.3 循环肿瘤细胞 (CTCs) 与外泌体的临床价值

CTCs 是从原发肿瘤或转移灶脱落进入循环系统的肿瘤细胞, 被视为肿瘤" 种子", 携带丰富信息。研究表明, CTCs 数量与 HCC 疾病分期、转移和 AFP 水平正相关。CTCs 上的 PD-L1 表达水平可作为免疫治疗的临床适用生物标志物, 其动态变化可能预测治疗反应。研究证实, 基线时 PD-L1^{high} CTCs 丰度与 HCC 患者接受抗 PD-1 治疗的良好治疗反应和无进展生存期 (PFS) 显著相关。CTCs 的 PD-L1 表达水平可预测免疫治疗反应, 而外泌体中的 miRNA (如 miR-21、miR-122) 在区分肝癌与肝硬化中 AUC 达 0.93, 具有高稳定性和非侵入性优势^[12]。

4. 代谢组学与免疫微环境标志物

肿瘤免疫微环境在肝癌的发生、发展和治疗响应中扮演着关键角色。近年来, 免疫和炎症相关标志物成为研究热点, 为肝癌的免疫治疗提供了重要的生物标志物。

4.1 ZBED4 与免疫细胞浸润

2025 年 8 月的一项研究揭示了 ZBED4 作为肝癌预后生物标志物和治疗靶点的潜力。ZBED4 是一个与免疫调控相关的基因, 在多种癌症中高表达与不良预后相关。在肝癌中, 高 ZBED4 表达与免疫细胞浸润模式改变相关: ZBED4 高表达的肿瘤组织中具有抗癌效应的免疫细胞 (如 CD8⁺ T 细胞) 浸润减少, 而抑制免疫反应的细胞 (如 Tregs) 增多。这一免疫微环境特征导致高 ZBED4 表达的肝癌患者对免疫检查点阻断治疗的反应降低, 但对化疗和大多数靶向治疗的反应较好^[10]。

4.2 全身炎症标志物的预测价值

全身炎症反应是肿瘤微环境的重要组成部分, 与肝癌的进展和治疗抵抗密切相关。中性粒细胞与淋巴细胞比率 (NLR) 是一个简单易得的系统性炎症指标, 源自常规血常规。2025 年 8 月的一项研究探讨了 NLR 在晚期肝癌免疫治疗中的预测价值, 发现基线 NLR ≥ 4 的患者接受一线免疫联合治疗 (如 "T+A" 方案) 的疗效较差, 中位无进展生存期 (PFS) 更短。NLR 作为一种经济有效的生物标志物, 可帮助识别可能对免疫治疗不获益的人群。类似的, 淋巴细胞 -C 反应

蛋白比率 (LCR) 是另一个炎症相关标志物。2025 年的一项多中心研究发现, LCR 对肝癌患者的术后预后具有预测价值: 低 LCR 与较高的术后并发症风险 (尤其是感染并发症) 以及更差的长期生存 (无复发生存期和总生存期) 相关。LCR 的预测能力在一个独立验证队列中得到了证实, 表明其作为一个稳健的炎症标志物在肝癌预后评估中的价值^[4]。

4.3PD-L1 表达与免疫治疗响应

PD-L1 是免疫检查点蛋白, 在抗原呈递细胞和肿瘤细胞上表达, 与免疫治疗疗效密切相关。然而, PD-L1 表达在肝癌中存在显著异质性, 检测方法和阈值标准缺乏统一规范。在不同临床试验中, PD-L1 的预测价值也不明确: 在 CheckMate 459 试验中, PD-L1 阳性肿瘤对纳武利尤单抗反应更好; 但在 CheckMate 040 试验中, 肿瘤细胞 PD-L1 表达与客观缓解率 (ORR) 无关。目前, PD-L1 表达状态不能作为排除晚期肝癌患者接受抗 PD-L1 抗体治疗的标准, 未来需要前瞻性研究来明确其预测价值^[5]。

这些免疫和炎症相关标志物的研究, 为了解肝癌免疫微环境提供了重要窗口, 为免疫治疗的患者筛选和组合策略制定提供了依据。然而, 这些标志物大多仍处于研究阶段, 需要进一步的标准化和验证才能广泛应用于临床。另外, 随着核磁共振 (NMR) 脂质代谢谱的深入研究, 研究人员通过分析血清脂质代谢物 (如二甲胺、甘油), 可区分肝硬化与肝癌患者, 早期肝癌患者中二甲胺水平显著降低, 提示其作为早期诊断标志物的潜力。

5. 挑战与未来方向: 临床转化与个性化医疗

当前大多数新型标志物仍处于研究阶段, 缺乏标准化的检测方法和解读标准。不同临床试验使用的抗体、检测平台和判读标准不一, 导致结果难以统一。解决这一挑战需要大规模的多中心前瞻性研究来验证标志物的临床价值, 并建立统一的技术标准和质量控制体系。未来肝癌肿瘤标志物的研究将向多个方向发展: 其一, 多组学整合: 结合基因组学、表观遗传学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学数据, 构建全面的肿瘤分子图谱, 为精准医疗提供基础。其二, 动态监测: 从单时间点检测向连续动态监测发展, 通过分析标志物的变化轨迹, 实现早期预警、疗效评估和复发预测。其三、人工智能辅助: 利用 AI 技术挖掘高维数据中的隐藏模式, 建立更准确的预测模型, 辅助临床决策。其四、个体化治疗: 基于肿瘤分子特征和免疫微环境特点, 为患者选择最合适的

治疗方案, 实现真正意义上的个体化医疗。

总之, 肝癌肿瘤标志物的研究取得了显著进展, 从传统的蛋白质标志物到新兴的液体活检技术, 从单一指标到多模态整合, 为肝癌的早期诊断、疗效预测和预后评估提供了丰富工具。新型蛋白标志物 (如 CD147、IL-6) 在预测肝癌侵袭转移方面表现出色; 尿液蛋白质组学为无创预测微血管侵犯提供了新方法; 液体活检技术 (如 ctDNA、miRNA) 实现了肿瘤的无创动态监测; 免疫和炎症相关标志物 (如 ZBED4、NLR) 为免疫治疗提供了预测依据。然而, 这些标志物在临床应用中仍面临标准化、验证和成本效益等挑战。未来研究需要聚焦于多中心前瞻性验证、检测方法标准化、成本效益优化和多组学数据整合。随着这些挑战的逐步解决, 肝癌肿瘤标志物将在精准医疗中发挥越来越重要的作用, 最终改善肝癌患者的预后和生活质量。未来的肝癌诊断模式将是多模态整合的, 结合影像学、血清标志物、液体活检和人工智能分析, 实现早期发现、准确分型、精准治疗和动态监测的全流程管理。这一转变将有力推动肝癌诊疗从经验医学向精准医学的飞跃, 为攻克这一难题疾病带来新的希望^[6]。

参考文献:

- [1] Wei Zhang, Di Wu, et al. Development and evaluation of a nomogram prediction model for invasion and metastasis in primary liver cancer based on serum CD147 and IL-6 [J]. *Frontiers in Oncology*, 2025, 15: 1524765.
- [2] Chivu-Economescu M, Necula L, Matei L, et al. Clinical applications of liquid biopsy in gastric cancer [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8:749250.
- [3] Piva VM, De Grandis MC, Zuin IS, et al. ctDNA as promising tool for the assessment of minimal residual disease (MRD) and the need of an adjuvant treatment in gastroesophageal adenocarcinoma [J]. *Updates Surg*, 2023, 75(2):305–312.
- [4] Felismino, T., Martins, L., Barroso, M. et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) as a Predictive Biomarker in Advanced Hepatocellular Carcinoma Treated with First-Line Immunotherapy. *J Gastrointest Canc* 56, 175 (2025).
- [5] Zhang T Q, Geng Z J, Zuo M X, et al. Camrelizumab (a PD-1 inhibitor) plus apatinib (an VEGFR-2 inhibitor) and hepatic artery infusion chemotherapy for hepatocellular carcinoma

in Barcelona Clinic Liver Cancer stage C (TRIPLET): a phase II study[J]. *Signal transduction and targeted therapy*, 2023, 8(1): 413.

[6] Kudo M, Ren Z, Guo Y, et al. Transarterial chemoembolisation combined with lenvatinib plus pembrolizumab versus dual placebo for unresectable, non-metastatic hepatocellular carcinoma (LEAP-012): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study[J]. *The Lancet*, 2025, 405(10474): 203–215.

[7] Zhu, Yajing; Zhang, et al. Pan Gene expression profile of anoikis reveals new subtypes of liver cancer and discovery of therapeutic targets and biomarkers. *Scientific Reports*, 2025, Vol 15, Issue 1, p1.

[8] Zhen SH, Cheng M, Tao YB, et al. Deep learning for accurate diagnosis of liver tumor based on magnetic resonance imaging and clinical data [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 680.

[9]Circulating tumour DNA methylation markers for diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma[J].*Nature Materials*,

2017, 16(11):1155.

[10]Ding J, Zou X, et al. ZBED4: A Prognostic Biomarker and Therapeutic Target in Hepatocellular Carcinoma. *J Hepatocell Carcinoma*. 2025;12:1873–1892.

[11] Ranjith Balakrishnan, Rajasekaran, et al. Subbarayan,Circulating miR-542-3p as a Prognostic Marker forHepatocellular Carcinoma: A Systematic Review andMeta-Analysis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 29, no. 14 (2025): e70748.

[12]Guo, X., Zhao, Z., Zhu, L. et al. The evolving landscape of biomarkers for systemic therapy in advanced hepatocellular carcinoma. *Biomark Res* 13, 60 (2025).

作者简介: 陆新程, 1990 年 10 月, 男, 汉族, 四川省巴中市人, 本科, 检验技师, 工作领域: 医学检验。

通讯作者: 唐军, 1982 年 4 月, 男, 汉族, 四川省广元市人, 本科, 主管技师, 工作领域: 医学检验。邮箱: 28120698@qq.com