

# 异常糖链糖蛋白在早期肺癌筛查中的研究进展

祝悦 朱文华 陈丽英 翁晨梦 方力争

目前恶性肿瘤已成为威胁人类生命健康的主要疾病。据2019年统计,我国肺癌每年发病率为26.9%,且呈逐年上升的趋势,已成为恶性肿瘤死亡的首要原因<sup>[1]</sup>。在肺癌中80%以上为非小细胞肺癌,包括腺癌、鳞癌、大细胞肺癌等<sup>[2]</sup>。由于肺癌早期基本没有临床表现,症状出现时往往已经为肿瘤中晚期,治疗效果及预后不佳,肺癌早期诊断与治疗对改善预后及延长患者生存时间至关重要。近年来研究已证实异常糖链糖蛋白(tumor abnormal protein, TAP)与恶性肿瘤发生与发展有密切关系<sup>[3,4]</sup>。糖链结构或糖基转移酶活性反映了一系列分子水平的变化,较蛋白质改变能更早提示肺癌的发生发展状态,可根据糖链改变情况评估细胞恶变状态,对早期肺癌的筛查有着重要的临床应用价值。

## 1 TAP结构及其与肿瘤的关系

目前,糖生物学作为生命科学的一大研究热点。在蛋白质翻译后加工的过程中,糖基化修饰是最为常见且重要的一种,真核生物体内超过一半的蛋白质被认为存在糖基化修饰<sup>[5]</sup>。

TAP即正常细胞恶变时蛋白质翻译后加工过程中的修饰异常,导致糖蛋白中的糖链结构或糖基转移酶活性改变形成的糖蛋白。异常糖基化的蛋白与恶性肿瘤的发生、进展、转移及预后存在非常密切关系。O-连接和N-连接聚糖和其他种类的聚糖已经在特定类型的癌症中被发现,如肺癌、肝癌、乳腺癌、结肠癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌等。因此,

糖基化是细胞变异的分子行为学指标,是形成明显的肿瘤组织前发生细胞生物分子变化。糖链结构异常的糖蛋白,从细胞膜表面脱落到血液中,可作为肿瘤早期发现和风险评估的重要标志物。

## 2 TAP与肺部恶性肿瘤发生的相关性

TAP与恶性肿瘤的发生、进展、转移及预后存在非常密切关系。糖基化修饰酶类(糖基转移酶、糖苷酶)中酶失活或激活,将引起细胞表面糖类结构发生相应的变化,影响细胞分化、细胞免疫、细胞黏附、信号传导、蛋白翻译调控及降解等诸多生物过程<sup>[6]</sup>。肺部肿瘤细胞表面糖蛋白的改变主要包括分支型N-糖链的增加、岩藻糖基化、唾液酸糖基化的增加、短缩型O-糖链的改变、神经节苷脂变化等<sup>[7]</sup>。一方面,糖蛋白异常糖基化使得肿瘤具有正常细胞没有的恶变、迁移、侵袭能力;另一方面,肿瘤表面糖类变化、糖蛋白和糖脂的过表达,也成为肿瘤细胞存在的重要标志物,促使采用分子生物学手段进行肿瘤早期筛查成为了现实。因此,TAP是细胞变异的分子行为学指标,是在出现肿瘤组织以前、发生细胞水平的蛋白分子变化。从细胞膜表面脱落到血液中的糖链结构异常的糖蛋白可作为肺部肿瘤早期发现和风险评估的重要检测工具。

## 3 TAP与肺癌发生的研究进展

基于肿瘤细胞与TAP的密切相关性,以糖蛋白为识别位点来辅助诊断肿瘤,特异性识别、检测TAP已成为目前研究的热点。

3.1 特异性凝集素检测是TAP测定的主要方法 肿瘤细胞在其新陈代谢过程中产生的异常蛋白和钙-组蛋白复合物,向血液排放,这些糖链结构异常的糖蛋白会存在于外周血中。凝集素通过专一识别某一特定结构的单糖或寡糖中的特定糖基序列并与之结合,成为特异性测定TAP主要方法。

凝集素已被广泛用于研究聚糖和聚糖蛋白,由

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2023.001.019

基金项目:浙江省医药卫生科技计划省部共建项目(WKJ-ZJ-1825);浙江省医药卫生健康科技基金项目(2021ZH024)

作者单位:310016 浙江杭州,浙江大学医学院附属邵逸夫医院全科医学科

通讯作者:方力争,Email:lizheng.f@zju.edu.cn

于其易于生产、相对稳定和成本较低,已被用于研究肿瘤细胞相关的糖链和糖链蛋白<sup>[8]</sup>。例如,当糖胺聚糖在癌细胞中特异性地大量生成时,可被曼陀罗凝集素捕获<sup>[9]</sup>。此外,利用花生凝集素检测结肠癌细胞,在结肠癌的小鼠模型中得到验证<sup>[10]</sup>。You等<sup>[11]</sup>发现蓖麻凝集素-I不会与正常血管结合,但能与肿瘤侵犯的血管强烈结合。刀豆凝集素可与肿瘤细胞在膜上过度表达的甘露糖分子结合,可抑制癌细胞的生存,甚至可用于癌症治疗<sup>[12,13]</sup>。

3.2 TAP相关凝集素在肺癌早期筛查中的作用为探究TAP在肺癌早期筛查中的重要意义,多项研究利用特异性凝集素在检测早期肺癌中的TAP水平,进行灵敏度与特异度评价。与肺部肿瘤相关的凝集素主要是榭寄生凝集素、麦胚凝集素及荆豆凝集素。榭寄生凝集素已被用来检测159例肺癌患者血清中的异常糖蛋白,约70%的样本表现出中度到强度榭寄生凝集素结合能力,这种结合在腺癌和细支气管肺泡癌中表现得更为显著<sup>[14]</sup>。麦胚凝集素能特异性结合脂褐素等5种TAP,证实TAP在不同分期肺癌的患者血清中有不同程度地表达<sup>[15]</sup>。此外,荆豆凝集素等已被成功用于检测转移性肺腺癌肿瘤组织中特异性糖蛋白的组织化学研究<sup>[16]</sup>。Jin等<sup>[17]</sup>利用2种凝集素筛选出的候选糖蛋白,筛选I期(IA+IB)非小细胞肺癌患者的灵敏度为94.1%,特异度为86.2%,曲线下面积达0.908。TAP水平升高与肺癌的发生和进展有明显的相关性,而且使用特异性凝集素来检测肺癌中TAP的方案具有重要价值。

3.3 TAP在肺癌早期筛查中的新进展 越来越多的研究关注肺癌患者血清中TAP水平。在Narayanasamy等<sup>[18]</sup>的研究中,通过检测肺鳞状细胞癌患者血清岩藻糖化的C9蛋白水平,筛查鳞状细胞癌的灵敏度为53%,特异度达到89%。Ahn等<sup>[19]</sup>对肺腺癌患者血清特定靶糖蛋白异常糖基化的定量差异进行检测,表明异常糖基化蛋白 $\alpha$ -1-酸性糖蛋白和铜蓝蛋白是筛查肺腺癌的肿瘤标志物之一。

血清TAP的过度表达与肺癌发生发展相关,且预示较差的预后<sup>[20]</sup>。Tong等<sup>[21]</sup>发现TAP检测与其他生物标志物相结合,可以提高肺癌诊断时的特异性、阳性似然比和阳性预测值。姚梦醒等<sup>[22]</sup>对229例肺癌患者和125例肺良性病变患者进行血清TAP、肺癌三项(血清细胞角蛋白19片段、癌胚抗原、神经元特异性烯醇化酶)水平检测,表明血清TAP异常对鳞癌、腺癌、小细胞肺癌诊断的阳性率分

别为83.0%、84.9%、87.5%,TAP与肺癌三项联合检测对肺癌诊断的灵敏度为94.3%,与单独检测比较存在显著提升。郭娜等<sup>[23]</sup>也发现血清细胞角蛋白19片段、癌胚抗原、神经元特异性烯醇化酶和TAP四项指标对于老年肺癌的联合诊断有很高的临床价值。由此可见,TAP单独或联合检测在肺部恶性肿瘤患者的早期诊断中有较好的灵敏度与特异度,对早期肺癌的评估有具有重要的意义。

#### 4 结语

TAP在肺癌的发生发展过程中起着重要的作用,反映了细胞一系列分子水平的变化,将更早提示肺癌发生发展的状态,因此可应用于肺癌的早期筛查和辅助诊断。异常糖基化结构与肺癌的相关性成为目前研究的热点,这些异常的糖链糖蛋白及糖基转移酶等有望作为新型血清标志物实现临床转化应用。通过凝集素检测血清中TAP进行肿瘤的早期筛查,优势在于灵敏度高,操作简单,检查周期短,价格相对低廉,创伤小,基本没有侵入性,将成为非常理想的筛查手段。同时联合其他肺部肿瘤标记物的检测将在肺癌的早期诊断、动态监测、预后评估中具有重要应用前景。但对于TAP在临床早期肺癌诊断中的血清学标准和应用价值,还需更多的研究加以探索与评估。

#### 参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30.
- 2 刘丽燕, 陈晓丹, 杨明夏, 等. 外周血异常糖链糖蛋白检测对非小细胞肺癌患者治疗监测的意义[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(1): 103-105.
- 3 Nakamura H, Nishimura T. History, molecular features, and clinical importance of conventional serum biomarkers in lung cancer[J]. Surg Today, 2017, 47(9): 1037-1059.
- 4 Sun C, Deng F, Meng L, et al. Correlation between TAP detection and common digestive tract precancerous lesions[J]. Oncol Lett, 2018, 15(2): 1616-1620.
- 5 Wang B, Wang S, Lang S, et al. Image risk assessment of the thyroid cancer model based on discriminant analysis and the value of tap and CEA combined detection[J]. J Healthc Eng, 2021, 2021: 8836288.
- 6 Meany DL, Chan DW. Aberrant glycosylation associated with enzymes as cancer biomarkers[J]. Clin Proteomics, 2011, 8(1): 7.
- 7 Schauer R. Sialic acids as regulators of molecular and

- cellular interactions[J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2009, 19(5):507-514.
- 8 Silsirivanit A. Glycosylation markers in cancer[J]. *Adv Clin Chem*, 2019, 89:189-213.
- 9 Mitsui Y, Yamada K, Hara S, et al. Comparative studies on glycoproteins expressing polyactosamine-type N-glycans in cancer cells[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2012, 70:718-726.
- 10 Kumagai H, Yamada K, Nakai K, et al. Tumor recognition of peanut agglutinin - immobilized fluorescent nanospheres in biopsied human tissues[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2019, 136:29-37.
- 11 You WK, Kasman I, Hu-Lowe DD, et al. Ricinus communis agglutinin I leads to rapid down-regulation of VEGFR-2 and endothelial cell apoptosis in tumor blood vessels[J]. *Am J Pathol*, 2010, 176(4):1927-1940.
- 12 Li WW, Yu JY, Xu HL, et al. Concanavalin A: A potential anti-neoplastic agent targeting apoptosis, autophagy and anti-angiogenesis for cancer therapeutics[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 414(2):282-286.
- 13 Vaghasiya K, Ray E, Singh R, et al. Efficient, enzyme responsive and tumor receptor targeting gelatin nanoparticles decorated with concanavalin-A for site-specific and controlled drug delivery for cancer therapy[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 123:112027.
- 14 Fritz P, Seizer-Schmidt R, Mürdter TE, et al. Ligands for *Viscum album* agglutinin and galectin-1 in human lung cancer: Is there any prognostic relevance?[J]. *Acta Histochem*, 1999, 101(3):239-253.
- 15 Hongsachart P, Huang-Liu R, Sinchaikul S, et al. Glycoproteomic analysis of WGA-bound glycoprotein biomarkers in sera from patients with lung adenocarcinoma[J]. *Electrophoresis*, 2009, 30(7):1206-1220.
- 16 Thöm I, Schult-Kronefeld O, Burkholder I, et al. Lectin histochemistry of metastatic adenocarcinomas of the lung[J]. *Lung Cancer*, 2007, 56(3):391-397.
- 17 Jin Y, Wang J, Ye X, et al. Identification of GlcNAcylated alpha-1-antichymotrypsin as an early biomarker in human non-small-cell lung cancer by quantitative proteomic analysis with two lectins[J]. *Br J Cancer*, 2016, 114(5):532-544.
- 18 Narayanasamy A, Ahn JM, Sung HJ, et al. Fucosylated glycoproteomic approach to identify a complement component 9 associated with squamous cell lung cancer (SQLC)[J]. *J Proteomics*, 2011, 74(12):2948-2958.
- 19 Ahn YH, Ji ES, Oh NR, et al. Differential proteomic approach for identification and verification of aberrantly glycosylated proteins in adenocarcinoma lung cancer (ADLC) plasmas by lectin-capturing and targeted mass spectrometry[J]. *J Proteomics*, 2014, 106:221-229.
- 20 Cheng Y, Chen Y, Zang G, et al. Increased expression of TAP is predictive of poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12:1941-1946.
- 21 Tong H, Dan B, Dai H, et al. Clinical application of serum tumor abnormal protein combined with tumor markers in lung cancer patients[J]. *Future Oncol*, 2022, 18(11):1357-1369.
- 22 姚梦醒, 赵卉, 陆友金. TAP及联合肺癌三项肿瘤标记物检测对肺癌的诊断价值[J]. *临床肺科杂志*, 2017, 22(6):988-991.
- 23 郭娜, 周小果. 肺癌三项肿瘤标记物联合肿瘤异常蛋白诊断老年肺癌[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(6):1338-1340.

(收稿日期 2022-10-14)

(本文编辑 高金莲)