

肿瘤标志物的生物学特性、检测技术及临床应用研究 进展

张凯博

(亚洲商业研究院, 中国香港 999077)

摘要: 肿瘤生物学标志物是恶性肿瘤发生发展进程中, 由异常增殖的肿瘤细胞直接合成分泌, 或机体对肿瘤生物学行为产生应答反应而释放的一类特征性生物活性物质。该类物质在肿瘤筛查、疗效评估及预后判断等关键临床环节中具有不可替代的应用价值。本文系统阐述肿瘤标志物的生物学特性、分类体系及检测技术的最新进展, 重点解析其在肿瘤早期筛查中的效能边界与临床应用瓶颈, 并对多模态检测技术的整合应用前景进行趋势分析, 为精准诊疗实践提供理论参考。

关键词: 肿瘤标志物; 生物学特性; 分类体系; 检测技术; 早期筛查; 多模态整合; 精准诊疗

一、引言

肿瘤是全球范围内严重威胁人类生命健康的重大疾病, 其发病率与死亡率近数十年呈持续攀升态势, 给社会医疗体系及患者家庭带来沉重负担。大量临床数据证实, 肿瘤的早期诊断与规范化治疗是提升患者5年生存率、改善预后质量的核心环节。在肿瘤诊疗体系中, 肿瘤标志物凭借获取便捷、检测高效的技术优势, 成为衔接基础研究与临床应用的关键桥梁, 为肿瘤的早期识别、治疗方案优化、疗效动态监测及预后评估提供重要生物学依据。

近年来, 随着分子生物学、免疫学及生物工程技术的迅猛发展, 肿瘤标志物研究领域得以不断拓展, 从传统蛋白类标志物延伸至基因标志物、微小RNA(miRNA)等新型标志物, 检测技术亦实现从定性到定量、从单一检测到多模态整合的跨越式发展。然而, 当前肿瘤标志物临床应用仍面临诸多瓶颈, 如早期诊断灵敏度不足、特异性欠佳、部分标志物临床效能有限等问题。基于此, 本文系统梳理肿瘤标志物的生物学本质、分类体系及检测技术进展, 深入剖析其临床应用价值与局限, 展望未来发展趋势, 为推动肿瘤标志物在精准医学领域的规范化应用提供参考。

二、肿瘤标志物的定义与分类

2.1 定义

肿瘤标志物是指在肿瘤发生、发展的病理生理进程中, 由肿瘤细胞异常增殖、分化直接合成、分泌或释放, 或机体免疫系统对肿瘤生物学行为产生应答反应而生成的一类具有特征性的生物活性分子。该类分子可存在于肿瘤细胞内、细胞表面, 或分泌至血液、体液、组织液等外周循环系统, 通过特定检测技术可实现定性或定量分析, 进而为肿瘤的存在状态、发展阶段及生物学特性提供特异性指示信号。

2.2 分类

依据肿瘤标志物的产生机制、来源及生物学特性, 可将其划分为多个类别。其中, 基于

作者简介: 张凯博(2003-), 男, 助理工程师。

产生机制差异的分类方式最为核心，主要分为内源性分泌型和宿主反应型两大类，在此基础上可进一步细化为以下主要类型：

（1）肿瘤抗原类标志物：作为临床应用最为广泛的类别，其本质多为肿瘤细胞异常表达的糖蛋白或蛋白质。该类抗原通常在胚胎发育阶段呈高表达状态，成年后正常组织中表达量极低或处于沉默状态，肿瘤发生时则重新激活并大量表达。例如，甲胎蛋白（AFP）是原发性肝癌诊断的经典标志物，肝癌患者血清检出率达 60%~70%，与异常凝血酶原（PIVKA-II）联合检测可进一步提升诊断效能；癌胚抗原（CEA）作为广谱肿瘤抗原，在结直肠癌、胃癌、肺癌等多种消化道及呼吸道肿瘤中均呈升高趋势，是结直肠癌术后随访监测的核心指标，其动态变化可及时提示复发风险。

（2）酶类标志物：主要为肿瘤细胞代谢过程中异常激活或分泌的特异性酶类，其活性或表达量与肿瘤增殖活性存在密切关联。前列腺特异性抗原（PSA）是前列腺癌筛查的核心酶类标志物，血清水平升高对前列腺癌诊断具有较高提示价值，但特异性易受前列腺增生、前列腺炎等良性疾病影响，临床常结合游离 PSA（fPSA）/总 PSA 比值以提升诊断特异性；碱性磷酸酶（ALP）在骨转移癌患者中呈显著升高，尤其在乳腺癌、肺癌骨转移监测中具有重要辅助价值，与骨显像联合应用可提高转移诊断准确率。

（3）激素类标志物：多由神经内分泌肿瘤或具有内分泌功能的肿瘤细胞分泌，其水平异常升高可直接反映肿瘤病理类型及功能状态。人绒毛膜促性腺激素（HCG）是绒毛膜癌、葡萄胎等生殖细胞肿瘤的特异性标志物，其水平与肿瘤负荷呈正相关，治疗过程中动态监测可直接评估疗效；降钙素（CT）是甲状腺髓样癌的特征性标志物，不仅可用于早期诊断，其术前水平还可预测肿瘤侵袭范围，为手术方案制定提供参考依据。

（4）基因类标志物：随着基因组学技术的发展，基因水平异常已成为肿瘤标志物的重要组成部分，主要包括基因突变、基因甲基化、基因表达异常等类型。BRCA1/2 基因突变与乳腺癌、卵巢癌的遗传易感性密切相关，携带该突变的人群患病风险显著升高，是肿瘤遗传筛查的核心指标；循环肿瘤 DNA（ctDNA）甲基化异常在肺癌、肝癌等多种肿瘤中被检出，其中肺癌相关甲基化位点检测已实现临床转化，早期检出率显著优于传统标志物。

（5）宿主反应型标志物：该类标志物并非由肿瘤细胞直接产生，而是机体在肿瘤刺激下，免疫系统或组织细胞产生应答反应所生成的物质。细胞角蛋白片段 CYFRA21-1 是上皮细胞凋亡后释放的细胞碎片，在非小细胞肺癌患者血清中水平升高，尤其在鳞癌中检出率较高，与癌胚抗原（CEA）联合检测可提高早期诊断准确率；C 反应蛋白（CRP）作为炎症因子，在肿瘤患者中常伴随升高，其水平与肿瘤侵袭转移能力及预后密切相关，可作为肿瘤综合评估的辅助指标。

三、肿瘤标志物的检测方法

肿瘤标志物的检测效能直接取决于检测技术的灵敏度与特异性。随着生物技术的革新，检测方法从传统免疫学方法逐步向分子生物学、质谱分析等多技术融合方向发展，以下为目前临床及科研领域中主流的检测技术类别：

（1）免疫学检测方法：作为临床应用最为广泛的检测技术，其核心原理是利用抗原-抗体特异性结合反应实现标志物的定量或定性分析，具有操作简便、成本可控、适用于批量检测的优势。酶联免疫吸附试验（ELISA）是早期常用的免疫学方法，通过酶催化底物显色实现定量分析，广泛应用于 AFP、CEA 等常规标志物检测，但灵敏度相对有限（通常为 ng/mL 级别）；化学发光免疫分析（CLIA）是目前临床主流技术，通过化学发光反应放大检测信号，灵敏度提升至 pg/mL 级别，显著提高早期肿瘤标志物检出率，同时具备检测速度快、重复性好的特点，已广泛应用于 PSA、CA125、CA19-9 等多种标志物的临床检测。

(2) 分子生物学检测方法：针对基因类标志物的专项检测技术，能够从分子层面揭示肿瘤基因突变、甲基化及表达异常，为肿瘤早期诊断和个体化治疗提供精准依据。聚合酶链反应（PCR）技术是分子生物学检测的基础，通过核酸扩增实现目标基因的富集检测，其中实时荧光定量 PCR（qPCR）可实现基因表达水平的定量分析；数字 PCR（dPCR）技术通过将核酸样本稀释至单分子级别进行扩增，实现靶标分子的绝对定量，显著提高低丰度基因标志物（如 ctDNA）的检测灵敏度，在肿瘤微小残留病灶（MRD）监测中已实现临床应用；基因芯片技术可同时检测多个基因位点的突变或表达情况，适用于多基因联合检测，为肿瘤分型及预后评估提供全景式信息。

(3) 质谱分析技术：具备高分辨率、高灵敏度的检测技术，通过分析物质分子量、氨基酸序列等特征实现标志物的精准鉴定，尤其适用于新型标志物的发现与验证。基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱（MALDI-TOF-MS）可快速分析蛋白质、多肽等生物大分子的分子量，在肿瘤蛋白质组学研究中广泛应用，已成功发现多个潜在新型蛋白标志物；液相色谱-串联质谱（LC-MS/MS）技术结合色谱的分离能力与质谱的检测特异性，可实现复杂基质中低丰度标志物的精准定量，在激素类标志物（如 HCG、雌激素）检测中表现出优异特异性，有效降低良性疾病导致的假阳性率，弥补免疫学检测的不足。

(4) 液体活检技术：近年来快速发展的无创检测技术，通过检测血液、唾液、尿液等外周体液中的肿瘤标志物（如循环肿瘤细胞 CTCs、ctDNA、外泌体等），实现肿瘤的无创诊断与实时监测，规避传统组织活检的有创性和取样局限性。外泌体分离技术的突破是液体活检发展的关键，外泌体作为细胞分泌的囊泡，携带肿瘤细胞来源的蛋白质、miRNA 等生物分子，通过超速离心、免疫捕获等方法分离后，结合 qPCR、质谱等技术分析其内容物，在乳腺癌、肺癌早期诊断中已展现良好应用前景；CTCs 检测技术通过捕获外周血中的肿瘤细胞并分析其分子特征，可用于肿瘤转移监测及治疗方案优化，其中循环肿瘤细胞计数已成为乳腺癌转移评估的重要指标。

四、肿瘤标志物在临床中的应用

肿瘤标志物凭借其便捷性和有效性，已深度融入肿瘤诊疗全流程，在早期诊断、治疗监测、预后评估等关键环节发挥不可替代的作用，其临床应用模式也从单一标志物检测逐步向多指标联合检测转变，显著提升临床应用效能。

4.1. 肿瘤的早期诊断

早期诊断是降低肿瘤死亡率的核心手段，肿瘤标志物为肿瘤早期筛查提供重要工具。在肝癌筛查中，AFP 与异常凝血酶原（PIVKA-II）联合检测策略显著提升诊断效能，将特异性从单一 AFP 检测的 70% 左右提升至 85% 以上，有效降低良性肝病导致的假阳性率，已成为肝癌高危人群筛查的标准方案；在前列腺癌筛查中，PSA 联合游离 PSA（fPSA）比值分析可提高诊断特异性，减少不必要的穿刺活检，尤其适用于 PSA 灰区（4~10ng/mL）人群；在肺癌筛查中，CYFRA21-1 与癌抗原 125（CA125）、神经元特异性烯醇化酶（NSE）等指标的联合检测，可将早期非小细胞肺癌检出率提升 15%~20%。

需注意的是，单一肿瘤标志物的早期诊断效能存在明显局限，如约 35% 的 I 期非小细胞肺癌患者 CYFRA21-1 水平未出现异常升高，AFP 在早期肝癌中的检出率仅约 60%，且在慢性肝炎、肝硬化等良性疾病中假阳性率可达 22%。因此，临床常规采用“标志物联合检测+影像学检查”的协同模式，如肺癌筛查中采用“CYFRA21-1+CEA+低剂量螺旋 CT”组合，显著提升早期诊断准确率。

4.2. 治疗监测与疗效评估

肿瘤治疗过程中,肿瘤标志物的动态变化可实时反映治疗效果,为治疗方案调整提供关键依据。在结直肠癌患者中,术后动态监测CEA水平是评估疗效和复发的核心指标,治疗后CEA水平持续下降至正常范围提示治疗有效,若治疗过程中CEA水平较基线升高超过25%或降至正常后再次升高,往往提示肿瘤残留或复发,需及时行影像学检查明确病情;在乳腺癌治疗中,HER-2蛋白表达水平既是诊断指标,也是靶向治疗药物选择的核心依据,HER-2阳性患者接受曲妥珠单抗等靶向治疗后,HER-2表达水平转阴提示治疗应答良好;在淋巴瘤治疗中,乳酸脱氢酶(LDH)、β2-微球蛋白水平与治疗效果及病情进展密切相关,治疗前LDH升高的患者复发风险显著增加,需采用更强化的治疗方案。

4.3. 预后评估与风险分层

肿瘤标志物的水平及分子特征与肿瘤恶性程度、侵袭能力及预后密切相关,可用于患者预后评估和风险分层,为个体化治疗方案制定提供指导。在卵巢癌患者中,CA125基线水平是重要预后指标,治疗前CA125>35U/mL且伴腹水的患者,往往提示肿瘤负荷大、分期较晚,5年生存率较CA125正常患者降低30%以上;在胰腺癌患者中,CA19-9水平与肿瘤进展程度呈显著正相关,CA19-9>1000U/mL的患者复发风险是低水平患者的2.5倍,生存期显著缩短;在急性髓系白血病患者中,FLT3基因突变作为重要基因标志物,携带该突变的患者完全缓解率降低,复发风险升高,需采用更强化的诱导化疗方案。此外,多标志物联合构建的预后模型可进一步提高评估准确性,如结合CEA、CA19-9及淋巴结转移状态构建的结直肠癌预后模型,可精准预测患者5年生存率。

五、肿瘤标志物的局限性

尽管肿瘤标志物临床应用价值显著,但受肿瘤异质性、检测技术瓶颈及机体生理病理状态等因素影响,其应用仍存在诸多局限性,主要体现在以下方面:

(1) 特异性不足:部分肿瘤标志物并非肿瘤特异性表达,在良性疾病或生理状态下也可能升高,导致假阳性结果,增加患者心理负担及不必要的检查。例如,AFP在慢性乙型肝炎、肝硬化患者中可不同程度升高,假阳性率达22%;CEA在吸烟人群、肠道炎症患者中可能轻度升高;PSA在前列腺增生、前列腺炎患者中升高,导致部分良性疾病患者过度诊断和治疗。

(2) 肿瘤异质性影响:同一肿瘤类型不同患者、同一患者不同病灶或同一病灶不同发展阶段,标志物表达水平和种类可能存在显著差异,导致检测结果不稳定。例如,乳腺癌患者中,HER-2表达状态存在个体差异,约15%~20%为HER-2阳性,其余为阴性,且治疗过程中可能出现HER-2表达状态转化;结直肠癌患者中,约60%患者CEA升高,而20%患者以CA19-9升高为主,单一标志物检测难以覆盖所有患者。

(3) 缺乏器官特异性:部分广谱肿瘤标志物可在多种肿瘤中升高,难以通过标志物检测准确定位肿瘤来源。例如,CEA在结直肠癌、胃癌、肺癌、乳腺癌等多种肿瘤中均呈升高趋势,仅通过CEA升高无法明确肿瘤原发部位;CA125除卵巢癌外,在子宫内膜癌、胰腺癌、肺癌等肿瘤中也可能升高,影响肿瘤定位诊断。

六、未来发展方向

随着精准医学理念的深入及多学科技术的交叉融合,肿瘤标志物研究正朝着“高灵敏度、高特异性、多维度整合”方向发展,未来将在新型标志物发现、检测技术革新及临床应用模式优化等方面实现突破:

(1) 新型标志物挖掘:基于多组学技术(基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学)的整合分析,实现新型标志物的高通量筛选与验证。例如,ctDNA甲基化检测技术通过

分析外周血肿瘤来源 DNA 的甲基化位点, 已使肺癌早期检出率提升至 68%, 显著高于传统标志物; 外泌体 miRNA 谱分析技术通过检测外泌体中 miRNA 的表达模式, 对乳腺癌微转移的预测准确率达 82%, 为转移监测提供新手段; 代谢组学研究发现, 肿瘤细胞代谢产物(如乳酸、酮体衍生物)在患者血清中存在特征性改变, 部分已进入临床验证阶段。

(2) 检测技术创新升级: 一方面, 现有检测技术灵敏度持续提升, 如数字 PCR 技术优化已实现单分子级别基因检测, 为肿瘤微小残留病灶监测提供可能, 目前已应用于急性白血病、肺癌等肿瘤的 MRD 评估; 另一方面, 多模态检测技术整合成为趋势, 如免疫学检测与质谱分析结合, 可同步检测蛋白标志物和小分子代谢物; 液体活检技术与人工智能算法融合, 通过分析 CTCs、ctDNA、外泌体等多维度数据, 提高诊断准确性。此外, 便携式检测设备研发实现肿瘤标志物即时检测(POCT), 目前已推出 PSA、CEA 等标志物的 POCT 检测试剂, 为基层医疗及居家监测提供便捷工具。

(3) 个体化诊断模型构建: 基于患者基因背景、肿瘤分子特征、临床信息等多维度数据, 构建个体化肿瘤标志物组合模型, 取代传统单一或固定组合检测模式。例如, 肝癌个体化风险预测模型整合 AFP、PIVKA-II 水平及 ctDNA 甲基化状态, 结合肝硬化病史、病毒感染状态, 使早期诊断准确率提升至 90% 以上; 乳腺癌个体化筛查方案结合 HER-2、雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)等标志物及 BRCA1/2 基因突变状态, 对高危人群制定强化筛查策略。

(4) 智能化诊疗体系整合: 人工智能与机器学习算法深度融入肿瘤标志物临床应用, 通过整合标志物检测数据、影像学特征、临床病史等多源信息, 实现肿瘤智能诊断、风险分层及预后预测。研究显示, 人工智能算法整合多组学数据后, 卵巢癌风险分层准确率达 91%; 基于深度学习的影像组学与标志物数据融合模型, 使肺癌早期筛查与良恶性鉴别准确率提升至 88%, 显著高于单一检测手段。目前, 已有多家医疗机构构建肿瘤多源数据平台, 未来随着大数据积累与算法优化, 将实现肿瘤诊疗全流程智能化管理。

七、结论

肿瘤标志物作为肿瘤诊疗体系的关键生物指标, 其生物学特性、分类体系及检测技术的研究进展, 为肿瘤早期诊断、治疗监测及预后评估提供重要支撑。从传统蛋白类标志物到新型基因标志物、外泌体标志物, 从单一免疫学检测到多组学整合分析, 肿瘤标志物研究不断突破, 临床应用价值持续提升。然而, 现有肿瘤标志物仍存在特异性不足、灵敏度有限、受肿瘤异质性影响等局限性, 难以完全满足临床精准诊疗需求。

未来, 随着多组学技术的深入应用、检测技术的创新升级及人工智能的融合发展, 新型高特异性、高灵敏度标志物将不断涌现, 个体化诊断模型与智能化诊疗体系逐步建立, 有望突破现有技术瓶颈, 实现肿瘤早期精准诊断与个体化治疗。相信在基础研究与临床实践的深度融合下, 肿瘤标志物将在肿瘤防治领域发挥更核心作用, 为推动精准医学发展、提高肿瘤患者生存率作出更大贡献。

参考文献:

- [1] 中华医学会检验医学分会. 肿瘤标志物临床应用指南(2023 年版) [J]. 中华检验医学杂志, 2023, 46(5): 401-415.
- [2] He J, Zhang Y, Li M, et al. Advances in liquid biopsy-based tumor markers for early cancer diagnosis [J]. Advanced Science, 2022, 9(18): 2200156.
- [3] 王辰, 李为民. 肺癌肿瘤标志物临床应用专家共识 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(3): 201-208.
- [4] Cohen JD, Li L, Wang Y, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers

- with a multi-analyte blood test[J]. *Science*, 2018, 359(6378): 926–930.
- [5] 吴阶平, 裴法祖. 黄家驷外科学(第8版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 1245–1258.
- [6] Zhang H, Liu X, Chen G, et al. ctDNA methylation markers for early detection of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2021, 74(3): 1331–1345.
- [7] 中华医学会肝病学分会肝癌学组. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(6): 632–656.
- [8] Tie J, Wang Q, Chen Y, et al. Mass spectrometry-based proteomics in tumor marker discovery and validation[J]. *Journal of Proteomics*, 2023, 281: 104852.
- [9] 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤学(第6版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 389–402.
- [10] Wang Z, Li C, Zhang H, et al. Artificial intelligence integration with tumor markers for precision oncology[J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2023, 20(5): 289–305.

Research Progress on the Biological Characteristics, Detection Technologies, and Clinical Applications of Tumor Markers

ZHANG Kaibo

(Asia Academy of Business, Hong Kong 999077, China)

Abstract: Tumor biological markers are characteristic bioactive substances that are either directly synthesized and secreted by abnormally proliferating tumor cells or released by the host in response to oncogenic biological behaviors during the initiation and progression of malignant tumors. These markers play an irreplaceable role in critical clinical scenarios such as cancer screening, therapeutic efficacy evaluation, and prognosis prediction. This article systematically reviews the biological characteristics, classification systems, and latest advances in detection technologies of tumor markers, with emphasis on their performance limits and clinical bottlenecks in early cancer screening. Furthermore, it analyzes emerging trends in the integration of multimodal detection technologies, providing a theoretical reference for precision oncology practice.

Keywords: Tumor biomarkers; Biological characteristics; Classification systems; Detection technologies; Early screening; Multimodal integration; Precision oncology