

# 血清标志物BAGE5、RUNX1T1、SLFN14 对比CA19-9在胰腺癌诊断中的比较研究： 一项全面评估其临床应用前景的综述

王宏基<sup>1</sup>, 谭云波<sup>2</sup>, 金礼权<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>大理大学临床医学院, 云南 大理

<sup>2</sup>大理大学第一附属医院普外一科, 云南 大理

收稿日期: 2024年2月19日; 录用日期: 2024年3月12日; 发布日期: 2024年3月20日

## 摘要

胰腺癌作为消化道最常见的恶性肿瘤之一, 病因尚不明确, 临床常表现为上腹不适、腹泻、食欲减退、腹痛、黄疸等。胰腺位于腹腔深部, 疾病早期症状无特异性, 起病较为隐匿, 患者往往难以察觉且临床难以诊断。近年来, 胰腺癌的发生率在国内外均呈明显上升趋势。胰腺癌的常用诊断方法包括影像学检查、肿瘤标志物检查以及组织病理学检验, 目前临床早期筛查胰腺癌的肿瘤标记物是CA19-9, 它被认为在胰腺癌检测时敏感性和特异性不理想, CA19-9升高占比低, 检测到CA19-9升高时胰腺癌已进展到晚期。有研究表明, 肿瘤标记物和生化单独检测对胰腺癌早期诊断价值不高, 若用2种及2种以上的肿瘤标记物联合检测可帮助胰腺癌的筛选以及鉴别, 且早期诊断可有效提高胰腺癌患者生存率。BAGE5、RUNX1T1、SLFN14与胰腺癌存在潜在相关性, 或可作为新的血清标志物诊断胰腺癌, 本文将评估其临床应用前景。

## 关键词

胰腺癌, CA19-9, BAGE5, RUNX1T1, SLFN14

\*通讯作者。

# Comparative Study of Serum Biomarkers BAGE5, RUNX1T1, SLFN14 in Comparison to CA19-9 for the Diagnosis of Pancreatic Cancer: A Comprehensive Review Assessing Their Clinical Application Prospects

Hongji Wang<sup>1</sup>, Yunbo Tan<sup>2</sup>, Liquan Jin<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Clinical Medicine, Dali University, Dali Yunnan

<sup>2</sup>Department 1 of General Surgery, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

Received: Feb. 19<sup>th</sup>, 2024; accepted: Mar. 12<sup>th</sup>, 2024; published: Mar. 20<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Pancreatic cancer, as one of the most common malignant tumors in the digestive system, has unclear etiology. Clinical manifestations often include upper abdominal discomfort, diarrhea, loss of appetite, abdominal pain, and jaundice. The pancreas is located deep within the abdomen, and early symptoms of the disease are nonspecific, making it difficult for patients to detect and diagnose clinically. In recent years, the incidence of pancreatic cancer has been on the rise both domestically and internationally. Common diagnostic methods for pancreatic cancer include imaging examinations, tumor marker tests, and histopathological examination. Currently, the tumor marker CA19-9 is used for clinical early screening of pancreatic cancer. However, it is considered to have limited sensitivity and specificity for detecting pancreatic cancer. Elevated levels of CA19-9 are detected at a late stage when the cancer has already progressed. Research has shown that individual tumor markers or biochemical tests have limited value in the early diagnosis of pancreatic cancer. However, combining two or more tumor markers for screening and differentiation can be helpful, leading to early detection and improved survival rates for pancreatic cancer patients. BAGE5, RUNX1T1, and SLFN14 have been found to have potential correlations with pancreatic cancer and may serve as novel serum biomarkers for its diagnosis. This review aims to evaluate their clinical application prospects.

## Keywords

Pancreatic Cancer, CA19-9, BAGE5, RUNX1T1, SLFN14

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

胰腺癌作为消化道最常见的恶性肿瘤之一，病因尚不明确，长期高脂肪、高动物性蛋白饮食的肥胖

者、长期吸烟以及嗜酒，情志抑郁人群发病率较高。临床常表现为上腹不适、腹泻、食欲减退、腹痛、黄疸等。胰腺位于腹腔深部，疾病早期症状无特异性，起病较为隐匿，患者往往难以察觉且临床难以诊断。近年来，胰腺癌的发生率在国内外均呈明显上升趋势。2021年统计数据显示，在美国所有恶性肿瘤中，胰腺癌新发病例男性位列第10位，女性第9位，占恶性肿瘤相关死亡率的第4位。中国国家癌症中心2021年统计数据显示，胰腺癌位居我国男性恶性肿瘤发病率的第7位，女性第11位，占恶性肿瘤相关死亡率的第6位[1]。胰腺癌的常用诊断方法包括影像学检查、肿瘤标志物检查以及组织病理学检验，其中病理学检查为胰腺癌确诊的金标准。而目前临床早期筛查胰腺癌的肿瘤标记物是CA19-9，它被认为在胰腺癌检测时具有低敏感性和特异性[2]，CA19-9升高占比低，检测到CA19-9升高时胰腺癌已进展到晚期。因此此病的早期诊断至关重要。有研究表明，肿瘤标记物和生化单独检测对胰腺癌早期诊断价值不高，若用2种及2种以上的肿瘤标记物联合检测可帮助胰腺癌的筛选以及鉴别，且早期诊断可有效提高胰腺癌患者生存率[3]。基于此，我们试图找到新的血清标志物帮助提高胰腺癌诊断效能。

### 1.1. BAGE5 与癌症

BAGE5 (B 黑色素瘤抗原基因 5)映射到人类染色体 13 和 21 的并联着丝粒区域，作为雄性种系特异性基因的一个子集在多种肿瘤中被激活，编码自体 T 淋巴细胞识别的肿瘤特异性抗原。雄性种系细胞不表达主要组织相容性复合体(MHC)的分子，MHC 是向 T 淋巴细胞呈递抗原肽所需的表面分子。因此，由 BAGE 家族编码的 T 淋巴细胞识别的抗原具有严格的肿瘤特异性，并且可能被证明对癌症免疫治疗有用。BAGE5 在黑色素瘤、浸润性膀胱癌、乳腺癌、头颈部鳞状细胞癌和非小细胞肺癌中表达，它在除睾丸以外的正常组织中是沉默的[4] [5]。

### 1.2. RUNX1T1 调节致癌过程

RUNX1T1 (RUNT 相关转录因子 1，易位为 1)是骨髓易位基因(MTG)家族成员，目前，在白血病发病机制方面的研究较多，通常作为融合蛋白 RUNX1-RUNX1T1 的一部分进行，其主要通过募集组蛋白乙酰酶，RUNX1T1 对转录产生负面影响，使其能够调节造血祖细胞的增殖和分化。此外，血管的形成、神经元分化、损伤后小胶质细胞的活化和肠道发育都与 RUNX1T1 的表达密切相关。此外，通过 RUNX1T1 的选择性剪接，已经注意到短亚型和长亚型通过平衡脂肪细胞的分化和增殖来介导脂肪生成。此外，RUNX1T1 作为致癌的生物标志物、抑制因子或阳性调节因子，在癌中发挥着广泛而多样的作用，与特定器官和显性信号通路密切相关[6]。此外，RUNX1T1 在致癌作用中的作用多种多样，与特定器官和信号通路紧密相连。RUNX1T1 已被广泛揭示为致癌过程中的调节剂或生物标志物。考虑到 RUNX1T1 参与的复杂信号通路及其与其他分子的各种相互作用，RUNX1T1 对癌变的影响可能与下游因子的调控以及 RUNX1T1 基因或组蛋白的表观遗传甲基化有关，通过募集 HDACs 介导其乙酰化或去乙酰化状态[7]。

### 1.3. SLFN 家族在肿瘤发展中起重要作用

Schlafen (SLFN)基因家族仅限于哺乳动物，最初由 Schwarz 等人小鼠中发现，研究 T 细胞谱系，调节分化并在某些情况下消融生长[8]。先前的研究发现，SLFN5 蛋白在由肠上皮化生症(Intestinal Metaplasia, IM)发展至胃癌的病人体内表达也有显著增强，通过统计学分析认定，SLFN5 有成为胃癌发展过程组织学诊断标志的潜能[9]。此外 TCGA 和 TISIDB 数据库表明，GC 中 SLFN5 和 SLFN14 的表达与免疫细胞浸润水平、免疫检查点和许多免疫细胞标志物集表达高度相关[10]，有研究表明胰腺导管癌中的高 SLFN5 表达可促进肿瘤增殖、侵袭和转移[11]，而 SLFN14 在 T 细胞活化中起着至关重要的作用，其在恶性肿瘤中的高表达可能会抑制 T 细胞活化[10]。近年来，SLFN 家族被发现在肿瘤发展和耐药性中起重要作用，人类有六个 SLFN: SLFN5, SLFN11, SLFN12, SLFN12L, SLFN13 和 SLFN14, Schlafen

基因位于人类的 17 号染色体上,而在小鼠中,它们定位于 11 号染色体, *Schlafens* 在多种哺乳动物以及青蛙和象鱼中都有表达。然而,大多数研究都集中在 *Schlafens* 在小鼠、人类和一些表达 *Schlafen* 病毒直系同源物(称为 *v-slfm*)的病毒中的作用和功能。*Schlafens* 最初被证明在淋巴组织中差异表达,因此被认为在胸腺细胞的成熟和活化中发挥作用[12]。

## 2. BAGE5、RUNX1T1、SLFN14 与胰腺癌

最新研究建议 BAGE 低甲基化作为一种新的,信息丰富的表观遗传生物标志物,用于诊断癌症。还有研究通过 STRING 软件预测发现 BAGE5 对肿瘤特异性抗原 MAGE-D4 存在潜在相互作用[13],而 MAGE-D4 蛋白具有 2 个 N-糖基化位点,蛋白质糖基化通常与细胞黏附与识别有关,细胞表面蛋白质末端基序的糖基化改变与肿瘤细胞的侵袭能力增强有关,糖基化的上皮细胞黏附分子(Epithelial Cell Adhesion Molecule, EpCAM)可通过诱导 EMT 促进乳腺癌细胞的侵袭和迁移[14]。EMT 在胰腺癌中也作为侵袭的关键环节[15];而对于 SLFN14,通过 TCGA 泛癌数据库分析显示,SLFN14 在乳腺癌、肺鳞癌、前列腺癌和直肠癌中均下调。相比之下,在胰腺癌和肾细胞癌中均上调[16]。有研究通过迭代模块网络分析(IMNA)分析表明 *Runx1t1* 调节胰多肽。对缺乏 *Runx1t1* (出生时过期)小鼠胰腺发育的分析显示,胰多肽和生长素释放肽表达的 mRNA 水平增加。结合 RUNX1T1 空突变体中显著胰岛细胞增生的发现,证实了 *Runx1t1* 在胰腺发育中的重要作用[17]。还有研究发现, RUNX1T1 参与血管形成两个阶段:血管生成和血管生成的调节,在此期间需要多种因素来加速血管生成,包括成纤维细胞生长因子(FGF)、血管内皮生长因子(VEGF)和 BMP4 [18]。而血管生成是胰腺癌发生发展过程中的重要环节[15],根据最新研究的进展, RUNX1T1 的过表达可以促进胰腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力,并通过调节多个信号通路参与胰腺癌的发展。另一项研究则揭示了 RUNX1T1 的高表达在胰腺癌干细胞中较为普遍,并且与胰腺癌的恶性程度和预后密切相关。研究结果表明, RUNX1T1 通过调节干细胞特性和分化状态对胰腺癌的发展起到关键作用[17]。此外有研究通过在独立测试集上使用免疫组织化学在蛋白质水平上成功验证了 RUNX1T1 (骨髓易位基因 MTG 家族成员)为在转移性和非 MP(临床定位)胰腺内分泌肿瘤的候选进展基因[19]。

## 3. 结语与展望

胰腺癌作为消化道最常见的恶性肿瘤之一,病因尚不明确,疾病早期症状无特异性,起病较为隐匿,患者往往难以察觉且临床难以诊断。近年来,胰腺癌的发生率在国内外均呈明显上升趋势。CA19-9 作为胰腺癌诊断最常用的肿瘤标志物,在胰腺癌检测时低敏感性和特异性不理想[2], CA19-9 升高占比低,检测到 CA19-9 升高时胰腺癌已进展到晚期。通过本次研究寻找新的肿瘤标志物对提高诊断胰腺癌效能具有重要意义,我们希望通过临床实验加以验证。

## 基金项目

本文系云南省教育厅科学研究基金项目“血清检测 BAGE5、RUNX1T1、SLFN14 对比 CA19-9 在胰腺癌诊断的对比研究”编号为: 2023Y0986。

## 参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 胰腺癌诊疗指南(2022 年版) [J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(9): 1117-1136.
- [2] Luo, G., Jin, K., Deng, S., *et al.* (2021) Roles of CA19-9 in Pancreatic Cancer: Biomarker, Predictor and Promoter. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Reviews on Cancer*, **1875**, Article ID: 188409. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188409>
- [3] 梅晗, 周辉, 陈煜枫, 胡燕, 蔚岚, 王小妹. 外周血 E-Selectin、P-Selection 及 K-Ras 基因突变水平在胰腺癌中的

- 表达及意义[J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(1): 16-19, 26.
- [4] Boël, P., Wildmann, C., Sensi, M.L., *et al.* (1995) BAGE: A New Gene Encoding an Antigen Recognized on Human Melanomas by Cytolytic T Lymphocytes. *Immunity*, **2**, 167-175. [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(95\)80053-0](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(95)80053-0)
- [5] Ruault, M., Vander Bruggen, P., Brun, M.E., Boyle, S., Roizès, G. and De Sario, A. (2002) New BAGE (Bmelanoma Antigen) Genes Mapping to the Juxtacentromeric Regions of Human Chromosomes 13 and 21 Have a Cancer/Testis Expression Profile. *European Journal of Human Genetics*, **10**, 833-840. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200891>
- [6] Hu, N., Zou, L., Wang, C. and Song, G. (2022) RUNX1T1 Function in Cell Fate. *Stem Cell Research & Therapy*, **13**, Article No. 369. <https://doi.org/10.1186/s13287-022-03074-w>
- [7] He, T., *et al.* (2021) Identification of RUNX1T1 as a Potential Epigenetic Modifier in Small-Cell Lung Cancer. *Molecular Oncology*, **15**, 195-209. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12829>
- [8] Schwarz, D.A., Katayama, C.D. and Hedrick, S.M. (1998) *Schlafen*, a New Family of Growth Regulatory Genes That Affect Thymocyte Development. *Immunity*, **9**, 657-668. [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(00\)80663-9](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(00)80663-9)
- [9] Companioni Napoles, O., Tsao, A.C., Sanz-Anquela, J.M., *et al.* (2017) SCHLAFEN 5 Expression Correlates with Intestinal Metaplasia That Progresses to Gastric Cancer. *Journal of Gastroenterology*, **52**, 39-49. <https://doi.org/10.1007/s00535-016-1202-4>
- [10] Xu, J., Chen, S., Liang, J., *et al.* (2022) Schlafen Family Is a Prognostic Biomarker and Corresponds with Immune Infiltration in Gastric Cancer. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 922138. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.922138>
- [11] Fischietti, M., Eckerdt, F., Blyth, G.T., *et al.* (2021) Schlafen 5 as a Novel Therapeutic Target in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Oncogene*, **40**, 3273-3286. <https://doi.org/10.1038/s41388-021-01761-1>
- [12] Al-Marsoum, S., Vomhof-DeKrey, E.E. and Basson, M.D. (2021) Schlafens: Emerging Proteins in Cancer Cell Biology. *Cells*, **10**, Article 2238. <https://doi.org/10.3390/cells10092238>
- [13] 李霞琼, 邓芸婷, 顾永耀, 高精洵, 罗育, 林文珍, 谢小薰, 贺菽嘉. 黑素瘤相关抗原 D4 (MAGE-D4)的生物信息学分析及真核表达载体的构建[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2020, 36(10): 884-889.
- [14] Zhang, D., Yang, L., Liu, X., *et al.* (2020) Hypoxia Modulates Stem Cell Properties and Induces EMT through N-Glycosylation of EpCAM in Breast Cancer Cells. *Journal of Cellular Physiology*, **235**, 3626-3633. <https://doi.org/10.1002/jcp.29252>
- [15] Ren, B., Cui, M., Yang, G., *et al.* (2018) Tumor Microenvironment Participates in Metastasis of Pancreatic Cancer. *Molecular Cancer*, **17**, Article No. 108. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0858-1>
- [16] Bartha, Á. and Györfy, B. (2021) TNMplot.Com: A Web Tool for the Comparison of Gene Expression in Normal, Tumor and Metastatic Tissues. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 2622. <https://doi.org/10.3390/ijms22052622>
- [17] Benitez, C.M., Qu, K., Sugiyama, T., *et al.* (2014) An Integrated Cell Purification and Genomics Strategy Reveals Multiple Regulators of Pancreas Development. *PLOS Genetics*, **10**, e1004645. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004645>
- [18] Liao, K.H., Chang, S.J., Chang, H.C., *et al.* (2017) Endothelial Angiogenesis Is Directed by RUNX1T1-Regulated VEGFA, BMP4 and TGF- $\beta$ 2 Expression. *PLOS ONE*, **12**, e0179758. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179758>
- [19] Nasir, A., Helm, J., Turner, L., *et al.* (2011) RUNX1T1: A Novel Predictor of Liver Metastasis in Primary Pancreatic Endocrine Neoplasms. *Pancreas*, **40**, 627-633. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3182152bda>