

何超,杨春白雪,张昊,等. 触珠蛋白在消化系统肿瘤中的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2025, 35(3): 147-155.
He C, Yang CBX, Zhang H, et al. Research progress in haptoglobin in digestive system tumors [J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(3): 147-155.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.03.013

触珠蛋白在消化系统肿瘤中的研究进展

何 超¹, 杨春白雪¹, 张 昊¹, 刁庆飞¹, 贾举名¹, 樊建春³, 武雪亮^{2,3*}

(1.河北北方学院,河北 张家口 075000;2.河北北方学院附属第一医院普通外科,河北 张家口 075000;
3.河北北方学院附属第一医院肿瘤研究所,河北 张家口 075000)

【摘要】 消化系统肿瘤发病率和死亡率均占有恶性肿瘤的一半以上,严重威胁人类健康。触珠蛋白(haptoglobin, Hp)是一种急性期糖蛋白,其在血清和组织中的异常升高与多种临床状况密切相关,特别是在各种类型的癌症中,如肝癌、胃癌、结直肠癌、胰腺癌和胆囊癌等。大量研究结果提示 Hp 对于肿瘤患者的预后监测具有重要的参考价值,作为消化道肿瘤预后的潜在标志物,具有广阔的临床应用前景。尽管 Hp 在肿瘤的发生发展的作用已被认同,但其在消化系统肿瘤中的具体作用机制仍存争议。因此,本文综述了 Hp 在 5 种主要的消化系统肿瘤中不同表达情况及临床意义,探讨其在不同癌症发展阶段、临床治疗及预后中的作用,从而为消化系统肿瘤的筛查、早诊、治疗和预后监测提供可靠、准确的血清生物学指标,对预测肿瘤患者的生存与预后具有十分重要的意义。

【关键词】 触珠蛋白;消化道肿瘤;糖蛋白;急性期蛋白

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2025) 03-0147-09

Research progress in haptoglobin in digestive system tumors

HE Chao¹, YANG Chunbaixue¹, ZHANG Hao¹, DIAO Qingfei¹, JIA Juming¹, FAN Jianchun³, WU Xueliang^{2,3*}

(1. Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China. 2. Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000. 3. Cancer Research Institute, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000)

【Abstract】 Digestive system tumors account for more than half of all malignant tumors in terms of incidence and mortality, and thus pose a serious threat to human health. Haptoglobin (Hp) is an acute-phase glycoprotein that is elevated in both plasma and tumor tissues in various clinical conditions, including different types of cancer, such as liver, gastric, colorectal, pancreatic, and gallbladder cancer. Numerous studies have indicated that Hp plays a significant role in the prognosis of cancer patients, highlighting its potential as a prognostic marker for gastrointestinal tumors, with important clinical applications. Despite its demonstrated crucial role in the development of various

【基金项目】 河北省科技厅重点研发计划项目(2237784D);河北省自然科学基金精准医学联合基金培育项目(H2022405033);河北北方学院研究生教育项目(CX202409)。

【作者简介】 何超(1983—),男,在读硕士研究生,副主任医师,研究方向:消化道恶性肿瘤的基础与临床研究。

E-mail: thank-2001@163.com

【通信作者】 武雪亮(1984—),男,博士,副主任医师,副教授,硕士生导师,研究方向:消化道恶性肿瘤的基础与临床研究。

E-mail: wxlwk@163.com

tumors, however, the specific mechanisms of Hp in gastrointestinal tumors remain controversial. This review considers the differential expression and clinical significance of Hp in the five major types of gastrointestinal tumors, to explore its role in different stages of cancer progression and prognosis. This review thus aims to provide reliable and accurate serum biomarkers for the screening, early diagnosis, treatment, and prognosis monitoring of gastrointestinal tumors, with important implications for predicting the survival and prognosis of cancer patients.

【Keywords】 haptoglobin; gastrointestinal tumors; glycoprotein; acute-phase protein

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

消化系统肿瘤是全球范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一,其筛查、诊疗和预后仍面临巨大挑战,已成为各国公共卫生系统沉重的负担^[1]。尽管近年来我国在消化系统肿瘤的防控中取得了突破性的进展,但在筛查、早诊、治疗及预后监测方面依然存在一定的不足和局限。消化系统肿瘤的发病及进展机制极其复杂,生物学特征各异,推广筛查和早期诊断技术,是提高消化系统肿瘤早诊率和治疗效果的重要策略^[2]。然而,目前传统的肿瘤标志物,如血清 CEA、CA199、AFP、CA50 等影像及内镜技术在早期筛查诊断中存在一定的局限性,因而临床迫切需要研发一种新的、敏感性强、特异性和准确度高的生物学标志物,从而提高肿瘤的检出率,并为临床治疗和预后监测提供科学依据。

急性期蛋白质(acute-phase protein, APPs)与癌症之间的关系已被广泛关注,大量研究报告了不同类型癌症中各种 APPs 水平的变化^[3]。触珠蛋白(haptoglobin, Hp)是一种主要的 APPs,其水平在血浆和肿瘤组织中的升高与不同的临床状况密切相关,特别是在各种类型的癌症中,如肝癌、结直肠癌和胰腺癌等^[4-7]。研究表明, Hp 在肿瘤发生、进展中有着重要的作用,有望成为一种新的、有潜力的标志物,用于多种肿瘤的诊断和预后评估^[8]。因而,深入研究 Hp 在消化系统肿瘤中的表达及机制具有重要临床意义和应用前景。研究成果可应用于临床诊断、病程监测和疗效评估。本文综述了 Hp 在消化系统肿瘤中的作用及机制,为诊断和治疗提供了新的科学思路。

1 Hp 的概述

1.1 Hp 的基因及蛋白结构

Hp 主要由肝产生,是一种存在于所有哺乳动物中的保守蛋白^[9]。1938 年, POLONOVSKI

等^[10]首次发现了这种能与血红蛋白(hemoglobin, Hb)特异性结合的复合物,并据此将其命名为“触珠蛋白”。Hp 在人血浆中蛋白质含量排名第九,占血液总蛋白的 0.4%~0.6%^[11-12]。

HP 基因位于染色体 16q22,编码 406 个氨基酸的 Hp 蛋白,含轻链 $\alpha 1$ (9.1 kDa)、 $\alpha 2$ (16 kDa) 和重链 β (40 kDa)^[13-15]。这些链通过二硫键连接形成 α/β 二聚体,并进一步聚合成四聚体,其结构与免疫球蛋白相似。Hp 因存在 3 个等位基因:HP1F、HP1S 及 HP2,这些基因控制 6 种 Hp 表型的形成,包括 1F-1F、1S-1S、1F-1S、2-1F、2-1S 和 2-2^[15]。HP 基因分为 HP1 和 HP2,后者可能因 α 链重复编码。表型有 3 种:Hp1-1 含 $\alpha 1$ 、 $\alpha 1$ 、 β 、 β , Hp2-2 含 $\alpha 2$ 、 $\alpha 2$ 、 β 、 β , Hp2-1 含 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 β 、 β ^[16]。Hp 表型分布差异可能源于遗传漂变和自然选择。HP1 和 HP2 等位基因导致 α 亚基组成多态性, α 亚基包括 $\alpha 1$ ($\alpha F1$ 和 $\alpha S1$ 亚型)和 $\alpha 2$ 。HP2 由 HP1 基因内复制形成。 β 亚基无同种型,由 243 个氨基酸组成,特征为高度糖基化。

由于每个糖位点上聚糖附着的可能性多种多样, Hp 的多样结构异质性不仅发生在氨基酸序列变异体上,而且也发生在数千种潜在的结合糖型上。其糖基化水平在各种类型的癌症和炎症中存在特异性的变化。

1.2 Hp 的功能及作用机制

Hp 作为急性期反应蛋白,通常在炎症和糖皮质激素的调控下发挥作用,参与感染和局部免疫的相关生理学机制,并在先天免疫和后天免疫中均发挥重要作用^[17]。其表达水平受包括白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor-alpha, TNF- α) 和转化生长因子- β (transforming growth factor-beta, TGF- β) 等多种细胞因子的调控^[18]。Hp 过表达与癌细胞迁移能力

增强相关,促进体外癌细胞迁移和体内肿瘤生长,降低存活率。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)作为肿瘤免疫环境的关键,通过细胞因子和趋化因子影响癌症进展和转移^[19-20]。已有研究证明肿瘤细胞和 TAMs 分泌的 IL-6 可以刺激 APPs 的产生^[21]。Hp 与 TAMs 上的受体(如 CD163、CD22、CCR2、CD18/CD11b)相互作用,可能通过调节趋化因子、细胞因子或血管生成因子的分泌,增强免疫反应,促进肿瘤微循环和新生血管生成,加速肿瘤细胞增殖和进展。此外, Hp 糖基化状态的改变可能通过影响多种信号通路,改变肿瘤微环境^[16]。信号转导及转录激活蛋白 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)是一个重要的转录因子,与免疫功能调节和炎症反应协调有关。研究证实, IL-6 通过激活转录因子 STAT3/Janus 激酶 2(JAK-2)诱导 Hp 表达增加。并且, Hp 可通过 Smad3 磷酸化(ser423/425)参与 TGF- β 通路,导致肿瘤的进展(图 1)^[22-23]。此外,在乳腺癌细胞中,循环 Hp 随着糖酵解活性增强以及关键酶 GLUT1、HK1、GPI 和 PFKP 的上调而增加。这种代谢重编程迫使细胞通过糖酵解而不是 TCA 循环产生能量,从而有利于肿瘤生长^[17]。

Hp 具有抗氧化和抗炎作用,通过与游离 Hb 结合形成复合物,被 CD163 受体识别清除,避免 Hb 引起的损伤及铁流失,并防止氧化反应^[24-25]。作为胶原蛋白降解抑制剂, Hp 可能通过阻断铁离子进入病原体 and 肿瘤细胞、调节血管生成和炎症反应,在细胞迁移、基质降解、宿主防御、感染和肿瘤进展中发挥作用^[26]。此外, Hp 结合 Hb 的能力可能会隔离铁离子的流动,并降低其对肿瘤细胞的生物利用度,从而抑制肿瘤发生^[27]。

研究表明, *HP* 基因敲除小鼠的淋巴器官发育迟缓, T 和 B 淋巴细胞数量减少^[21,28]。这些结果表明, Hp 具有免疫调节特性,可参与组织修复、调节炎症途径,并调控免疫细胞功能。 Hp 可能影响癌细胞免受免疫系统攻击,作为新的损伤相关分子标志物,在树突状细胞激活和癌症免疫治疗中发挥重要作用^[29]。

近年来,研究者发现 Hp 可抑制嗜中性粒细胞的呼吸暴发活性,并通过这种或其他受体抑制炎症反应,介导了刺激肿瘤发展的生长调节分子

(如细胞因子、生长因子、蛋白酶等)的表达水平变化^[27]。因此,认为 Hp 也可能作为炎症反应的抑制剂,在肿瘤发生发展过程中发挥促进作用。 Hp 能以多种蛋白形式存在并实现不同的功能。因此, Hp 的确切作用机制和功能多样性值得更深入地研究和证实(图 1)。

2 Hp 与消化系统肿瘤

2.1 Hp 与胃癌

胃癌(gastric cancer, GC)是全球第五大常见癌症,也是第三大癌症死亡原因。临床筛查广泛应用血清蛋白标志物,如胃蛋白酶原 I/II 比值(PG I/II)、CA199、CEA 等。CA199 和 CEA 多用于晚期胃癌及复发监测,而糖基化修饰 PTM 作为分泌蛋白的常见翻译后修饰,可能成为癌症生物标志物^[30-31]。PTM 后产生了多种 Hp 蛋白质形式,其中血清中修饰的 Hp β -链寡糖的变化在恶性肿瘤发生发展中具有一定特异性。这使得 Hp 被认为是具有潜力的非侵入性胃癌生物标志物,可用于 GC 患者的诊断、预后和治疗监测。

高选择性和高灵敏度的糖分析技术揭示了 Hp 糖基化全貌。血清 Hp 以双触角和三触角涎基化糖为主,岩藻糖修饰的涎基化蛋白与 GC 相关。尽管 Hp 糖基化在 GC 研究尚处早期,小规模研究已显示其作为生物标志物的潜力。三触角和四触角 N-聚糖修饰的岩藻糖基化 Hp(Fuc-Hpt)在 GC 组织中表达水平显著升高^[32]。最近,通过二苯基柱固定相和 LC/Q-TOF MS 首次报道了 GC 中 Hp β 链糖基化改变的研究。JEONG 等^[33]直接分析了 GC 患者和健康人群血清中免疫亲和性分离的 Hp,鉴定并表征了癌症相关的糖基化特征,如岩藻糖基化、分支和唾液酸化,显示 Hp 糖基化的改变与 GC 密切相关。研究证实 GC 患者中 Hp 唾液酸化和 Asn241 处显著增加的岩藻糖基化也被认为是与 GC 相关的关键特征^[34]。研究已证实, Hp 的唾液酸化水平在胃癌患者中显著增加^[31]。验证结果表明, Hp β 链上的 sLex(唾液酸化的路易斯 X 染色体)水平可能作为监测 GC 进展的新型生物标志物提供临床实用性^[16]。此外,多种与血清 Hp 结合的异常聚糖标志物在 GC 患者和健康对照的鉴别诊断中具有高敏感性和高特异性^[35]。研究显示,血清 Hp 作为 GC 筛

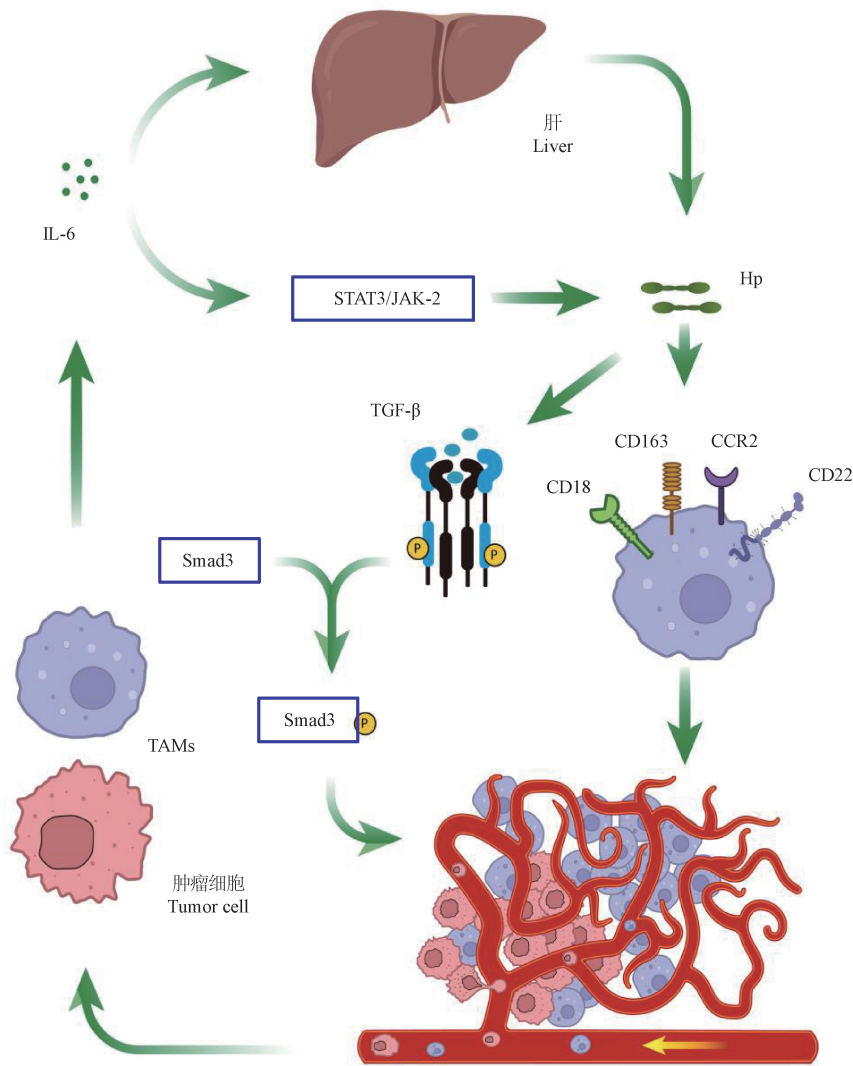


图 1 Hp 对消化系肿瘤的主要调控机制

Figure 1 Regulation mechanism of Hp in digestive system carcinoma

选标记的高效诊断价值,血清 Hp 结合的异常聚糖与 GC 患者预后相关,并且是 GC 筛查的潜在新标志物。

2.2 Hp 与肝癌

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的原发性肝癌。近年来,研究人员发现了一组在早期和晚期 HCC 患者中受到不同调控的 Hp 糖肽,早期 HCC 患者的岩藻糖基化和唾液酸化 Hp 水平升高^[12,36-37]。这些新的糖生物标志物的预测准确性和敏感性均超过甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)。与大多数血清肿瘤标志物类似,经异常糖基化修饰的 Hp 在肿瘤微环境形成、细胞外基质改变及通过 N-糖基化调节 HCC 的免疫应答中起重要作用。特异性糖基化的 Hp 因延

长半衰期而失去解毒 Hb 的效率,导致局部氧化应激,从而促进肿瘤发生。近期研究显示了与炎症和肝疾病相关的 Hp 异常糖基化,改变的糖基化(如分支唾液酸化和岩藻糖基化)被视为癌症早期诊断和监测的分子靶标^[12]。异常 Fuc-Hpt 水平升高是预测 HCC 进展的一种新型潜在有用且其灵敏度高于 AFP(表 1)^[38]。在这方面,当与单独的 Fuc-Hpt 相比时, Fuc-Hpt/Hp 比值可以更好地监测肝细胞癌患者预后生存^[39]。有研究表明,未加工的前触珠蛋白(Pre-Hp)可能比成熟的 Hp 更适合作为生物标志物。HCC 患者血清中的 Pre-Hp 水平显著高于健康者,且蛋白上存在唾液酸化的零聚糖,以 HYECS316TVPEK (H1N1S1)表达最强。与肝硬化患者相比, HCC 患者

H1N1S1 表达水平显著升高。这一发现揭示了 Hp 异常 O-糖肽与肝疾病的关系,并为进一步理解其在癌症中的糖基化提供了重要线索^[40]。Hp 的糖基化状态影响肿瘤微环境中巨噬细胞的反应,这种影响因癌症类型而异,可能由以下因素解释:一是肝的糖基化过程可能受肿瘤分泌的细胞因子或浸润淋巴细胞的影响;二是肝产生的 Hp 在癌组织中表现出特定糖基化特征;三是某些癌细胞可能自行产生特定糖基化状态的 Hp。血清 Hp 的来源及其糖基化状态在不同 HCC 中的机制有待进一步研究。

为评估 Hp 表达对 HCC 预后的价值,研究人员检测了 HCC 组织中的 Hp 蛋白并分析了癌症基因组图谱中的 Hp mRNA 表达水平^[18]。HCC 中 Hp 表达显著低于正常组织,且 Hp 表达从低分化癌细胞到高分化癌细胞再到非肿瘤组织呈梯度增加,表明邻近非肿瘤组织中 Hp 的高表达可能由肿瘤生长引发的压迫应力导致。较高的 Hp 表达与分化良好的 HCC 细胞相关联。Hp 是一种分泌型 APPs,肝外其他器官也可少量分泌。因此,在炎症反应下,血清 Hp 可能并非来自癌组织。此外,肿瘤组织中 Hp 表达可能受微环境中促炎因子的影响。相关研究表明,肿瘤 Hp 高表

达的 HCC 患者 5 年生存率显著更高,而低表达患者则较短,肿瘤组织 Hp 表达水平与 5 年生存期呈正相关^[18]。因此, Hp 表达可作为一种新的 HCC 生存期预测生物标志物。

2.3 Hp 与胰腺癌

早期症状不明显,诊断较为困难是胰腺癌(pancreatic cancer, PC)预后较差的主要原因之一。虽然 CEA 和 CA199 是 PC 传统的标志物,但却不适用于早期诊断,且准确性和特异性存在争议。PC 引起的机体急性期反应可能是 Hp 水平升高的主要原因,因而,考虑 Hp 可以作为血清标志物从而预测 PC 的进展和预后^[41]。Fuc-Hpt 是 PC 血清中的标志物, Hp 的不同表型在 PC 患者血清中的含量不同^[42]。岩藻糖基化的 Hp2-1 和 Hp2-2 在 PC 患者血清中含量增加^[43]。研究发现,与其他类型的癌症和正常对照相比,PC 患者血清中 Fuc-Hpt 的浓度升高,甚至可以检测到 Fuc-Hpt 的高度特异性单克隆抗体,尤其是在晚期患者血清中,二者水平显著升高^[43-44]。Fuc-Hpt 在 PC 中的高阳性率可能与胰腺靠近肝有关,且肝转移的 PC 细胞可能促进肝细胞产生 Fuc-Hpt。KUWATANI 等^[45]应用一种新的 PhoSL-ELISA 方法验证 Hp 作为 PC 的诊断价值,结果显

表 1 血清 Hp 及其他肿瘤标志物在消化系统肿瘤中的诊断效能
Table 1 Performances of Hp and other tumor markers in diagnosis of digestive system carcinoma

标志物 Marker	肝细胞癌 Hepatocellular carcinoma			胰腺癌 Pancreatic cancer				结直肠癌 Colorectal cancer		
	敏感性 Sensitivity	特异性 Specificity	曲线下 面积 AUC	敏感性 Sensitivity	特异性 Specificity		曲线下 面积 AUC	敏感性 Sensitivity	特异性 Specificity	曲线下 面积 AUC
					导管内乳头状 黏液性肿瘤、 慢性胰腺炎 IPMN, CP	非胰腺疾 病对照组 NPDC				
Hp	0.86	0.75	0.93	0.58	0.91	0.87	—	0.65 0.90*	0.91 0.46*	0.80 0.74*
AFP	0.32	0.60	0.79	—	—	—	—	—	—	—
Hp+AFP	0.98	0.96	0.97	—	—	—	—	—	—	—
CA199	—	—	—	0.76	0.81	0.98	0.83	0.38 0.52*	0.83 0.94*	0.61 0.70*
CEA	—	—	—	0.42	0.79	1.00	—	0.53 0.63*	0.82 0.79*	0.70 0.70*
Hp+CA199	—	—	—	0.90	0.74	0.85	0.88	—	—	—
CEA+CA199	—	—	—	0.86	0.68	0.98	0.85	0.52	0.85	0.71
PDIA3	—	—	—	—	—	—	—	0.66	0.72	0.73
Hp+PDIA3	—	—	—	—	—	—	—	0.73	0.88	0.86
Hp+CEA+CA199	—	—	—	—	—	—	—	0.89*	0.86*	0.88*

注: *:血清 Hp、CEA 和 CA199 在结直肠癌肝转移中的诊断效能。
Note. *, Performances of Hp, CEA and CA199 in diagnosis of CRC liver metastasis.

示 Hp、CA199 和 CEA 对 PC 的敏感性分别为 58%、76% 和 42% (表 1)。Hp 对非胰腺疾病对照组(NPDC)的特异性虽然低于 CA199 和 CEA,但对胰腺疾病的特异性高于 CA199 和 CEA。CA199 与 Hp 联合检测在鉴别 PC 与其他胰腺疾病时,AUC 为 0.88,显著高于单独检测 CA199 的 0.83。而 CA199 与 CEA 联用时,AUC 无明显升高,因而推测 Hp 是 PC 的精准标志物,并且与 CA199 具有足够的互补性。

此外,一些研究者认为 PC 患者血清中岩藻糖基化 Hp 水平升高可能有两种机制:一是 PC 细胞本身产生岩藻糖基化的 Hp,二是 PC 细胞产生的因子诱导肝产生岩藻糖基化 Hp。研究发现,PC 细胞培养基加入肝癌细胞系 Hep 3B 后,观察到 Hp 表达增加,表明这些因子在胞外表达^[6]。此外,质谱分析表明,在 PC 患者的血清中,二支链、三支链和四支链聚糖增加,其中 Hp β 的 Asn211 位点含有路易斯 X 型岩藻糖的三触角聚糖数量显著增加链。因此,表明对 N-聚糖进行位点特异性分析可作为 PC 的新型肿瘤标志物^[46]。

2.4 Hp 与胆囊癌

研究发现,Hp 在胆囊癌(gallbladder cancer, GBC)细胞中呈过表达状态,其促进了肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力,提示 Hp 在 GBC 的发生发展过程中发挥了重要作用^[23]。与健康志愿者和胆石症患者相比,GBC 患者的血清 Hp 水平显著升高。此外,Hp 在不同组织和疾病阶段表现出独特的时空特征,可能在 GBC 的发生和进展中起重要作用,并有潜力作为肿瘤预后和治疗的生物标志物或靶点^[47]。S100A10 和 Hp 在 GBC 组织中的表达高于胆囊腺瘤、肝胆管癌和胆囊炎组织,并且其高表达与疾病晚期和较差的临床预后相关^[48]。这些蛋白质,特别是 Hp,可能成为早期 GBC 诊断和治疗的分子靶点,Hp 有潜力作为 GBC 早期检测的生物标志物,并可能在未来用于治疗干预。

GBC 的发生机制通常涉及胆囊慢性炎症、胆固醇沉积和胆结石形成等多种因素,这些因素共同作用可导致胆囊上皮细胞的癌变。长期慢性炎症环境中,氧化应激反应的激增会导致细胞损伤和基因突变,而 Hp 在这一过程中可能发挥重要调节作用。研究表明,Hp 水平的变化与炎症及

肿瘤的发生密切相关^[49]。在 GBC 患者中,Hp 的表达水平通常升高,这可能是机体对肿瘤相关慢性炎症和氧化应激反应的保护反应。

Hp 与 GBC 之间的关系还可以通过其在免疫调节中的作用来进一步解释。GBC 发生进展常伴随免疫逃逸,即肿瘤细胞通过多种机制逃避机体免疫系统的攻击。而 Hp 作为免疫系统中的重要调节因子,能够影响巨噬细胞、自然杀伤细胞和 T 细胞的活性,进而对肿瘤微环境中的免疫反应产生影响^[50]。Hp 通过与 Hb 结合,避免了自由 Hb 的氧化损伤,从而降低了由此引发的免疫应激反应^[51]。另一方面,Hp 的高表达与肿瘤的免疫抑制微环境相关,这种环境可为肿瘤的生长和扩散提供保护。Hp 的不同基因型和表型差异可能影响个体对胆囊癌的易感性,HP 基因多态性可能与 GBC 发病风险和生存率有关。有研究表明,不同的 Hp 表型与癌症患者的预后相关^[52]。这提示 Hp 不仅是 GBC 中的一个标志物,其可能在肿瘤的发生发展过程中直接参与并调控多个病理生理过程。

2.5 Hp 与结直肠癌

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是我国最常见的实体肿瘤之一,2022 年我国结直肠癌新发和死亡病例跃居第二和第四位,防控形势不容乐观。本团队前期应用基于质谱的高通量蛋白质组学技术筛选结直肠肿瘤筛查、早诊的血清标志物,研究发现结直肠癌患者血清 Hp、PDIA3 含量高于结肠息肉患者和健康者,Hp、PDIA3 单独或联合检测的准确率远高于传统的 CEA、CA199,进一步分层研究显示,Hp、PDIA3 含量对结直肠癌的病理分期尤其是进展期有着较高的评估价值,二者联合检测诊断效能更高(表 1)^[53]。SUN 等^[54]研究显示,与其他肿瘤标志物(CEA 和 CA199)相比,尽管血清 Hp 浓度在早期结直肠癌中诊断准确率及敏感性略低,需与其他血清标志物联合从而提高诊断灵敏度,但其浓度在进展期肠癌,尤其是结直肠癌伴肝转移中急剧升高,而且与远处转移和生存期显著相关。因此,Hp 含量对结直肠癌的病理分期,尤其是进展期具有较高的评估价值。

CRC 患者血清 Hp 异常糖基化,岩藻糖基化增加,可作为癌症标志物。Hp 岩藻糖基化水平在

CRC 患者中显著升高,特别是 Asn241 的 α 1-3,4 岩藻糖基化与结肠癌密切相关^[55]。Fuc-Hpt 水平与总生存期和无复发生存期、远处转移、临床分期和治愈率显著相关^[56]。多变量分析显示远处转移是 Fuc-Hpt 水平升高的独立因素^[57]。Fuc-Hpt 可由肿瘤细胞周围的组织产生,这可能是与远处转移相关的 Fuc-Hpt 升高的机制,可作为预测 CRC 患者预后效果更好的血清学标志物。

Kaplan-Meier 分析显示了 Fuc-Hpt 与 CEA 水平在 CRC 远处转移和 5 年生存率方面的差异。尽管 CEA 诊断远处转移的特异性略高,但 Fuc-Hpt 诊断远处转移的敏感性高于 CEA。总体而言,Fuc-Hpt 较 CEA 在结直肠癌远处转移的诊断方面具有优势。但就 5 年生存率而言,Fuc-Hpt 和 CEA 显示出相似的诊断效能。Fuc-Hpt 和 CEA 表达同时阳性的患者其生存率明显低于单一阴性或二者均为阴性的患者。因此,联合 Fuc-Hpt 和 CEA 检测可能为 CRC 患者预后提供更为精准的预测^[56]。

此外,细胞学研究证实 Hp 在多种生物过程及 CRC 中扮演关键角色,CRC 细胞的 Hp 表达高于正常细胞,下调 Hp 能抑制 CRC 生长和侵袭,其在 CRC 治疗中与不同抗肿瘤药物的相互作用显示了作为潜在药物靶点或生物标志物的潜力^[58-59]。基于以上研究结果,Hp 可作为 CRC 筛查、早诊、分期评估和治疗和预后监测的精准标志物。

3 总结与展望

综上,尽管 Hp 单独作为诊断标志物可能存在一定局限,但与其他标志物联合检测可显著提高其诊断效能。此外,Hp 糖基化研究为肿瘤的精准诊疗提供了新的机遇^[60],但未来仍需深入研究其具体作用机制,并联合多中心共同开发更为有效的诊疗方法,从而实现了对肿瘤的早期诊断和精准治疗。

参考文献:

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022 [J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7-33.
- [2] KOMOR M A, BOSCH L J, COUPÉ V M, et al. Proteins in stool as biomarkers for non-invasive detection of colorectal adenomas with high risk of progression [J]. J Pathol, 2020, 250(3): 288-298.
- [3] DOWLING P, CLARKE C, HENNESSY K, et al. Analysis of acute-phase proteins, AHSG, C3, CLI, HP and SAA, reveals distinctive expression patterns associated with breast, colorectal and lung cancer [J]. Int J Cancer, 2012, 131(4): 911-923.
- [4] GHUMAN S, VAN HEMELRIJCK M, GARMO H, et al. Serum inflammatory markers and colorectal cancer risk and survival [J]. Br J Cancer, 2017, 116(10): 1358-1365.
- [5] KONDO J, SAKATA N, MORISHITA K, et al. Transcription factor SP1 regulates haptoglobin fucosylation via induction of GDP-fucose transporter 1 in the hepatoma cell line HepG2 [J]. Biochem Biophys Res, 2022, 32: 101372.
- [6] OKUYAMA N, IDE Y, NAKANO M, et al. Fucosylated haptoglobin is a novel marker for pancreatic cancer: a detailed analysis of the oligosaccharide structure and a possible mechanism for fucosylation [J]. Int J Cancer, 2006, 118(11): 2803-2808.
- [7] HUANG H, ZHANG Q, ZHANG Y, et al. Identification of the level of exosomal protein by parallel reaction monitoring technology in HCC patients [J]. Int J Gen Med, 2022, 15: 7831-7842.
- [8] MCAULIFFE T, ANDERSON J C, LARSON R J, et al. Systematic scoping review: use of the faecal immunochemical test residual buffer to enhance colorectal cancer screening [J]. Aliment Pharm Therap, 2024, 59(9): 1033-1048.
- [9] NARYZNY S N, LEGINA O K. Haptoglobin as a biomarker [J]. Biochem Mosc Suppl B Biomed Chem, 2021, 15(3): 184-198.
- [10] POLONOVSKI M, JAYLE M. Existence in blood plasma of a substance that activates the peroxidative action of hemoglobin [J]. C R Soc Biol, 1938, 129: 457-460.
- [11] MIKKAT S, DOMINIK A, STANGE J, et al. Comparison of accompanying proteins in different therapeutic human serum albumin preparations [J]. Biologicals, 2020, 64: 41-48.
- [12] OH M J, LEE S H, KIM U, et al. In-depth investigation of altered glycosylation in human haptoglobin associated cancer by mass spectrometry [J]. Mass Spectrom Rev, 2023, 42(2): 496-518.
- [13] WASSELL J. Haptoglobin: function and polymorphism [J]. Clin Lab, 2000, 46(11/12): 547-552.
- [14] AYYUB A, SALEEM M, MUSHARRAF S G, et al. Mass spectrometric identification, characterization and validation of the haptoglobin β -chain protein as a lung cancer serum biomarker [J]. Mol Med Rep, 2015, 12(3): 3755-3762.
- [15] NARYZHNY S N, LEGINA O K. Haptoglobin as a

- biomarker [J]. *Biomed Khim*, 2021, 67(2): 105–118.
- [16] ZHANG S, SHANG S, LI W, et al. Insights on N-glycosylation of human haptoglobin and its association with cancers [J]. *Glycobiology*, 2016, 26(7): 684–692.
- [17] CHEN J, CHEUK I W, SIU M T, et al. Human haptoglobin contributes to breast cancer oncogenesis through glycolytic activity modulation [J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(9): 2865–2877.
- [18] TAI C S, LIN Y R, TENG T H, et al. Haptoglobin expression correlates with tumor differentiation and five-year overall survival rate in hepatocellular carcinoma [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0171269.
- [19] KATAYAMA Y, UCHINO J, CHIHARA Y, et al. Tumor neovascularization and developments in therapeutics [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(3): 316.
- [20] CENCINI E, FABBRI A, SICURANZA A, et al. The role of tumor-associated macrophages in hematologic malignancies [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(14): 3597.
- [21] DEMPSEY E, RUDD P M. Acute phase glycoproteins; bystanders or participants in carcinogenesis? [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2012, 1253: 122–132.
- [22] LI S C, LEE C C, HSU C M, et al. IL-6 induces haptoglobin expression through activating STAT3 in human head and neck cancer [J]. *J Oral Pathol Med*, 2020, 49(1): 49–54.
- [23] GUO L, LIU M, DOU Y, et al. Screening and identification of haptoglobin showing its important role in pathophysiological process of gallbladder carcinoma [J]. *Gene*, 2021, 776: 145429.
- [24] DELANGHE J R, DELRUE C, SPEECKAERT R, et al. Unlocking the link between haptoglobin polymorphism and noninfectious human diseases; insights and implications [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2024, 61(4): 275–297.
- [25] CHENG C, HAO W, CHENG T. Multifaceted role of haptoglobin: Implications for disease development [J]. *World J Hematol*, 2024, 11(3): 98807.
- [26] LEE C C, LIN H Y, HUNG S K, et al. Haptoglobin genotypes in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Int J Biol Markers*, 2009, 24(1): 32–37.
- [27] BARBOUR K W, DAVIS T, WHITE A, et al. Haptoglobin, inflammation, and tumorigenesis in the MIN mouse [J]. *Redox Rep*, 2001, 6(6): 366–368.
- [28] REMENYI J, NAIK R J, WANG J, et al. Generation of a chemical genetic model for JAK3 [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 10093.
- [29] TORRES A, VIVANCO S, LAVÍN F, et al. Haptoglobin induces a specific proteomic profile and a mature-associated phenotype on primary human monocyte-derived dendritic cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 6882.
- [30] MADHESH J C, NARASIMAN M, NAGARAJAN V, et al. Proteomics approach to identify serum biomarkers associated with gastric cancer in south Indian tamils [EB/OL]. (2024–09–18) [2024–05–15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38752642/>.
- [31] JEONG S, KIM U, OH M, et al. Detection of aberrant glycosylation of serum haptoglobin for gastric cancer diagnosis using a middle-up-down glycoproteome platform [J]. *J Pers Med*, 2021, 11(6): 575.
- [32] TAKAHASHI S, SUGIYAMA T, SHIMOMURA M, et al. Site-specific and linkage analyses of fucosylated N-glycans on haptoglobin in sera of patients with various types of cancer; possible implication for the differential diagnosis of cancer [J]. *Glycoconj J*, 2016, 33(3): 471–482.
- [33] JEONG S, OH M J, KIM U, et al. Glycosylation of serum haptoglobin as a marker of gastric cancer: an overview for clinicians [J]. *Expert Rev Proteomic*, 2020, 17(2): 109–117.
- [34] DI MASI A, DE SIMONE G, CIACCIO C, et al. Haptoglobin: From hemoglobin scavenging to human health [J]. *Mol Aspects Med*, 2020, 73: 100851.
- [35] KIM J H, LEE S H, CHOI S, et al. Direct analysis of aberrant glycosylation on haptoglobin in patients with gastric cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(7): 11094–11104.
- [36] BUTAYE E, SOMERS N, GROSSAR L, et al. Systematic review: glycomics as diagnostic markers for hepatocellular carcinoma [J]. *Aliment Pharm Therap*, 2024, 59(1): 23–38.
- [37] PRADITA T, CHEN Y J, SU T H, et al. Data independent acquisition mass spectrometry enhanced personalized glycosylation profiling of haptoglobin in hepatocellular carcinoma [J]. *J Proteome Res*, 2024, 23(8): 3571–3584.
- [38] KOHANSAL-NODEHI M, SWIATEK-DE LANGE M, KROENIGER K, et al. Discovery of a haptoglobin glycopeptides biomarker panel for early diagnosis of hepatocellular carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1213898.
- [39] SHANG S, LI W, QIN X, et al. Aided diagnosis of hepatocellular carcinoma using serum fucosylated haptoglobin ratios [J]. *J Cancer*, 2017, 8(5): 887–893.
- [40] SHU H, ZHANG L, CHEN Y, et al. Quantification of intact O-glycopeptides on haptoglobin in sera of patients with hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis [J]. *Front Chem*, 2021, 9: 705341.
- [41] HAAS M, KERN C, KRUGER S, et al. Assessing novel prognostic serum biomarkers in advanced pancreatic cancer: the role of CYFRA 21-1, serum amyloid A, haptoglobin, and 25-OH vitamin D3 [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(4):

- 2631–2640.
- [42] MORISHITA K, ITO N, KODA S, et al. Haptoglobin phenotype is a critical factor in the use of fucosylated haptoglobin for pancreatic cancer diagnosis [J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 487: 84–89.
- [43] NISHINO K, KODA S, KATAOKA N, et al. Establishment of an antibody specific for cancer-associated haptoglobin: a possible implication of clinical investigation [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(16): 12732–12744.
- [44] MIYOSHI E, NAKANO M. Fucosylated haptoglobin is a novel marker for pancreatic cancer: detailed analyses of oligosaccharide structures [J]. *Proteomics*, 2008, 8(16): 3257–3262.
- [45] KUWATANI M, KAWAKAMI H, KUBOTA Y, et al. Verification of the effectiveness of fucosylated haptoglobin as a pancreatic cancer marker in clinical diagnosis [J]. *Pancreatolgy*, 2019, 19(4): 569–577.
- [46] NAKANO M, NAKAGAWA T, ITO T, et al. Site-specific analysis of N-glycans on haptoglobin in sera of patients with pancreatic cancer: a novel approach for the development of tumor markers [J]. *Int J Cancer*, 2008, 122(10): 2301–2309.
- [47] PRIYA R, JAIN V, AKHTAR J, et al. Proteomic profiling of cell line-derived extracellular vesicles to identify candidate circulatory markers for detection of gallbladder cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1027914.
- [48] TAN Y, MA S Y, WANG F Q, et al. Proteomic-based analysis for identification of potential serum biomarkers in gallbladder cancer [J]. *Oncol Rep*, 2011, 26(4): 853–859.
- [49] CHOI H, JU S, KANG K, et al. Terminal fucosylation of haptoglobin in cancer-derived exosomes during cholangiocarcinoma progression [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1183442.
- [50] CAMUS S M, DE MORAES J A, BONNIN P, et al. Circulating cell membrane microparticles transfer heme to endothelial cells and trigger vasoocclusions in sickle cell disease [J]. *Blood*, 2015, 125(24): 3805–3814.
- [51] HO W M, WU Y Y, CHEN Y C. Genetic variants behind cardiovascular diseases and dementia [J]. *Genes (Basel)*, 2020, 11(12): 1514.
- [52] KAISER M, THURNER E M, MANGGE H, et al. Haptoglobin polymorphism and prostate cancer mortality [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 13117.
- [53] NIU Y, XUE J, WU X, et al. Clinical significance of serum haptoglobin and protein disulfide-isomerase A3 in the screening, diagnosis, and staging of colorectal cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 935500.
- [54] SUN L, HU S, YU L, et al. Serum haptoglobin as a novel molecular biomarker predicting colorectal cancer hepatic metastasis [J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(11): 2724–2731.
- [55] PARK S Y, LEE S H, KAWASAKI N, et al. α 1-3/4 fucosylation at Asn 241 of β -haptoglobin is a novel marker for colon cancer: a combinatorial approach for development of glycan biomarkers [J]. *Int J Cancer*, 2012, 130(10): 2366–2376.
- [56] TAKEDA Y, SHINZAKI S, OKUDO K, et al. Fucosylated haptoglobin is a novel type of cancer biomarker linked to the prognosis after an operation in colorectal cancer [J]. *Cancer*, 2012, 118(12): 3036–3043.
- [57] SUN L, PAN J, PENG L, et al. Combination of haptoglobin and osteopontin could predict colorectal cancer hepatic metastasis [J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(7): 2411–2419.
- [58] MORISHITA K, KONDO J, SAKON D, et al. Prohaptoglobin is a possible prognostic biomarker for colorectal cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 672: 72–80.
- [59] SUN J H, LIANG X, CAI M, et al. Protein-crowned micelles for targeted and synergistic tumor-associated macrophage reprogramming to enhance cancer treatment [J]. *Nano Lett*, 2022, 22(11): 4410–4420.
- [60] MUNOZ-SAN MARTIN C, MONTERO-CALLE A, GARRANZO-ASENSIO M, et al. First bioelectronic immunoplatform for quantitative secretomic analysis of total and metastasis-driven glycosylated haptoglobin [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2023, 415(11): 2045–2057.

[收稿日期]2024-09-18