

# 生物标志物分类及其在临床医学中的应用

李爱玲, 宋 健

(军事医学科学院国家生物医学分析中心, 北京 100850)

**摘要:** 随着生命科学的发展, 生物标志物在医学中的应用越来越广泛。生物标志物是一种能够判断疾病发生、发展和预后的指示物, 根据特性可将其分为小分子生物标志物、大分子生物标志物、复合生物标志物和生物种群标志物。生物标志物可用于疾病的诊断和分类, 监测疾病的发展和严重程度, 检验临床治疗效果, 预测个体发病的风险, 并可用于高危人群筛查。生物标志物的选择需要详尽和严格的临床验证, 并考虑其在特定临床情况下使用的可行性和易用性。随着对生物标志物的深入研究, 其应用逐步从单一化向组合化发展。将生物标志物与其他检测手段联合应用, 有助于更加早期、快速而准确地诊断疾病和判断病情, 从而为临床治疗提供依据。

**关键词:** 生物标志物; 疾病诊断

**中图分类号:** R362 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3002(2015)01-0007-07

**DOI:** 10.3867/j.issn.1000-3002.2015.01.002



李爱玲, 军事医学科学院国家生物医学分析中心研究员, 博士生导师。主要从事肿瘤生物学研究, 包括肿瘤相关新基因功能、肿瘤细胞信号转导调控机制和肿瘤标志物等方面研究。发表SCI论文20余篇, 通讯/第一作者论文刊登在*Nature Immunology*、*PNAS*和*JBC*等刊物上, 承担国家重大科学仪器设备开发专项、国家973、国家科技重大专项、国家自然科学基金和军队科技攻关项目等多项课题。先后获得“国家杰出青年科学基金”和“中国青年科技奖”, 被评为总后勤部“科技银星”和军队“学科拔尖人才”。获得国家自然科学二等奖和北京市科学技术一等奖等多项奖励。

生物标志物是客观评价正常生理状态、病理过程或药物干预后机体反应的一类指示物<sup>[1]</sup>, 可反映生物机体在与环境相互作用中发生的能够被测定的特征性改变<sup>[2]</sup>。生物标志物作为一种辅助手段, 有助于早期、快速、准确、灵敏地判断疾病的发生、发展和预后。生物标志物可用于疾病的诊断和分类, 监测疾病的发展和严重程度, 检验临床治疗效果, 预测个体发病的风险, 并可用于高危人群筛查<sup>[3-5]</sup>。近年来, 生命科学及其相关技术的快速发展极大推动了生物标志物的研究, 使其在医学中的应用更为广泛和重要<sup>[6-9]</sup>。

## 1 生物标志物的分类

### 1.1 小分子生物标志物

小分子化合物种类繁多, 既是维系机体生命活动和生化代谢的物质基础, 同时某些小分子物质也会对机体造成损害。因此, 它们在机体内发生的特征性变化, 如浓度改变、异常出现或消失等, 可作为检测疾病的指标。血糖浓度或尿糖浓度可作为临床判断糖尿病的依据, 肌酐浓度反映肾功能情况, 总胆固醇水平与动脉粥样硬化和冠心病的发病率密切相关。

目前, 不断发现与疾病密切相关的潜在小分子生物标志物。Marcondes-Braga 等<sup>[10]</sup>通过便携式呼吸收集器收集心力衰竭患者的呼气丙酮(exhaled breath acetone, EBA), 发现对照组 EBA 浓度为  $0.30 \sim 0.79 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , 而心衰患者 EBA 浓度为  $1.69 \sim 10.45 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , 并随心衰严重程度而增加 EBA 浓度 ( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , 一级:  $0.50 \sim 0.70$ ; 二级:  $0.80 \sim 2.20$ ; 三级:  $1.70 \sim 10.1$ ; 四级:  $3.60 \sim 17.10$ )。因此, EBA 浓度可作为诊断心衰和判断严重程度的生物标志物。该方法诊断急性失代偿性心衰的准确度和灵敏度均为 85%, 但此结果尚有待更多样本的验证。

代谢组学是通过体内所有代谢物进行定量分析, 以寻找其与生理病理变化的相关性。因此, 通过代谢组学研究建立的偏最小二乘判别分析模型可用于判断机体患病的可能性。Ressom 等<sup>[11]</sup>检测了肝癌患者血清中代谢物的变化, 发现 1-磷酸鞘氨醇和溶血磷脂酰胆碱等磷脂代谢产物水平明显升高, 而甘胆酸和牛磺胆酸等胆固醇代谢产物水平明显降低。因此, 研究这些小分子代谢物的变化规律可能成为肝癌早期发现的有效方法。

银屑病根据其皮损面积严重指数(psoriasis area severity index, PASI)分为轻度( $\text{PASI} \leq 3$ )、中度( $\text{PASI} 3.1 \sim 10$ )和重度( $\text{PASI} > 10$ )。Basavaraj 等<sup>[12]</sup>研究发现, 与其相对应血清中 8-羟基鸟嘌呤核

基金项目: 国家自然科学基金(31370915)

通讯作者: 李爱玲, E-mail: liailing@hotmail.com

苷水平分别为  $3.46 \pm 0.82$ ,  $3.68 \pm 0.67$ , ( $4.86 \pm 1.70$ )  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 而对照组仅为 ( $1.18 \pm 0.93$ )  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。因此, 血清中 8-羟基鸟嘌呤核苷水平升高可作为银屑病早期诊断和检测治疗效果的生物标志物。

此外, 一些毒性小分子化合物, 如黄曲霉素、环孢素 A 和二氯化亚硝基脲等导致的急性或慢性中毒, 可通过质谱等方法筛查出来, 为及时诊断和治疗提供依据<sup>[13-15]</sup>。

## 1.2 大分子生物标志物

### 1.2.1 核酸类生物标志物

体内 RNA 水平的改变可以反映机体生理病理状态的变化。已有文献报道, 利用芯片技术比较生理和病理状态下基因转录的 RNA 水平的变化, 寻找疾病与特定 RNA 异常变化的相关性, 可用于病情判断<sup>[16-17]</sup>。2007 年, 美国 FDA 批准了一种乳腺癌基因检测系统, 通过分析早期乳腺癌样本中 70 个基因的表达强度, 预测患者的复发概率, 以避免不必要的化疗<sup>[18]</sup>。

近年来, 关于 RNA 生物标志物研究倍受关注。最新研究表明, 除了蛋白质以外, 血清中循环微小 RNA (microRNA, miRNA) 是另一种稳定性、重复性较好的非侵入性生物标志物, 可用于诊断神经退行性疾病等。通过比较 105 例阿尔茨海默病患者和 150 例健康志愿者血清中 miRNA (miR)-9, miR-29a, miR-29b, miR-101, miR-125b 和 miR-181c 水平, 发现 miR-125b 水平升高可作为判断阿尔茨海默病的生物标志物, 其特异性为 68.3%, 灵敏度为 80.8%<sup>[19]</sup>。原发性中枢神经系统淋巴瘤患者脑脊液中 miRNA 水平与治疗效果呈显著负相关, 因此可作为监测治疗效果的生物标志物<sup>[20]</sup>。血浆中 miR-195 水平在腹主动脉瘤患者中明显降低, 可作为判断腹主动脉瘤的非侵入性生物标志物<sup>[21]</sup>。35%~50% 白血病患者在接受骨髓移植后, 会出现急性移植物抗宿主病 (acute graft-versus-host disease, aGVHD), 目前临床上仍缺少有效诊断和预测 aGVHD 的生物标志物。Xiao 等<sup>[22]</sup>通过检测 aGVHD 患者血浆中 miRNA 的表达谱, 发现与对照组对比, aGVHD 患者血浆中 miR-423, miR-199a-3p, miR-93, miR-377, miR-155 和 miR-30a 显著上调, 且在患者确诊前约 16 d 可检测到这些 miRNA 的变化, 由此开发出的芯片可用于预测患者出现急性移植物抗宿主反应的概率。此外, 长链非编码 RNA 能够影响肿瘤的发生发展, 被认为是一类很有应用前景的肿瘤生物标志物<sup>[23]</sup>。

DNA 是机体遗传物质的直接载体, 某些重要基因的突变或修饰通过使相应基因的功能发生缺失或

获得, 从而引起信号通路持续激活或灭活, 导致机体功能紊乱甚至发生严重疾病。大量研究已证实, *p53*, *Rb* 和 *PTEN* 等重要抑癌基因的失活突变或 *ras* 和 *myc* 等重要原癌基因的激活突变是肿瘤发生发展的重要原因之一<sup>[24]</sup>。20 世纪 90 年代, 学者发现乳腺癌易感基因 (breast cancer susceptibility gene 1, BRCA1) 和 BRCA2 突变与遗传性乳腺癌发生密切相关, 目前临床上通过检测 BRCA1 和 BRCA2 是否发生基因突变来预测患乳腺癌和卵巢癌的可能性<sup>[25]</sup>。此外, 科学家还发现一些潜在的 DNA 生物标志物, 如碱性核蛋白 1 (basenuc1) 和金属肽酶含血小板反应蛋白 1 基因在胰腺癌中甲基化水平显著增加, 因此它们的 DNA 甲基化的程度可作为早期胰腺癌检测的生物标志物<sup>[26]</sup>。通过分析 137 例急性冠状动脉综合征患者、13 例稳定型心绞痛患者和 60 例健康志愿者血浆中循环无细胞 DNA (cell-free circulating DNA, cfDNA) 水平, 发现 cfDNA 升高可以作为诊断急性冠状动脉综合征与稳定型心绞痛以及判断它们病变严重程度的生物标志物<sup>[27]</sup>。

### 1.2.2 蛋白质类生物标志物

蛋白质作为生命活动的直接执行者, 参与生命的几乎所有过程, 包括基因表达调控、细胞骨架形成、物质运输、新陈代谢和免疫反应等。因此, 蛋白质可作为客观评价正常生理功能或病理状态的指示物。 $\alpha$ -甲胎蛋白已被 FDA 批准在临床上用于肝癌诊断和预后判断<sup>[28]</sup>。血清中前列腺特异性抗原 (prostate specific antigen, PSA) 在正常男性体内表达水平非常低, 而在前列腺癌患者血清中 PSA 水平显著升高。因此, 临床上通过检测血清中 PSA 水平可以提示患前列腺癌的风险<sup>[29]</sup>。已证明人附睾蛋白 4 (human epididymis protein, HE4) 水平与卵巢癌患病密切相关, 88.0% 卵巢癌患者 HE4 水平显著升高, 特别在卵巢癌早期, HE4 诊断的灵敏度和特异性分别为 82.7% 和 99.0%, 而生物标志物 CA125 仅为 45.9% 和 20.0%<sup>[30]</sup>。血清中甲状腺球蛋白水平与肿瘤大小和肿瘤转移风险呈正相关, 临床上可用于甲状腺癌的预后判断。癌胚抗原是一个广谱性肿瘤标志物, 在结直肠癌和肺癌等肿瘤患者血清中其水平升高, 临床上用于此类肿瘤等的监测和预后判断。

此外, 还有许多蛋白质类生物标志物被发现并在验证。胶质瘤组织中 RAB27A 蛋白水平与胶质瘤的分型和恶性程度密切相关, 可作为其疾病分型和预后判断的生物标志物<sup>[31]</sup>。尿液中热激蛋白

(HSP)72 水平升高能够预测急性肾损伤,其灵敏度、特异性和准确性分别为 100%、83.3% 和 90.9%<sup>[32]</sup>。脊椎蛋白 2(spon2)是由前列腺癌细胞分泌的一种蛋白质,通过 ELISA 方法对比前列腺癌患者和正常人血清中 spon2 水平,发现患者血清中 spon2 水平显著高于对照组。因此,spon2 可作为诊断前列腺癌的生物标志物,并且比血清肌氨酸和总 PSA 具有更好的诊断效果<sup>[33]</sup>。正常母体的羊水胶质纤维酸性蛋白(amniotic fluid glial fibrillary acidic protein, AF-GFAP)水平 $<0.2 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,而神经管缺陷患儿母体其水平显著升高,因此可作为神经管缺陷的敏感生物标志物<sup>[34]</sup>。通过检测 73 例干燥综合征患者、79 例类风湿性关节炎患者、40 例系统性红斑狼疮患者、10 例睑缘炎患者、31 例非特异性干眼病、12 例其他自身免疫性疾病患者,以及 33 例健康对照者泪液中的组织蛋白酶 S,发现干燥综合征患者泪液中组织蛋白酶 S 水平是健康对照组的 41.1 倍,也明显高于其他不同类型的免疫性疾病患者,因此其可作为干燥综合征的生物标志物<sup>[35]</sup>。血清中细胞角蛋白 18 片段 M30 和 M65 水平可作为诊断胃癌的生物标志物,M30 的灵敏性和特异性分别为 67.5% 和 90.9%,M65 则分别为 70.1% 和 90.9%<sup>[36]</sup>。通过检测血清中肺表面活性蛋白 D 是否升高可以判断肺结核、肺炎和慢性阻塞性肺病严重程度<sup>[37]</sup>。

### 1.2.3 糖类和脂类生物标志物

机体中糖类和脂类等物质在生命活动中发挥着重要作用,包括物质代谢、细胞识别和机体免疫等。因此,它们也可作为生物标志物用于疾病诊断。神经鞘脂贮积症是由于溶酶体内相关神经鞘脂代谢酶的遗传性缺乏,使神经鞘脂降解障碍而堆积,从而导致器官损害。因此,临床上根据其贮积物的种类如葡萄糖酰基鞘脂、三己糖酰基鞘氨醇和半乳糖酰基鞘氨醇等,可以对神经鞘脂贮积症进行疾病分类<sup>[38]</sup>。半乳甘露聚糖可用于诊断白血病患者侵袭性真菌病,其灵敏度和特异性分别为 58% 和 95%<sup>[39]</sup>。Biskup 等<sup>[40]</sup>比较了 63 例原发性卵巢癌患者和 33 例健康妇女血清中 11 种 N-糖链水平,并证明它们可作为诊断原发性卵巢癌的生物标志物,其灵敏性和特异性分别为 97.0% 和 98.4%。

### 1.3 复合生物标志物

复合生物标志物包括某些 DNA-小分子加合物、蛋白质-小分子加合物、DNA-蛋白质复合体和蛋白质-蛋白质复合体等,均可用于指示疾病。巴尔干地方性肾病是一种慢性肾小管间质性疾病,常伴有

上尿路上皮细胞癌,这种疾病与接触马兜铃酸有关,马兜铃酸经代谢活化后能够与 DNA 形成加合物。因此,马兜铃内酰胺-DNA 加合物的水平可作为预测巴尔干地方性肾病发病率的生物标志物<sup>[41]</sup>。环氧乙烷是一种中枢神经抑制剂,长期少量接触,可引起神经衰弱综合征和自主神经功能紊乱。人体接触环氧乙烷后体内会产生羟乙基缬氨酸血红蛋白加合物。因此,通过检测该加合物的水平可以判断机体是否接触过环氧乙烷<sup>[42]</sup>。端粒是存在于真核细胞染色体末端的一段 DNA-蛋白质复合体,它会随着年龄增长而逐渐缩短。因此,端粒的长度可作为判断衰老的候选生物标志物<sup>[43]</sup>。Shaham 等<sup>[44]</sup>通过比较 12 例接触甲醛作业工人与 8 例正常人的白细胞 DNA-蛋白质交联水平,发现暴露于甲醛后 DNA-蛋白质交联程度明显高于对照组,且与暴露时间成线性关系。因此,DNA-蛋白质交联可作为机体暴露甲醛的生物标志物。中心体(centrosome)是细胞中由微管蛋白、细胞周期蛋白和周期蛋白依赖性蛋白激酶等组成的一种重要细胞器。中心体异常扩增与染色体不稳定性及肿瘤发生密切相关,可作为尿路上皮癌分型和判断其预后的潜在生物标志物<sup>[45]</sup>。

### 1.4 生物种群标志物

肠道微生物与疾病关系密切,体内某些特定微生物种群的变化在炎症肠病、糖尿病和肝硬变等疾病发生发展过程中发挥重要作用。研究人员通过检测健康婴儿和异位性湿疹患儿哺乳期与断奶后的粪便菌群,发现患儿粪便需氧菌中革兰阳性菌的种类明显少于健康婴儿,提示革兰阳性细菌可能具有防止特应性致敏的作用<sup>[46]</sup>。慢性牙周炎患者牙菌斑中革兰阴性杆菌和牙龈卟啉单胞菌的检出率分别为 26.3% 和 67.1%,并且证明这两种菌与牙周炎相关,该研究为牙周炎的抗菌治疗提供依据<sup>[47]</sup>。膳食中麸质在 1 型糖尿病的发病机制中发挥重要作用,用含麸质饲料喂养非肥胖性糖尿病小鼠,发现小鼠肠道中双歧杆菌属、福赛斯坦纳菌和 *Barnesiella* 菌的种类显著多于对照组,而 *Akkermansia* 菌的种类明显减少,提示麸质可能通过改变肠道菌群的种类而影响 1 型糖尿病发生<sup>[48]</sup>。Mozes 等<sup>[49]</sup>研究了大鼠肠道菌群与肥胖的关系,发现肠球菌属和乳杆菌属的数量与体质量增长呈正相关,而拟杆菌属的数量与体质量增长呈负相关。Henao-Mejia 等<sup>[50]</sup>总结相关研究,发现肠道菌群的种类与慢性肝病密切相关。目前研究人员正致力于揭示不同肠道微生物与机体疾病之间的相互关系,并根据肠道微生物群的种类和生长状态等方面预测患病的可能性、判断疾

病严重程度或指导建立更为健康的肠道菌群<sup>[51-52]</sup>。

## 2 生物标志物的应用

### 2.1 用于疾病的诊断和预后判断

生物标志物用于疾病诊断由来已久,如谷丙转氨酶、谷草转氨酶和碱性磷酸酶等是临床上用于诊断肝病的重要生物标志物;尿素、血肌酐和尿酸等可用于诊断肾脏相关疾病;天冬氨酸转氨酶、肌酸激酶及其同工酶和心肌肌钙蛋白等可用于诊断心脏相关疾病。近年来,随着生物医学的快速发展和检测技术的革新,不断发现可用于疾病诊断的生物标志物。例如,脑脊液中 tau 总蛋白、磷酸化 tau 蛋白和  $\beta$  淀粉样肽 A $\beta_{42}$  的水平可作为诊断早期阿尔茨海默病的生物标志物<sup>[53]</sup>;人白细胞抗原 DR 的表达水平用于指示眼表面炎症<sup>[54]</sup>;血清中钙卫蛋白(calprotectin)水平升高作为诊断克罗恩病的生物标志物<sup>[55]</sup>。

此外,生物标志物还可用于判断疾病进展和预后情况。胰腺炎相关蛋白水平可以反映心衰的严重程度,可作为疾病进展和预后判断的生物标志物<sup>[56]</sup>。先兆子痫及子宫内发育迟缓胎儿的母体血中正五聚蛋白-3(pentraxin-3, PTX3)水平较正常孕妇显著增高,其水平越高提示患病越严重。因此,PTX3 可作为先兆子痫和子宫内发育迟缓的潜在生物标志物<sup>[57]</sup>。胃癌患者血清中细胞增殖标志物 IPO-38 表达上调可以指示胃癌患者的预后情况<sup>[58]</sup>。

### 2.2 区分疾病的类型

临床上一些疾病表现出相同或相似的症状,因此需要多种检测手段确定疾病的类型,生物标志物便是其中一种。通过皮肤活检获得的皮肤神经纤维样本中,仅在原发性帕金森病患者中能够检测到磷酸化  $\alpha$ -突触核蛋白,因此,该蛋白可作为区分原发性帕金森病和其他类型帕金森病的生物标志物<sup>[59]</sup>。联合应用革兰染色法和 MALDI-TOF 质谱法,可以快速鉴定出尿路感染细菌的种类,为抗生素的有效使用提供依据<sup>[60]</sup>。

### 2.3 预测疾病发生的风险

生物标志物能够指示并评价患病风险,为疾病的预防提供依据。乳腺癌具有明显的家族遗传倾向。研究表明,成纤维细胞生长因子受体 2 (FGFR2), TNRC9, MAP3K1 和白细胞特异性蛋白 1(LSP1)基因突变会导致乳腺癌发生率明显增加<sup>[61]</sup>。因此,可以通过筛选这些基因来判断女性罹患乳腺癌的风险。Abbasi 等<sup>[62]</sup>将血清中过氧化物酶 4(peroxiredoxin 4, Prx4) 的浓度分为 0.37 ~ 0.44, 0.59 ~ 0.78 和 1.10 ~ 1.97 U·L<sup>-1</sup> 进行研究。结果

发现,Prx4 水平越高越容易患心血管疾病。因此提示,可将 Prx4 水平作为预测心血管疾病患病风险的指标。

## 3 展望

随着人们对机体生理病理过程认识的加深,肿瘤等许多疾病又可以分为多个亚型或多个阶段,单一生物标志物往往不能恰当地反映疾病的类型和发展阶段,因而生物标志物逐渐从单一化向组合化发展,即用多个生物标志物联合评价疾病的发生、发展和预后等。生物标志物的应用依托于详尽和严格的临床验证,因此,尽管近年来新发现的潜在生物标志物逐年增加,但每年 FDA 批准临床试验和应用的生物标志物仍然很少。此外,虽然生物标志物研究已取得重要进展,但是它只是评价疾病的一种手段,临床上对疾病的诊断、监测需要多种方法联合应用,以更加准确地确认疾病和判断病情发展,从而为疾病的诊断和治疗提供依据。随着今后生命科学的发展和相关技术的突破,相信越来越多重要的生物标志物将被发现、验证并应用于临床实践。

### 参考文献:

- [1] Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? [J]. *Curr Opin HIV AIDS*, 2010, 5(6):463-466.
- [2] World Health Organization. Biomarkers and Risk Assessment concepts and Principles [EB/OL] [2014-12-10]. Geneva: www.inchem.org/document/ehc/ehc/ehc155.htm
- [3] Baines KJ, Pavord ID, Gibson PG. The role of biomarkers in the management of airways disease [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18(11):1264-1268.
- [4] Ehrlich JR, Kaluzny M, Baumann S, Lehmann R, Hohnloser SH. Biomarkers of structural remodelling and endothelial dysfunction for prediction of cardiovascular events or death in patients with atrial fibrillation [J]. *Clin Res Cardiol*, 2011, 100(11):1029-1036.
- [5] Galazis N, Iacovou C, Haoula Z, Atiomo W. Metabolomic biomarkers of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus with a potential for risk stratification in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012, 160(2):121-130.
- [6] Drabovich AP, Martínez-Morillo E, Diamandis EP. Toward an integrated pipeline for protein biomarker development [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, pii: S1570-9639(14)00229-5. doi: 10.1016/j.bbapap.2014.09.006.

- [7] Longuespée R, Fléron M, Pottier C, Quesada-Calvo F, Meuwis MA, Baiwir D, *et al.* Tissue proteomics for the next decade? Towards a molecular dimension in histology[J]. *OMICS*, 2014, **18**(9): 539-552.
- [8] Nishiumi S, Suzuki M, Kobayashi T, Matsubara A, Azuma T, Yoshida M. Metabolomics for biomarker discovery in gastroenterological cancer[J]. *Metabolites*, 2014, **4**(3): 547-571.
- [9] Birner-Gruenberger R, Schittmayer M, Holzer M, Marsche G. Understanding high-density lipoprotein function in disease: recent advances in proteomics unravel the complexity of its composition and biology[J]. *Prog Lipid Res*, 2014, **56C**:36-46.
- [10] Marcondes-Braga FG, Gutz IG, Batista GL, Saldiva PH, Ayub-Ferreira SM, Issa VS, *et al.* Exhaled acetone as a new biomarker of heart failure severity[J]. *Chest*, 2012, **142**(2): 457-466.
- [11] Resson HW, Xiao JF, Tuli L, Varghese RS, Zhou B, Tsai TH, *et al.* Utilization of metabolomics to identify serum biomarkers for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis[J]. *Anal Chim Acta*, 2012, **743**:90-100.
- [12] Basavaraj KH, Vasu Devaraju P, Rao KS. Studies on serum 8-hydroxy guanosine (8-OHdG) as reliable biomarker for psoriasis[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013, **27**(5): 655-657.
- [13] Antonello S, Rosalia F, Giuseppe M, Alberto R. Comparison and improvement of the existing methods for the determination of aflatoxins in human serum by LC-MS/MS[J]. *Anal Methods*, 2010, **2**(7): 884-889.
- [14] Guada M, Imbuluzqueta E, Estella-Hermoso de Mendoza A, Lana H, Dios-Viéitez MC, Blanco-Prieto MJ. Ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for cyclosporine a quantification in biological samples and lipid nanosystems[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2013, **927**: 164-172.
- [15] Kate AS, Kohl AC, Kerr RG. A simple and sensitive apci-lc-ms method for the detection of the anti-tumor agent, carmustine (BCNU) in rat plasma[J]. *J Liq Chromatogr Relat Technol*, 2010, **33**(6): 818-824.
- [16] Mimura I, Kanki Y, Kodama T, Nangaku M. Revolution of nephrology research by deep sequencing: ChIP-seq and RNA-seq[J]. *Kidney Int*, 2014, **85**(1): 31-38.
- [17] Costa V, Aprile M, Esposito R, Ciccodicola A. RNA-Seq and human complex diseases: recent accomplishments and future perspectives[J]. *Eur J Hum Genet*, 2013, **21**(2): 134-142.
- [18] Grant KA, Apffelstaedt JP, Wright CA, Myburgh E, Pienaar R, De Klerk M, *et al.* MammaPrint Pre-screen Algorithm (MPA) reduces chemotherapy in patients with early-stage breast cancer[J]. *S Afr Med J*, 2013, **103**(8): 522-526.
- [19] Tan L, Yu JT, Liu QY, Tan MS, Zhang W, Hu N, *et al.* Circulating miR-125b as a biomarker of Alzheimer's disease[J]. *J Neurol Sci*, 2014, **336**(1-2): 52-56.
- [20] Baraniskin A, Kuhnhehn J, Schlegel U, Schmiegel W, Hahn S, Schroers R. MicroRNAs in cerebrospinal fluid as biomarker for disease course monitoring in primary central nervous system lymphoma[J]. *J Neurooncol*, 2012, **109**(2): 239-244.
- [21] Zampetaki A, Attia R, Mayr U, Gomes RS, Phinikaridou A, Yin X, *et al.* Role of miR-195 in aortic aneurysmal disease[J]. *Circ Res*, 2014, **115**(10): 857-866.
- [22] Xiao B, Wang Y, Li W, Baker M, Guo J, Corbet K, *et al.* Plasma microRNA signature as a noninvasive biomarker for acute graft-versus-host disease[J]. *Blood*, 2013, **122**(19): 3365-3375.
- [23] Chen J, Wang R, Zhang K, Chen LB. Long non-coding RNAs in non-small cell lung cancer as biomarkers and therapeutic targets[J]. *J Cell Mol Med*, 2014, **18**(12): 2425-2436.
- [24] Lee EY, Muller WJ. Oncogenes and tumor suppressor genes[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2010, **2**(10): a003236.
- [25] Vahteristo P, Eerola H, Tamminen A, Blomqvist C, Nevanlinna H. A probability model for predicting BRCA1 and BRCA2 mutations in breast and breast-ovarian cancer families[J]. *Br J Cancer*, 2001, **84**(5): 704-708.
- [26] Yi JM, Guzzetta AA, Bailey VJ, Downing SR, Van Neste L, Chiappinelli KB, *et al.* Novel methylation biomarker panel for the early detection of pancreatic cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, **19**(23): 6544-6555.
- [27] Cui M, Fan M, Jing R, Wang H, Qin J, Sheng H, *et al.* Cell-free circulating DNA: a new biomarker for the acute coronary syndrome[J]. *Cardiology*, 2013, **124**(2): 76-84.
- [28] Biselli M, Conti F, Gramenzi A, Frigerio M, Cucchetti A, Fatti G, *et al.* A new approach to the use of  $\alpha$ -fetoprotein as surveillance test for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis[J]. *Br J Cancer*, 2015, **112**(1): 69-76.

- [29] Kitagawa Y, Ueno S, Izumi K, Kadono Y, Konaka H, Mizokami A, *et al.* Cumulative probability of prostate cancer detection in biopsy according to free/total PSA ratio in men with total PSA levels of 2.1–10.0 ng/ml at population screening [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, **140**(1):53-59.
- [30] Ortiz-Muñoz B, Aznar-Oroval E, García García A, Covisa Peris A, Perez Ballester P, Sanchez Yepes M, *et al.* HE4, Ca125 and ROMA algorithm for differential diagnosis between benign gynaecological diseases and ovarian cancer [J]. *Tumour Biol*, 2014, **35**(7):7249-7258.
- [31] Wang H, Zhao Y, Zhang C, Li M, Jiang C, Li Y. Rab27a Was identified as a prognostic biomaker by mRNA profiling, correlated with malignant progression and subtype preference in gliomas [J]. *PLoS One*, 2014, **9**(2):e89782.
- [32] Morales-Buenrostro LE, Salas-Nolasco OI, Barrera-Chimal J, Casas-Aparicio G, Irizar-Santana S, Pérez-Villalva R, *et al.* Hsp72 is a novel biomarker to predict acute kidney injury in critically ill patients [J]. *PLoS One*, 2014, **9**(10):e109407.
- [33] Lucarelli G, Rutigliano M, Bettocchi C, Palazzo S, Vavallo A, Galleggiante V, *et al.* Spondin-2, a secreted extracellular matrix protein, is a novel diagnostic biomarker for prostate cancer [J]. *J Urol*, 2013, **190**(6):2271-2277.
- [34] Lopez J, Mikaelian I, Gonzalo P. Amniotic fluid glial fibrillary acidic protein (AF-GFAP), a biomarker of open neural tube defects [J]. *Prenat Diagn*, 2013, **33**(10):990-995.
- [35] Hamm-Alvarez SF, Janga SR, Edman MC, Madrigal S, Shah M, Frousiakis SE, *et al.* Tear cathepsin S as a candidate biomarker for Sjögren's syndrome [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, **66**(7):1872-1881.
- [36] Oyama K, Fushida S, Kinoshita J, Okamoto K, Makino I, Nakamura K, *et al.* Serum cytokeratin 18 as a biomarker for gastric cancer [J]. *Clin Exp Med*, 2013, **13**(4):289-295.
- [37] Güzel A, Karadağ A, Okuyucu A, Alaçam H, Kükük Y. The evaluation of serum surfactant protein D (SP-D) levels as a biomarker of lung injury in tuberculosis and different lung diseases [J]. *Clin Lab*, 2014, **60**(7):1091-1098.
- [38] Zhang HW, Gu XF, Ye J, Qiu WJ, Han LS, Wu J. Sphingolipidoses of lysosomal storage disorders [J]. *J Clin Pediatr* (临床儿科杂志), 2010, **28**(3):201-206.
- [39] Marchetti O, Lamothe F, Mikulska M, Viscoli C, Verweij P, Bretagne S, *et al.* ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, **47**(6):846-854.
- [40] Biskup K, Braicu EI, Sehoul J, Fotopoulou C, Tauber R, Berger M, *et al.* Serum glycome profiling: a biomarker for diagnosis of ovarian cancer [J]. *J Proteome Res*, 2013, **12**(9):4056-4063.
- [41] Jelaković B, Karanović S, Vuković-Lela I, Miller F, Edwards KL, Nikolić J, *et al.* Aristolactam-DNA adducts are a biomarker of environmental exposure to aristolochic acid [J]. *Kidney Int*, 2012, **81**(6):559-567.
- [42] Bader M, Will W, Frey G, Nasterlack M. Analysis of protein adducts as biomarkers of short-term exposure to ethylene oxide and results of follow-up biomonitoring [J]. *Arch Hig Rada Toksikol*, 2012, **63**(2):107-115.
- [43] Simm A, Nass N, Bartling B, Hofmann B, Silber RE, Navarrete Santos A. Potential biomarkers of ageing [J]. *Biol Chem*, 2008, **389**(3):257-265.
- [44] Shaham J, Bomstein Y, Meltzer A, Kaufman Z, Palma E, Ribak J. DNA-protein crosslinks, a biomarker of exposure to formaldehyde—*in vitro* and *in vivo* studies [J]. *Carcinogenesis*, 1996, **17**(1):121-125.
- [45] Yamamoto Y, Misumi T, Eguchi S, Chochi Y, Kitahara S, Nakao M, *et al.* Centrosome amplification as a putative prognostic biomarker for the classification of urothelial carcinomas [J]. *Hum Pathol*, 2011, **42**(12):1923-1930.
- [46] Kirjavainen PV, Apostolou E, Arvola T, Salminen SJ, Gibson GR, Isolauri E. Characterizing the composition of intestinal microflora as a prospective treatment target in infant allergic disease [J]. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2001, **32**(1):1-7.
- [47] Ardila CM, López MA, Guzmán IC. Positive correlations between presence of gram negative enteric rods and *Porphyromonas gingivalis* in subgingival plaque [J]. *Acta Odontol Latinoam*, 2011, **24**(1):15-19.
- [48] Marietta EV, Gomez AM, Yeoman C, Tilahun AY, Clark CR, Luckey DH, *et al.* Low incidence of spontaneous type 1 diabetes in non-obese diabetic mice raised on gluten-free diets is associated with changes in the intestinal microbiome [J]. *PLoS One*, 2013, **8**(11):e78687.
- [49] Mozes S, Bujnáková D, Sefčíková Z, Kmet V. Intestinal microflora and obesity in rats [J]. *Folia Microbiol* (Praha), 2008, **53**(3):225-228.
- [50] Henao-Mejia J, Elinav E, Thaiss CA, Flavell RA. The intestinal microbiota in chronic liver disease

- [J]. *Adv Immunol*, 2013, **117**:73-97.
- [51] Li J, Jia H, Cai X, Zhong H, Feng Q, Sunagawa S, *et al.* An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome[J]. *Nat Biotechnol*, 2014, **32**(8):834-841.
- [52] Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics[J]. *Genes Nutr*, 2011, **6**(3):209-240.
- [53] Morello F, Piler P, Novak M, Kruzliak P. Biomarkers for diagnosis and prognostic stratification of aortic dissection: challenges and perspectives[J]. *Biomark Med*, 2014, **8**(7):931-941.
- [54] Epstein SP, Gadaria-Rathod N, Wei Y, Maguire MG, Asbell PA. HLA-DR expression as a biomarker of inflammation for multicenter clinical trials of ocular surface disease[J]. *Exp Eye Res*, 2013, **111**:95-104.
- [55] Meuwis MA, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, Piver E, *et al.* Serum calprotectin as a biomarker for Crohn's disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2013, **7**(12):e678-e683.
- [56] Fitzgibbons TP, Paolino J, Dagorn JC, Meyer TE. Usefulness of pancreatitis-associated protein, a novel biomarker, to predict severity of disease in ambulatory patients with heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2014, **113**(1):123-126.
- [57] Cozzi V, Garlanda C, Nebuloni M, Maina V, Martinelli A, Calabrese S, *et al.* PTX3 as a potential endothelial dysfunction biomarker for severity of preeclampsia and IUGR[J]. *Placenta*, 2012, **33**(12):1039-1044.
- [58] Hao Y, Yu Y, Wang L, Yan M, Ji J, Qu Y, *et al.* IPO-38 is identified as a novel serum biomarker of gastric cancer based on clinical proteomics technology[J]. *J Proteome Res*, 2008, **7**(9):3668-3677.
- [59] Donadio V, Incensi A, Leta V, Giannoccaro MP, Scaglione C, Martinelli P, *et al.* Skin nerve  $\alpha$ -synuclein deposits: a biomarker for idiopathic Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2014, **82**(15):1362-1369.
- [60] Burillo A, Rodríguez-Sánchez B, Ramiro A, Cercenado E, Rodríguez-Créixems M, Bouza E. Gram-stain plus MALDI-TOF MS (matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry) for a rapid diagnosis of urinary tract infection[J]. *PLoS One*, 2014, **9**(1):e86915.
- [61] Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, Pharoah PD, Thompson D, Ballinger DG, *et al.* Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci[J]. *Nature*, 2007, **447**(7148):1087-1093.
- [62] Abbasi A, Corpeleijn E, Postmus D, Gansevoort RT, de Jong PE, Gans RO, *et al.* Peroxiredoxin 4, a novel circulating biomarker for oxidative stress and the risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality[J]. *J Am Heart Assoc*, 2012, **1**(5):e002956.

## Biomarkers classification and their application in clinical medicine

LI Ai-ling, SONG Jian

(National Center of Biomedical Analysis, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

**Abstract:** With the development of life sciences, biomarkers are used more widely in medicine. Biomarkers generally refer to a measurable indicator of disease occurrence, development and prognosis. According to their characteristics, biomarkers can be classified into small molecules, macromolecules, complexes and microbes. Biomarkers can be used for disease diagnosis and classification, monitoring development and severity of disease, and for indicating the clinical therapeutic effect. Biomarkers also can be used to predict the risk of a disease for individuals and to screen high-risk populations. The development of biomarkers requires appropriate and rigorous clinical validation studies, and feasibility and accessibility in particular clinical situations. In recent years, biomarkers have already been used from single application to combined one. Combined with other detection means, biomarkers will be of great benefit to earlier, quick and accurate diagnosis of disease and facilitate clinical treatment.

**Key words:** biomarkers; diseases diagnosis

**Foundation item:** The project supported by National Natural Science Foundation of China (31370915)

**Corresponding author:** LI Ai-ling, E-mail: liailing@hotmail.com

(收稿日期: 2014-12-30 接受日期: 2015-01-10)

(本文编辑: 齐春会)