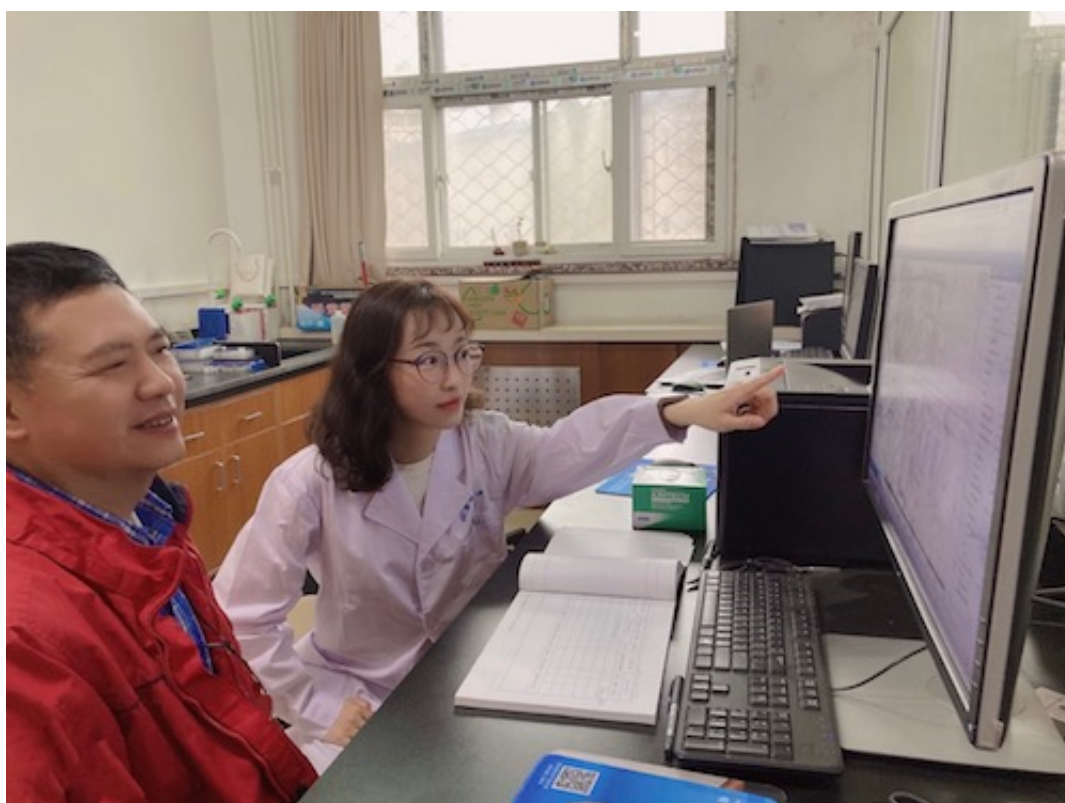

尿液标志物为疾病早期诊断提供依据

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/13594.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

尿液标志物为疾病早期诊断提供依据。



高友鹤（左）和郇宇航在分析数据



用质谱仪和软件分析尿液蛋白



放大后观察质谱仪喷针角度和液滴 高友鹤团队供图

早发现，早治疗是人类战胜诸多顽疾的关键。然而现实却很骨感，由于目前人们掌握的检测手段

有限，很多癌症患者确诊时已到了中晚期。

北京师范大学生命科学院教授高友鹤团队发现，小鼠尿液蛋白质组能够发现与抑郁症（目前临床上缺乏有效生物标志物）相关的变化，这为诊断抑郁症提供了潜在的线索。该检测方式也可用于多种疾病的早期筛查。近日，相关研究在线发表于Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis杂志。

比早期更早

这可以说早到很多临床医生都难以接受的程度了。高友鹤对《中国科学报》说，我们的研究发现，对很多疾病来说，尿液标志物的变化早于症状，早于体征，早于影像，早于病理，在血液里还没有变化时，尿液中的蛋白已经有了反应。通过尿液标志物来筛查疾病，能远远早于血液检查。

高友鹤认为，生理学中有种稳态效应，即人体有种自我调节机制，有缓冲和净化的能力。肝、肺、肾的功能之一是把对人体有害的东西弄出去，从而保持血液的各项指标保持相对的稳定。当病变初期或伤害轻微时，人体会维持血液健康时的样子，但这时这种有害的东西已经排到尿液中了。

如果你一滴一滴地喝橙汁（酸性物质），在它远未达到引起血液改变的程度就开始被排到尿里了，这时候血液中检测不出。当你喝的越来越多越来越快的时候，肝、肺、肾忙活半天，实在没办法完全净化时，你的血液才开始变酸。高友鹤说，所以，当我们从血液中检测到早期病变时，实际上已经被疾病侵害到了身体没法代偿的程度了，可能已经很久了。

当我们出现症状，或者感觉不适去就医时，人体已经把缓冲能力用光了，等血液里有了变化的时候，即使被我们发现，已经不是早期的疾病状态了。而在尿液中能发现非常细微的病变，甚至根本达不到引起病变的程度就能在尿液中体现出来。

研究人员把肿瘤细胞打到小鼠脑中，同时用核磁共振和尿液标志物进行检测。很早甚至第二天，就在尿液中检测到一些蛋白的变化，但直到第10天，核磁共振观察还不太明显。

中国抗癌协会科普部部长、首都医科大学肺癌诊疗中心主任支修益告诉《中国科学报》：癌症早筛的重点是运用新的方法手段，把‘早期发现癌症’变为‘早期发现早期癌症’，让患者在最佳时间接受治疗。

我们在尿液里发现很多变化，实际上这些变化并不是肿瘤细胞掉到尿里了，而是肿瘤在侵入人体的时候，免疫系统和它‘打仗’，我们在尿里检测到的，是这场‘战争’的‘炮灰’。高友鹤说，考虑到免疫系统的放大作用，我们才理解，为什么那么早就能在尿液中发现肿瘤相关标志物。

无可替代的优势

血液和人体所有器官紧密相连，所以人们在筛查疾病、判断病情时，更多地关注血液中的相关标志物（血液指标）。但有些疾病，我们无法用血液进行筛查，或是面临检测不出的困境。

比如，孤独症（自闭症）的早期干预非常重要，但它是一种多基因遗传病，存在一定的遗传倾向性。对很多婴儿或儿童来说，人们无从判断他是否遗传了这种疾病，只能通过对父母的问卷来判断，这导致很多儿童开始诊治时，已经错过最佳治疗期了。

抑郁症是一种严重的，终身患病率很高的精神疾病，它严重时可引起自杀行为。但目前对这种全身性、多因素复杂疾病的临床诊断仍然缺乏客观有效的生物标志物。

尿液作为血液的滤液，不受内环境稳态机制的严格调控，能够反映比血液更灵敏的，由疾病产生的变化，是寻找疾病标志物的理想来源。该论文第一作者、高友鹤团队成员郇宇航告诉《中国科学报》。

慢性不可预计温和应激（CUMS）动物模型目前被广泛用于抑郁症研究，该方法造模所引起的模型动物病理生理改变与人类抑郁症相似。该团队和医科院基础所合作，利用CUMS动物模型，对建模前后的尿液样本进行质谱鉴定和分析，应用前后自身对照的研究方法，探究尿液是否能反映抑郁样行为的相关改变。在鉴定到的36个差异蛋白中，19个曾被文献报道过与抑郁症相关，8个曾被报道过作为抑郁症的生物标志物。对蛋白定量的原始数据进行了1048574次随机分组的结果显示，差异蛋白随机产生的概率不超过5%。

我们的初步结果证明，尿蛋白质组可以反映CUMS模型中抑郁样行为的改变，为未来抑郁症的诊断和生物标志物的研究提供了有力线索。郇宇航说。

发生病变或吃了有害的东西，很多变化都是从血液中‘过’一遍，它在血液中待的时间相对更短。所以，用尿液标志物更为敏感。高友鹤说。

提出路线图

发现尿液能够汇集大量疾病相关的变化，能够更好地反映早期微小的变化，是生物标志的更好来源后，高友鹤提出利用动物模型寻找和疾病相关的标志物，然后在临床样本中验证药物标志物研发的路线图。

高友鹤解释说，以前人们进行尿液研究时强调用人尿，一是用人尿研究人类疾病很直接，二是人尿比动物尿更好取。但用人尿进行研究有个难以控制的因素：很难保证患者和对照组处于完全相同的情况（吃一样的东西、做一样的事情、一样的作息规律等），因为有多种干扰因素，而尿液又非常敏感，难以确定找到的标志物变化一定是某种疾病引起的，更大可能是多种因素共同作用的结果。

而使用动物模型就可以让动物处在同样的环境中，可以确定动物开始生病的时间，然后不加干预看疾病怎么发生、发展，可以和健康的动物很好地进行对比，非常明确地发现和疾病相关的尿液变化。

过去十多年，高友鹤团队做过多种疾病、各种器官的疾病类型。如肝、肺的纤维化，肿瘤、小鼠的老年痴呆症等。在研究老年痴呆症时，发现小鼠脑中还未发生病变时，就在尿里发现和其相关的蛋白变化。在做肿瘤实验时，给小鼠植入10个肿瘤细胞（这种情况下小鼠根本不会出现病变，免疫系统能够打败肿瘤细胞），但尿里就发现蛋白发生变化了。

理论上，我们将来甚至能通过尿液标志物，判断疾病处于某一阶段，免疫能力能否战胜疾病，不需要治疗。虽然到现在为止，我们只在动物模型上找到这些标志物，也许它不能直接用在人身上，但我相信，一定能在人的尿液中找到相关标志物。高友鹤说，所有人、所有我们研究过的动物，没有一个尿里没有蛋白，虽然这些蛋白不一样，种类不同。这是上帝留给我们，看清人体内部到底发生了什么事情的，一个非常好的窗口。

在应用到人的过程中，最大的问题是人在健康状态下不保存自己的尿样。而保存健康状态下的尿样，才能在后续协助诊断时做对照。为此，高友鹤实验室提出把尿液中高分子物质吸附在膜上，干燥后真空保存的方法，既简单又经济地保存了尿样。

这将是未来病历中必不可少的，病人自己的生物学样本。高友鹤说，如果能够让所有参加医保，公费医疗的人体检和看病时，捐献自己的尿样用于疾病早期诊断研究，我国在这方面有可能走到世界前列，从而改变医学的未来。（来源：中国科学报张双虎）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114064>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。

作者：高友鹤等 来源：Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发