

## 基于液体活检的新型生物学标志物对早期胃癌的诊断价值与研究进展

耿萱,雷圆圆,刘心娟\*

首都医科大学附属北京朝阳医院 消化内科,北京 100020

**【摘要】** 胃癌作为一种常见的恶性肿瘤,其发病率与死亡率一直处于较高水平,且由于早期缺乏典型症状,很多患者一经发现便处于疾病晚期,失去了最佳治疗机会,因此胃癌的早期诊断至关重要。目前,胃癌的早期诊断主要依赖内镜检查,它能够在直视下观察胃部病变并通过活检进行病理学诊断。然而,内镜检查并非完美的筛查工具,其高成本、侵入性操作以及对于患者的依从性要求高等限制了其在大规模筛查和早期诊断中的普及和应用。随着分子诊断学的发展,越来越多与胃癌发生发展相关的生物标志物被发现,为早期诊断提供了新思路。本文综述了基于液体活检的各种新型生物学标志物在早期胃癌诊断中的研究进展,并讨论其在提升诊断敏感度及大规模筛查中应用的潜力。未来通过多组学与技术革新有望进一步优化标志物检测体系,对胃癌患者的早期精准诊疗、远期预后的改善有着重要作用。

**【关键词】** 早期胃癌; 生物学标志物; 液体活检

## The diagnostic value and research advancement of novel liquid biopsy-based biomarkers for early gastric cancer

Geng Xuan, Lei Yuanyuan, Liu Xinjuan\*

Department of Gastroenterology, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

\*Corresponding author: Liu XinJuan, E-mail: lxjw2012@126.com

**【Abstract】** Gastric cancer, as a prevalent malignant neoplasm, has consistently exhibited high incidence and mortality rates. Due to the lack of typical symptoms in its early stages, many patients are diagnosed at an advanced stage of the disease, thereby missing the optimal window for treatment. Consequently, the early diagnosis of gastric cancer is very important. Presently, the primary modality for early detection of gastric cancer relies on endoscopic examination, which allows for direct visualization of gastric lesions and facilitates pathological diagnosis through biopsy. Nonetheless, endoscopy is not an infallible screening instrument, its high cost, invasive nature, and the necessity for patient compliances curtail its widespread adoption and application in mass screening and early diagnosis. With the advent of molecular diagnostics, an increasing number of biomarkers associated with the pathogenesis and progression of gastric cancer have been identified, offering novel perspectives for its early detection. This review summarizes recent research advancements in novel biological biomarkers based on liquid biopsy for the early diagnosis of gastric cancer, and discussing their potential to enhance diagnostic sensitivity and potential in large-scale screening. Future advancements integrating multi-omics approaches and technological innovations are expected to further optimize biomarker detection systems, which hold significant importance for achieving precision diagnosis in early gastric cancer and improving long-term prognosis.

**【Key words】** Early gastric cancer; Biomarkers; Liquid biopsy

\* 通信作者:刘心娟, E-mail: lxjw2012@126.com

胃癌(gastric cancer, GC)是一种起源于胃黏膜上皮细胞的恶性肿瘤,其发病与多种原因相关。通过减少幽门螺杆菌感染、增加筛查手段以及改善生活方式等<sup>[1]</sup>,全球GC的发病率和死亡率在过去几十年中有所下降,但GC依然是导致癌症患者死亡的主要原因之一。根据GLOBOCAN 2020 数据统计,全球新增GC患者超过100万例,约有769 000例死亡,GC全球发病率排名第五,死亡率位列第四<sup>[2]</sup>。GC的发病呈现明显的地理差异,超过60%的全球GC病例发生在东亚国家,且该地区的GC发病率和死亡率均处于全球最高水平<sup>[3-4]</sup>。在中国,GC发病率和死亡率在所有癌症类型中排名第三,分别占全球新发GC病例和相关死亡病例的44.0%和48.6%<sup>[5]</sup>。

由于胃是空腔器官,GC的生长通常不易导致消化道阻塞而引发明显的临床症状。其起病隐匿,约80%患者早期无症状或单纯表现为上腹部饱胀、不适、消化不良等,超过一半的患者在疾病晚期才被确诊<sup>[6-8]</sup>,早期诊断和及时治疗对于GC的根治和患者远期预后的改善至关重要<sup>[9]</sup>。

## 1 早期胃癌的定义与诊断

早期胃癌(early gastric cancer, EGC)在组织病理学上被定义为局限于黏膜层和黏膜下层的肿瘤,不论是否伴有淋巴结转移。目前我国EGC的诊断比例较低,早期确诊患者仅占10%~20%<sup>[10]</sup>。EGC的治疗方法主要包括内镜下切除和腹腔镜手术。与传统外科手术相比,内镜治疗在5年生存率方面无显著差异,且创伤小,术后并发症少<sup>[11]</sup>;对于部分因淋巴结转移无法通过内镜根治的患者,通过微创手术能够保留更多的胃功能,显著改善了患者的生活质量,5年生存率超过90%<sup>[12]</sup>。而晚期患者普遍存在全身状况较差、免疫功能低下、化疗药物耐药等问题,严重增加了患者的经济和心理负担<sup>[13]</sup>,远期预后较差。数据显示,接受常规化疗的患者中位生存期不足12个月<sup>[14]</sup>。

内镜检查已被公认为GC诊断的金标准,其中超声内镜在诊断肿瘤分期上具有高敏感度和特异度<sup>[15-16]</sup>,对于高风险人群定期进行内镜监测和随访是必要的。但因其侵入性操作和高昂的成本使内镜检查难以作为普通筛查的主要方法,在EGC的筛查中,更需要简单且高效的检验手段。近年来,分子生物学和液体活检技术的飞速发展

为GC诊断和治疗带来了重大突破,越来越多新型肿瘤标志物被发现。这些标志物能够反映肿瘤的存在及其进展,甚至进行准确的早期诊断,展现出了重要的临床应用价值。

## 2 基于液体活检的新型生物学标志物

液体活检作为一种新兴的肿瘤检测技术,通过检测血液、胃液、唾液及尿液等外周体液中的分子标志物可实现肿瘤的早期诊断和动态监测。相较于传统组织活检,液体活检具有创伤小、可重复性强、反映肿瘤异质性等优势。尽管这一新兴肿瘤检测技术在临床推广应用方面仍面临诸多挑战,但现有研究表明,其在特定应用场景中展现出优于传统标志物检测技术的诊断效能,具有广阔的临床应用前景。

### 2.1 循环肿瘤细胞

循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)是从原发灶或转移灶脱落并进入外周血液循环的肿瘤细胞,与GC的转移、预后和复发密切相关,其数量增加是预后不良的重要指标<sup>[17-20]</sup>。然而目前关于CTC在早期诊断中价值的研究相对有限,主要由于EGC患者外周血中的CTC数量较少,检测敏感度不足,且某些衰老或凋亡的细胞可能被误判为CTC,导致假阳性结果;同时,CTC的鉴定仍缺乏统一标准,不同检测平台的检测结果存在较大差异,影响判读。

一项研究共纳入116例GC患者和31例健康受试者,其中99例患者血液CTC浓度达到每7.5 ml血液中 $\geq 2$ 个,将该阈值作为GC患者的鉴别指标时,敏感度和特异度分别为85.3%和90.3%,因此该研究认为CTC可用作胃癌的早期诊断生物标志物<sup>[21]</sup>。Cheng等<sup>[22]</sup>将EGC/癌前病变患者与胃良性病变患者对比分析后发现,EGC/癌前病变患者的CTC数量显著高于胃良性病变患者,认为CTC在EGC与癌前病变的辅助诊断中存在一定价值。然而,更多的研究结果显示CTC阳性检出率较低且敏感度有限,在59%~88%的GC患者中能检测到CTC,在EGC中的检出率为48%~80%<sup>[22-23]</sup>;CTC敏感度为42%~49%,特异度约为95%<sup>[22,24]</sup>,这也导致在真实世界中难以仅凭CTC的阴性结果排除GC,但其高特异度能够协助识别GC患者,可与其他诊断手段联合使用。随着技术的不断进步,近年来CTC的检出率越来越高,未来有望成为GC的

重要诊断手段,并在肿瘤筛查中发挥更大作用<sup>[19]</sup>。

## 2.2 游离 DNA 与循环肿瘤 DNA

游离 DNA (cell-free DNA, cfDNA) 是体内的健康细胞、衰老细胞以及肿瘤细胞等细胞在死亡、损伤或自噬过程中释放到血液中的 DNA 片段,而循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 是 cfDNA 中的一部分,特指来源于肿瘤细胞的 DNA。ctDNA 片段含有肿瘤的基因突变、拷贝数变化和其他分子特征,能够反映肿瘤的遗传变异,在肿瘤有影像学表现之前便可在外周血液中检测到 ctDNA 的存在<sup>[25]</sup>,使其成为检测 EGC 最有前途的生物标志物之一。但由于早期肿瘤负荷较低,癌前病变和 EGC 可能无法脱落足够的 ctDNA,这使得早期检测成为一项挑战<sup>[26]</sup>。同时 ctDNA 检测费用极高,限制了它作为早期筛查工具的普及<sup>[27]</sup>。

Kim 等<sup>[28]</sup>研究发现健康对照人群、EGC 患者和晚期 GC 患者的 cfDNA 平均水平差异显著,当临界值设为 90  $\mu\text{g/L}$  时,敏感度可达 96.67%,特异度为 94.11%,认为 cfDNA 是早期检测 GC、预测肿瘤负荷的可靠生物标志物。而对于晚期 GC 患者,血浆 cfDNA 浓度显著升高,其特异度和敏感度均优于传统肿瘤生物标志物包括糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)125、CA19-9、CA724、甲胎蛋白及癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA),具有更好的诊断价值,且敏感度同样优于 CTC<sup>[29-30]</sup>。

除了对 cfDNA 浓度进行检测外,既往研究还包括 cfDNA 总拷贝数、表观遗传修饰、*Alu247* 和 *Alu115* 的比值、*Alu81* 拷贝数、表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 的 cfDNA 等方面<sup>[31-34]</sup>。例如 Yu 等<sup>[33]</sup>引入了一种基于 cfDNA 液体活检的多维度检测模型,通过检测 cfDNA 的 4 种特点包括片段大小模式、拷贝数变化、核小体覆盖模式和单核苷酸替代,准确识别了健康人群与 EGC 患者,在内部验证队列中达到了 92.1% 的特异度和 88.2% 的敏感度。另一项研究通过检测 cfDNA 的表观遗传标记 5-甲基胞嘧啶和 5-羟甲基胞嘧啶,发现基于 5-羟甲基胞嘧啶的 cfDNA 生物标志物对 GC 具有高度预测性,优于常规肿瘤标志物<sup>[35]</sup>。Pimson 等<sup>[36]</sup>发现在 GC 患者血液 ctDNA 样本中观察到的 *PCDH10* 和 *RASSF1A* 甲基化频率远高于良性病变患者 (94.1% 比 2.97%, 83.2% 比 5.45%), 且这两种基因的异常甲基化与 GC 临床预后较差相关,与既

往的多项研究结果一致<sup>[37-38]</sup>, *PCDH10* 和 *RASSF1A* 的甲基化可作为 GC 潜在的非侵入性诊断指标。这些结果都证实了 cfDNA 在 GC 诊断方面的价值,虽然相关标志物尚处于临床前研究阶段,但仍然体现出了良好的应用前景。

## 2.3 非编码 RNA

非编码 RNA 作为液体活检的重要分子标志物,包含长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA)、非编码小 RNA (small non-coding RNA, sncRNA) 以及环状 RNA (circular RNA, circRNA) 等多种类型,通过调控基因表达和信号通路参与肿瘤的发生发展。

### 2.3.1 长链非编码 RNA

lncRNA 是长度大于 200 个核苷酸的 RNA 分子,研究表明 lncRNA 失调与 GC 疾病进展及预后密切相关<sup>[39]</sup>,同时一些 lncRNA 分子对于 GC 早期诊断也存在价值。小核仁宿主基因 (small nucleolar RNA host gene, *SNHG*) 的转录 RNA 是 lncRNA 的一个重要亚组,主要特点是其转录本中包含一个或多个小核仁 RNA 序列, *SNHG4*、*SNHG7*、*SNHG15* 等均在多种肿瘤患者中出现上调<sup>[40-43]</sup>,因此 lncRNA *SNHG* 可作为胃癌分子诊断和治疗的前瞻性与新型生物标志物,但其敏感度及特异度仍需要验证。一项研究比较了 EGC 组织和血浆中多种 lncRNA 的表达水平,结果表明 *XIST*、*BCYRN1*、*RRP1B* 和 *TDRG1* 在 EGC 组织中表达升高,提示这几种 lncRNA 可作为 EGC 的潜在诊断生物标志物<sup>[44]</sup>。Zhang 等<sup>[45]</sup>发现 GC 患者在早期会出现血浆 *PTCSC3* 的水平下调,和健康人群存在显著差异。另一项研究发现血清 lncRNA CTC-497E21.4 水平具有较高的敏感度和特异度,GC 患者 lncRNA CTC-497E21.4 的表达水平更高 ( $P < 0.001$ ),且通过与 CEA 和 CA19-9 组合可进一步提高诊断敏感度 (96.36%)<sup>[46]</sup>。Yang 等<sup>[47]</sup>研究提示 GC 患者胃液中的 lncRNA *ABHD11-AS1* 水平显著高于萎缩性胃炎、胃溃疡等良性病变患者,当使用胃液 *ABHD11-AS1* 作为标志物时,EGC 患者的阳性检出率可达 71.4%。

### 2.3.2 非编码小 RNA

sncRNA 长度较短(通常为 20~300 个核苷酸),包括微小 RNA (microRNA, miRNA)、小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA)、Piwi 相互作用 RNA (Piwi-interacting RNA, piRNA)、小核 RNA

(small nuclear RNA, snRNA)等。多项研究证实了它们作为 GC 早期生物标志物的潜力<sup>[48]</sup>。其中, piRNA 和 Piwi 蛋白及其在胃肠道肿瘤中的分子机制在近年得到了更多研究<sup>[49]</sup>, piRNA 是长度为 24~31 个核苷酸的 snRNA, 是一种检测早期胃肠道肿瘤的前瞻性生物标志物, 并能预测预后<sup>[50]</sup>。

与其他小 RNA 相比, 循环 miRNA 具有更高的诊断价值<sup>[51]</sup>, 它们经处理后能够保持稳定, 且其长度(约 22 bp)易于检测, 很适合作为肿瘤的生物标志物, 对于预测肿瘤发生、转移和预后也有着重要作用<sup>[52-53]</sup>。一项 Meta 分析纳入了 73 项研究共 59 个 miRNA, 总敏感度、特异度分别为 0.75、0.79, 其中 U6 标准化基因具有更好的诊断价值, 表明循环 miRNA 可作为 GC 的诊断生物标志物, 然而 EGC 的筛查与诊断仍需要特异性 miRNA<sup>[54]</sup>。Yu 等<sup>[55]</sup>对中性粒细胞分泌的外泌体进行检测, 发现 miRNA 223-3p 是差异表达最多的 miRNA, 在 GC 中具有优异的诊断价值。hsa-miR-1306-5p、hsa-miR-3173-5p 和 hsa-miR-296-5p 在 GC 患者血液中的表达水平较低, 是 GC 的有效预测因子并与 GC 的临床分期密切相关<sup>[56]</sup>。此外, 通过多种 miRNA 联合检测能够进一步提高 GC 诊断的准确率<sup>[57]</sup>。例如血清 miR-181、miR-652 和 CA724 与 GC 的发生发展密切相关, 这 3 项指标的组合对 EGC 具有诊断价值, 其敏感度和特异度分别为 92.5% 和 86.8%<sup>[58]</sup>。另一项研究开发了一种包含 12 种 miRNA 的生物标志物面板用于从高危人群中识别 GC 患者, 获得了 87.0% 的总体敏感度, 特异度为 68.4%, 并且在无症状人群大规模筛查中具有成本效益<sup>[59]</sup>。Wu 等<sup>[60]</sup>通过分析 15 832 例受试者的游离 miRNA 谱筛选出了 100 个恶性与非恶性个体差异表达的游离 miRNA, 并通过机器学习构建的模型成功检测到了 EGC, 敏感度和特异度分别可达 0.993 和 0.990, 提示 miRNA 的特征可以作为 GC 筛查和早期诊断的可靠生物标志物。

### 2.3.3 环状 RNA

circRNA 是一类具有闭合环状结构的非编码 RNA 分子, 与传统的线性 RNA 不同, 这种环状结构使得 circRNA 有更好的稳定性。多数 circRNA 可通过海绵作用调控 miRNA, 进一步影响其下游靶基因的表达, 这种调控机制是 circRNA 参与 GC 发生发展的一个重要途径<sup>[61]</sup>。Zhao 等<sup>[62]</sup>发现 GC 患者肿瘤组织和血浆中的 hsa\_circ\_0000181 水平显

著低于非肿瘤组织或健康人血浆, 其在 GC 组织中的表达水平与肿瘤直径、淋巴结转移、远处转移和 CA19-9 水平显著相关。Yuan 等<sup>[63]</sup>发现 circRNA\_102231 在 GC 组织和血浆样本中的表达显著上调, 可作为 GC 的诊断标志物。另一项研究表明 GC 患者血浆中的 hsa\_circ\_0000520 比 GC 组织中的 hsa\_circ\_0000520 具有更好的诊断价值, 其在血浆中的曲线下面积(area under the curve, AUC)、敏感度和特异度分别为 0.897、82.4% 和 84.4%, 高于 GC 组织中的 0.613、53.6% 和 85.7%<sup>[64]</sup>。

多种 circRNA 组合的诊断价值同样高于单独 circRNA<sup>[65]</sup>。下调的 hsa\_circ\_0000096 和 hsa\_circ\_002059 的 AUC 分别为 0.82 和 0.73, 而联合使用时可增加到 0.91; hsa\_circ\_0000745 的 AUC 为 0.683, 而与 CEA 联合使用时可增加到 0.775<sup>[66]</sup>。Roy 等<sup>[67]</sup>开发了一个基于 8-circRNA 的预测模型来诊断 GC, 能够准确识别 EGC 患者, 验证队列中的 AUC 为 0.83。尽管当前的研究表明 circRNA 有望成为 GC 诊治的有效标志物, 但仍需在更大的临床样本队列中进行验证。

### 2.4 代谢组学标志物

代谢组学标志物是通过分析体液中的代谢物来识别 GC 的早期信号, 包括氨基酸、脂肪酸、糖类、氮源化合物等, 某些代谢产物已被发现与肿瘤的发生密切相关。目前最大的挑战在于不同人群和不同病理类型的 GC 可能表现出不同的代谢特征, 因此需要建立更为广泛且多样的数据库。此外, 代谢组学分析的标准化体系尚未完全建立, 不同技术平台间的数据可比性仍存在显著差异, 这可能影响结果的可重复性和实际临床应用。

Kwon 等<sup>[68]</sup>发现了 GC 患者尿液与健康人群相比存在差异的 9 种代谢物, 诊断模型显示出超过 90% 的敏感度和特异度, 具有对风险人群进行大规模筛查的潜力。Huang 等<sup>[69]</sup>同样发现了 GC 患者尿液样本中存在差异的 18 种含氨基代谢物, 构建的模型预测 GC 的正确率为 88.9%, 揭示了 GC 与含氨基代谢物之间的密切联系。Shimura 等<sup>[70]</sup>发现尿液中的尿蛋白三叶因子 1 和解整合素样金属蛋白酶 12 表达水平是 GC 的独立诊断生物标志物, 两种尿蛋白和幽门螺杆菌的尿液生物标志物组合在训练队列和验证队列中显著区分了 GC 和良性病变患者, 并可以高精度区分 EGC。其他被研究的尿液代谢物质还包括亚硝酸盐、D-异亮氨酸和 D-

丝氨酸等<sup>[71]</sup>。而 Cai 等<sup>[72]</sup>则分析了 GC 患者血液中的脂质代谢紊乱情况,发现其血清脂质代谢特征与 GC 组织部分一致,揭示了一种基于血脂代谢谱诊断 GC 的策略。 $\alpha$ -亚麻酸、亚油酸和棕榈酸等脂肪酸也可能成为高危人群和 GC 早期诊断的生物标志物<sup>[73]</sup>。

### 2.5 多肽类或蛋白类标志物

通过分析体内蛋白质的表达谱,可以识别 GC 的早期信号、进行疾病分型和预后评估。例如多肽蛋白中的胃蛋白酶原 (pepsinogen, PG) 和胃泌素-17 (gastrin-17, G-17) 在 GC 筛查中具有重要意义,PG I、G-17 和蛋白 p27 的组合可作为诊断 EGC 和上皮内瘤变的标志物,且 PG I  $\leq$  70  $\mu$ g/L、PG I/PG II 比值 (pepsinogen I to pepsinogen II ratio, PGR)  $\leq$  3 可作为筛选 EGC 的临界值<sup>[74]</sup>; G-17 联合 PGR 诊断的准确率最高,最佳截断点为 G-17 > 3.89 pmol/L、PGR < 14.14,可更有效地进行人群中的 GC 筛查<sup>[75]</sup>。

Liu 等<sup>[76]</sup>的研究表明血清中白介素增强子结合因子 2 (interleukin enhancer binding factor 2, ILF2) 在胃癌患者 (227.8  $\mu$ g/L) 中的水平显著高于胃良性病变患者 (72.0  $\mu$ g/L) 和健康对照者 (56.8  $\mu$ g/L),对于 EGC 和晚期 GC 都具有良好的诊断价值,优于传统的血液学指标。Yi 等<sup>[77]</sup>发现转化生长因子  $\beta$  受体 III (transforming growth factor- $\beta$  receptor III, TGF $\beta$  R III)、淋巴细胞活化基因 3 蛋白、羧肽酶 A2 (carboxypeptidase A2, CPA2)、核心蛋白聚糖蛋白和血管生成素样蛋白 3 等 5 种特异性差异表达蛋白具有区分 GC 的能力,其中 CPA2 和 TGF $\beta$  R III 的组合在诊断 GC 方面具有更强的潜力 (AUC = 0.801),可用作我国沿海人群 GC 筛查的血清标志物。其他常见 GC 特异性蛋白还包括血清胃癌相关抗原、突触核蛋白、胰岛素样生长因子结合蛋白 7、肿瘤相关抗原、肝细胞生长因子等,在 GC 诊断方面的表现均优于传统标志物<sup>[78-82]</sup>。

### 2.6 细胞来源的外泌体

外泌体是一类直径为 30~200 nm 的细胞外囊泡,由细胞分泌并广泛存在于体液中,其中包含蛋白质、脂质和 miRNA 等。近年的研究表明,外泌体 miRNA 在 EGC 诊断中展现出比血浆 miRNA 更大的生物标志物潜力。外泌体的囊泡结构为 miRNA 提供了天然的物理屏障,使其能够有效抵抗核糖核酸酶降解并保持长期稳定性。此外,外泌体在体

液中的丰度较高,且其成分与来源细胞高度相关,使基于外泌体的检测具有更高的特异度<sup>[83-84]</sup>。

多数研究基于 GC 患者的血液样本,通过定量反转录聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 筛选差异表达的外泌体 miRNA,并结合敏感度、特异度及 AUC 评估其诊断效能。同时为了提高诊断精准度,通常采用多 miRNA 联合检测策略<sup>[85]</sup>。例如 Tang 等<sup>[86]</sup>的研究发现 EGC 患者血清外泌体 miR-92b-3p、let-7g-5p、miR-146b-5p 和 miR-9-5p 水平显著升高 ( $P < 0.05$ ),与 CEA 联合诊断时效率最高,敏感度和特异度分别为 58% 和 90%。Yu 等<sup>[55]</sup>研究表明中性粒细胞来源的外泌体 miRNA 丰度可以很好地区分 GC 患者和健康人群。Cai 等<sup>[87]</sup>发现外泌体 lncRNA 具有较高的诊断价值,lnc RNA PCSK2-2:1 在 GC 患者中的表达水平显著下调,诊断敏感度和特异度分别为 84% 和 86.5%,与传统诊断标志物 (如 CEA、CA724 和 CA19-9) 相比具有显著的优势。尽管这些外泌体 RNA 被描述为潜在的 GC 生物标志物,但仍需要更多高质量研究来证实它们在 EGC 中的诊断价值 (表 1)。

## 3 总结与展望

生物学标志物检测在胃癌诊断中具有独特优势,包括:①安全性高,避免了内镜检查可能引起的黏膜损伤、出血或穿孔等并发症风险,以及影像学检查中的辐射暴露,尤其适用于年老体弱或合并其他疾病的患者。②操作便捷,液体活检作为一种低侵入性检测方式,可通过外周体液样本实现反复多次采样,从而动态监测肿瘤进展和预后。③成本效益显著,传统肿瘤标志物检测成本低于影像学 and 内镜检查,适用于大规模人群初筛。④早期筛查潜力大,一些新型血清标志物可在影像学或内镜尚未发现明显病变时提示肿瘤存在,通过多种标志物的联合检测能够有效提高早期诊断的特异度和敏感度。

然而,这些新型肿瘤标志物也存在明显不足,例如:①无法精确定位病变,肿瘤标志物仅能提示肿瘤存在或活动性,不能判断病变部位、大小、浸润深度及周围淋巴结转移情况,难以满足病理分期需求。②缺乏标准化检测体系,不同实验室采用的检测方法和试剂盒可能存在差异,导致结果可比性差,影响解读。③研究数据有限,部分特异性标志物可能存在个体差异,需要大规模临床数据

表1 可用于早期胃癌诊断的标志物汇总

类别	定义	优点	缺点
传统标志物	目前临床常用的生物标志物,如CEA、CA19-9、CA724、AFP等	广泛应用于临床,检测技术成熟,成本低	敏感度和特异度较低,早期胃癌检出率低,易受其他疾病干扰,难以作为胃癌筛查和早期诊断的可靠指标
CTC	从原发肿瘤脱落后进入血液循环的细胞	直接反映肿瘤存在,具有高特异度	早期胃癌中CTC数量少,检测难度大;且检测技术复杂,成本高,检测方法及阳性标准暂未统一
cfDNA、ctDNA	外周循环中来源于肿瘤细胞的DNA片段	具有高敏感度,液体活检能够通过检测ctDNA中与胃癌相关的基因突变和甲基化标志物,帮助实现胃癌的早期诊断	①早期胃癌中ctDNA含量低 ②检测技术要求高、成本高,数据分析复杂。检测方式标准化、准确性和一致性问题仍有待解决 ③ctDNA仅占cfDNA的一小部分,如何从大量的非肿瘤DNA中分离出肿瘤特异性的ctDNA,仍然是液体活检的一大难点
lncRNA	一类长度超过200个核苷酸的非编码RNA分子,通过调控基因表达参与肿瘤的发生、发展和转移	在早期胃癌中表达异常,具有潜力,可能作为新型标志物	研究尚不充分,临床应用有限;机制复杂,需进一步验证
sncRNA	一类长度为20~300个核苷酸且不编码的小RNA分子,包括miRNA、siRNA、snRNA等	具有较高的特异度	多数小RNA不稳定,易被核酸酶降解;研究相对较少,在胃癌中的具体作用机制尚不明确;作为标志物的临床验证不足
circRNA	属于非编码RNA的范畴,在基因表达调控中发挥重要作用	在体液中具有相对较高的稳定性,适合作为非侵入性生物标志物,易于检测	早期胃癌中特异性miRNA/circRNA尚需大规模临床研究明确;检测技术成本高,标准化不足
代谢组学标志物	通过某些特定的代谢产物或代谢通路的变化,反映胃癌的存在、发展及转归。常见的代谢组学标志物包括氨基酸、脂肪酸、糖类代谢物、核苷酸等	代谢组学可以通过代谢物的变化识别早期代谢异常,帮助早期发现胃癌和肿瘤代谢信息,辅助诊断	代谢物种类多,个体差异大,影响因素较多;数据分析复杂,标准化不足
多肽类或蛋白质类	肿瘤相关多肽或蛋白质,如胃蛋白酶原等	部分标志物在早期胃癌诊断中已有应用。技术成熟,部分标志物已用于临床	敏感度和特异度有限,易受其他疾病干扰
细胞来源的外泌体	细胞分泌的微小囊泡,携带蛋白质、RNA等信息	富含肿瘤信息,具有高潜力。可用于肿瘤诊断和治疗监测	分离和检测技术复杂,技术成本高,标准化不足
其他潜力标志物	多个层面标志物包括糖类、微生物、炎症反应相关的新型标志物等	在有限的研究中表现出了一定的诊断价值,可能提供了新的诊断方向,具有创新性和潜力	研究尚处于早期阶段,需要更多高质量研究验证和临床转化

注:AFP,甲胎蛋白;CA19-9,糖类抗原19-9;CA724,糖类抗原724;CEA,癌胚抗原;cfDNA,游离DNA;ctDNA,循环肿瘤DNA;CTC,循环肿瘤细胞;circRNA,环状RNA;lncRNA,长链非编码RNA;miRNA,微小RNA;siRNA,小干扰RNA;snRNA,小核RNA;sncRNA,非编码小RNA。

验证其普适性和诊断效力。④临床应用受限,由于富集技术复杂、检测成本高昂等问题,限制了其在常规诊疗中的推广。尽管新型液体活检标志物在机制上更具特异性,但由于体液中生物分子含量较低,现有检测方法的可靠性尚不足以支持其作

为首选生物标志物,在早期肿瘤诊断方面仍存在一定局限性。欧洲肿瘤内科学会指出,目前临床证据不足以证明液体活检的临床有效性和诊断GC的实用性,仅建议在组织活检不适合或不可行时考虑使用<sup>[88]</sup>。

如何进一步提高液体活检的检测敏感度与特异性,并建立基于液体活检的肿瘤早期筛查体系,将成为该领域研究的重点方向和发展机遇。未来突破方向需聚焦于多维度的技术创新:①开发高敏感度的富集技术和检测方法,降低检测成本。②通过大规模临床研究验证新型标志物组合的诊断效能,明确最佳检测分子、检测方案及阳性指标划分。③结合人工智能技术,整合影像学与血清标志物特征,构建高精度诊断模型,提升早期病变检出率<sup>[89]</sup>。④探索基因组学、蛋白质组学、代谢组学和免疫学等多组学技术在标志物筛选中的应用,推动多模态个体化精准医疗的发展。这些努力将为GC早期诊断和精准治疗提供重要支持,具有深远的临床意义。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 耿莹,负责文章的总体构思和框架设计,并撰写初稿;雷圆圆,参与文章内容的初步审阅和修改;刘心娟,负责文章内容的最终审阅、修改与指导工作

**人工智能使用声明** 本文未使用任何人工智能相关工具对文字进行处理

## 参考文献

- [1] WALDUM H, FOSSMARK R. Gastritis, Gastric Polyps and Gastric Cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6548.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249.
- [3] THRIFT AP, EL-SERAG HB. Burden of Gastric Cancer [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(3): 534–542.
- [4] LÓPEZ MJ, CARBAJAL J, ALFARO AL, et al. Characteristics of gastric cancer around the world [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2023, 181: 103841.
- [5] YANG W, ZHAO H, YU Y, et al. Updates on global epidemiology, risk and prognostic factors of gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(16): 2452–2468.
- [6] VENERITO M, VASAPOLLI R, ROKKAS T, et al. Gastric cancer: epidemiology, prevention, and therapy [J]. *Helicobacter*, 2018, 23(Suppl\_1): e12518.
- [7] XIA J, AADAM AA. Advances in screening and detection of gastric cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2022, 125(7): 1104–1109.
- [8] TAN Z. Recent Advances in the Surgical Treatment of Advanced Gastric Cancer: A Review [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 3537–3541.
- [9] QIU H, CAO S, XU R. Cancer incidence, mortality, and burden in China: a time-trend analysis and comparison with the United States and United Kingdom based on the global epidemiological data released in 2020 [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(10): 1037–1048.
- [10] ZHANG Q, CHEN Z, CHEN C, et al. Training in early gastric cancer diagnosis improves the detection rate of early gastric cancer: an observational study in China [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(2): e384.
- [11] YANG K, LU L, LIU H, et al. A comprehensive update on early gastric cancer: defining terms, etiology, and alarming risk factors [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 15(3): 255–273.
- [12] SUZUKI H, ODA I, ABE S, et al. High rate of 5-year survival among patients with early gastric cancer undergoing curative endoscopic submucosal dissection [J]. *Gastric Cancer*, 2016, 19(1): 198–205.
- [13] YOUNG E, PHILPOTT H, SINGH R. Endoscopic diagnosis and treatment of gastric dysplasia and early cancer: Current evidence and what the future may hold [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(31): 5126–5151.
- [14] GUAN W, HE Y, XU R. Gastric cancer treatment: recent progress and future perspectives [J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 57.
- [15] SCHUSTER IP, DIMAIO CJ. Endoscopic Ultrasound in Gastric Cancer [J]. *Surg Clin North Am*, 2025, 105(1): 65–73.
- [16] 邱盼盼. 消化内镜评估早期胃癌水平边界的应用[J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2023, 15(1): 67–70,81.
- [17] ZHANG Q, SHAN F, LI Z, et al. A prospective study on the changes and clinical significance of pre-operative and post-operative circulating tumor cells in resectable gastric cancer[J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 171.
- [18] MA S, ZHOU M, XU Y, et al. Clinical application and detection techniques of liquid biopsy in gastric cancer [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 7.
- [19] THANH HUONG P, GURSHANEY S, THANH BINH N, et al. Emerging Role of Circulating Tumor Cells in Gastric Cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(3):695.
- [20] ZHENG L, ZOU K, YANG C, et al. Inflammation-based indexes and clinicopathologic features are strong predictive values of preoperative circulating tumor cell detection in gastric cancer patients [J]. *Clin Transl Oncol*, 2017, 19(9): 1125–1132.

- [21] KANG HM, KIM GH, JEON HK, et al. Circulating tumor cells detected by lab-on-a-disc: Role in early diagnosis of gastric cancer[J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0180251.
- [22] CHENG R, PENG Y, SUN X, et al. Circulating Tumor Cells as Diagnostic Markers of Early Gastric Cancer and Gastric Precancerous Lesions [J]. *Oncology*, 2023, 101(8): 512-519.
- [23] ZHENG X, FAN L, ZHOU P, et al. Detection of Circulating Tumor Cells and Circulating Tumor Microemboli in Gastric Cancer [J]. *Transl Oncol*, 2017, 10(3): 431-441.
- [24] TANG L, ZHAO S, LIU W, et al. Diagnostic accuracy of circulating tumor cells detection in gastric cancer: systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 314.
- [25] FIALA C, KULASINGAM V, DIAMANDIS EP. Circulating Tumor DNA for Early Cancer Detection[J]. *J Appl Lab Med*, 2018, 3(2): 300-313.
- [26] CAMPOS-CARRILLO A, WEITZEL JN, SAHOO P, et al. Circulating tumor DNA as an early cancer detection tool[J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 207: 107458.
- [27] 聂宇魁, 余超, 郭勤平, 等. 循环肿瘤 DNA 在消化道肿瘤早期筛查中的研究进展 [J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2024, 16(2): 201-207.
- [28] KIM K, SHIN DG, PARK MK, et al. Circulating cell-free DNA as a promising biomarker in patients with gastric cancer: diagnostic validity and significant reduction of cfDNA after surgical resection[J]. *Ann Surg Treat Res*, 2014, 86(3): 136-142.
- [29] ZHONG Y, FAN Q, ZHOU Z, et al. Plasma cfDNA as a Potential Biomarker to Evaluate the Efficacy of Chemotherapy in Gastric Cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 3099-3106.
- [30] QI Q, PAN Y, SHEN J, et al. Circulating DNA for detection of gastric cancer [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(12): 2558-2564.
- [31] LAN Y, CHEN M, FANG W, et al. Clinical relevance of cell-free DNA in gastrointestinal tract malignancy [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(2): 3009-3017.
- [32] NORMANDO SRC, DELGADO PO, RODRIGUES A, et al. Circulating free plasma tumor DNA in patients with advanced gastric cancer receiving systemic chemotherapy [J]. *BMC Clin Pathol*, 2018, 18: 12.
- [33] YU P, CHEN P, WU M, et al. Multi-dimensional cell-free DNA -based liquid biopsy for sensitive early detection of gastric cancer [J]. *Genome Med*, 2024, 16(1): 79.
- [34] BU J, LEE T, JEONG W, et al. Enhanced detection of cell-free DNA (cfDNA) enables its use as a reliable biomarker for diagnosis and prognosis of gastric cancer [J]. *PLoS One*, 2020, 15(12): e0242145.
- [35] LI W, ZHANG X, LU X, et al. 5-Hydroxymethylcytosine signatures in circulating cell-free DNA as diagnostic biomarkers for human cancers [J]. *Cell Res*, 2017, 27(10): 1243-1257.
- [36] PIMSON C, EKALAKSANANAN T, PIENTONG C, et al. Aberrant methylation of PCDH10 and RASSF1A genes in blood samples for non-invasive diagnosis and prognostic assessment of gastric cancer[J]. *PeerJ*, 2016, 4: e2112.
- [37] JOO MK, KIM KH, PARK JJ, et al. CpG island promoter hypermethylation of Ras association domain family 1A gene contributes to gastric carcinogenesis [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(4): 3039-3046.
- [38] SHI D, HAN M, GAO N, et al. Association of RASSF1A promoter methylation with gastric cancer risk: a meta-analysis[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(2): 943-948.
- [39] DONG Z, XIANG H, WU H, et al. LncRNA expression signature identified using genome-wide transcriptomic profiling to predict lymph node metastasis in patients with stage T1 and T2 gastric cancer [J]. *Gastric Cancer*, 2023, 26(6): 947-957.
- [40] POURGHASEM N, GHORBANZADEH S, NEJATIZADEH A. Expression and Regulatory Roles of Small Nucleolar RNA Host Gene 4 in Gastric Cancer [J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2023, 24(9): 767-779.
- [41] ZHANG Y, YUAN Y, ZHANG Y, et al. SNHG7 accelerates cell migration and invasion through regulating miR-34a-Snail-EMT axis in gastric cancer [J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(1): 142-152.
- [42] TONG J, MA X, YU H, et al. SNHG15: a promising cancer-related long noncoding RNA [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 5961-5969.
- [43] SHUAI Y, MA Z, LU J, et al. LncRNA SNHG15: A new budding star in human cancers[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(1): e12716.
- [44] LU Q, YU T, OU X, et al. Potential lncRNA diagnostic biomarkers for early gastric cancer [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6): 9545-9552.
- [45] ZHANG G, CHI N, LU Q, et al. LncRNA PTCSC3 Is a Biomarker for the Treatment and Prognosis of Gastric Cancer [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2020, 35(1): 77-81.
- [46] ZONG W, FENG W, JIANG Y, et al. Evaluating the diagnostic and prognostic value of serum long non-

- coding RNA CTC-497E21.4 in gastric cancer [J]. Clin Chem Lab Med, 2019, 57(7): 1063-1072.
- [47] YANG Y, SHAO Y, ZHU M, et al. Using gastric juice lncRNA-ABHD11-AS1 as a novel type of biomarker in the screening of gastric cancer [J]. Tumour Biol, 2016, 37(1): 1183-1188.
- [48] BAKINOWSKA E, KIEŁBOWSKI K, SKÓRKA P, et al. Non-Coding RNA as Biomarkers and Their Role in the Pathogenesis of Gastric Cancer-A Narrative Review [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(10):5144.
- [49] GE L, ZHANG N, LI D, et al. Circulating exosomal small RNAs are promising non-invasive diagnostic biomarkers for gastric cancer [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(24): 14 502-14 513.
- [50] AMELI MOJARAD M, AMELI MOJARAD M, SHOJAEI B, et al. piRNA: A promising biomarker in early detection of gastrointestinal cancer [J]. Pathol Res Pract, 2022, 230: 153757.
- [51] SHEKARI N, BARADARAN B, SHANEHBANDI D, et al. Circulating MicroRNAs: Valuable Biomarkers for the Diagnosis and Prognosis of Gastric Cancer [J]. Curr Med Chem, 2018, 25(6): 698-714.
- [52] WU X, TAN X, FU S. May Circulating microRNAs be Gastric Cancer Diagnostic Biomarkers? [J]. J Cancer, 2015, 6(12): 1206-1213.
- [53] JIANG C, CHEN X, ALATTAR M, et al. MicroRNAs in tumorigenesis, metastasis, diagnosis and prognosis of gastric cancer [J]. Cancer Gene Ther, 2015, 22(6): 291-301.
- [54] AALAMI AH, AALAMI F, SAHEBKAR A. Gastric Cancer and Circulating microRNAs: An Updated Systematic Review and Diagnostic Meta-Analysis [J]. Curr Med Chem, 2023, 30(33): 3798-3814.
- [55] YU D, ZHANG J, WANG M, et al. Exosomal miRNAs from neutrophils act as accurate biomarkers for gastric cancer diagnosis [J]. Clin Chim Acta, 2024, 554: 117773.
- [56] LI J, CHEN Z, LI Q, et al. Study of miRNA and lymphocyte subsets as potential biomarkers for the diagnosis and prognosis of gastric cancer [J]. PeerJ, 2024, 12: e16660.
- [57] KAHROBA H, HEJAZI MS, SAMADI N. Exosomes: from carcinogenesis and metastasis to diagnosis and treatment of gastric cancer [J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(9): 1747-1758.
- [58] TIAN W, PANG X, LUAN F. Diagnosis value of miR-181, miR-652, and CA72-4 for gastric cancer [J]. J Clin Lab Anal, 2022, 36(6): e24411.
- [59] SO J, KAPOOR R, ZHU F, et al. Development and validation of a serum microRNA biomarker panel for detecting gastric cancer in a high-risk population [J]. Gut, 2021, 70(5): 829-837.
- [60] WU P, ZHANG C, TANG X, et al. Pan-cancer characterization of cell-free immune-related miRNA identified as a robust biomarker for cancer diagnosis [J]. Mol Cancer, 2024, 23(1): 31.
- [61] LI R, JIANG J, SHI H, et al. CircRNA: a rising star in gastric cancer [J]. Cell Mol Life Sci, 2020, 77(9): 1661-1680.
- [62] ZHAO Q, CHEN S, LI T, et al. Clinical values of circular RNA 0000181 in the screening of gastric cancer [J]. J Clin Lab Anal, 2018, 32(4): e22333.
- [63] YUAN G, DING W, SUN B, et al. Upregulated circRNA\_102231 promotes gastric cancer progression and its clinical significance [J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 4936-4945.
- [64] SUN H, TANG W, RONG D, et al. Hsa\_circ\_0000520, a potential new circular RNA biomarker, is involved in gastric carcinoma [J]. Cancer Biomark, 2018, 21(2): 299-306.
- [65] LI P, CHEN H, CHEN S, et al. Circular RNA 0000096 affects cell growth and migration in gastric cancer [J]. Br J Cancer, 2017, 116(5): 626-633.
- [66] HUANG M, HE Y, LIANG L, et al. Circular RNA hsa\_circ\_0000745 may serve as a diagnostic marker for gastric cancer [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(34): 6330-6338.
- [67] ROY S, KANDA M, NOMURA S, et al. Diagnostic efficacy of circular RNAs as noninvasive, liquid biopsy biomarkers for early detection of gastric cancer [J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 42.
- [68] KWON HN, LEE H, PARK JW, et al. Screening for Early Gastric Cancer Using a Noninvasive Urine Metabolomics Approach [J]. Cancers (Basel), 2020, 12(10):2904.
- [69] HUANG R, SHEN K, HE Q, et al. Metabolic Profiling of Urinary Chiral Amino-Containing Biomarkers for Gastric Cancer Using a Sensitive Chiral Chlorine-Labeled Probe by HPLC-MS/MS [J]. J Proteome Res, 2021, 20(8): 3952-3962.
- [70] SHIMURA T, DAYDE D, WANG H, et al. Novel urinary protein biomarker panel for early diagnosis of gastric cancer [J]. Br J Cancer, 2020, 123(11): 1656-1664.
- [71] LOPES C, CHAVES J, ORTIGÃO R, et al. Gastric

- cancer detection by non-blood-based liquid biopsies: A systematic review looking into the last decade of research [J]. *United European Gastroenterol J*, 2023, 11 (1): 114–130.
- [72] CAI Z, WANG W, CHEN D, et al. Diagnosis and prognosis prediction of gastric cancer by high-performance serum lipidome fingerprints [J]. *EMBO Mol Med*, 2024, 16(12): 3089–3112.
- [73] HUANG S, GUO Y, LI Z, et al. Identification and Validation of Plasma Metabolomic Signatures in Precancerous Gastric Lesions That Progress to Cancer [J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(6): e2114186.
- [74] YANAN Z, JUAN W, JUN W, et al. Application of serum gastric function markers and digestive tumor indices to the diagnosis of early gastric cancer and precancerous lesions [J]. *Saudi Med J*, 2023, 44 (8): 795–800.
- [75] SHEN H, XIONG K, WU X, et al. The Diagnostic Value of Serum Gastrin-17 and Pepsinogen for Gastric Cancer Screening in Eastern China [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2021, 2021: 6894248.
- [76] LIU S, WANG J, LIU M, et al. ILF2 protein is a promising serum biomarker for early detection of gastric cancer [J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 1447.
- [77] YI Y, NAN R, LU J, et al. Screening of novel serum biomarkers for gastric cancer in coastal populations using a protein microarray [J]. *Cancer Sci*, 2023, 114 (8): 3396–3410.
- [78] WU S, QU X, WANG N, et al. MG7-Ag, hTERT, and TFF2 identified high-risk intestinal metaplasia and constituted a prediction model for gastric cancer [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2023, 136(5): 610–612.
- [79] PAN Y, ZHENG Y, YANG J, et al. A new biomarker for the early diagnosis of gastric cancer: gastric juice- and serum-derived SNCG [J]. *Future Oncol*, 2022, 18(28): 3179–3190.
- [80] LIU C, WU F, ZHUANG Y, et al. The diagnostic value of serum insulin-like growth factor binding protein 7 in gastric cancer [J]. *PeerJ*, 2023, 11: e15419.
- [81] WANG S, QIN J, YE H, et al. Using a panel of multiple tumor-associated antigens to enhance autoantibody detection for immunodiagnosis of gastric cancer [J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(8): e1452582.
- [82] GAO L, WANG F, ZHENG Y, et al. Roles of Fibroblast Activation Protein and Hepatocyte Growth Factor Expressions in Angiogenesis and Metastasis of Gastric Cancer [J]. *Pathol Oncol Res*, 2019, 25(1): 369–376.
- [83] THIND A, WILSON C. Exosomal miRNAs as cancer biomarkers and therapeutic targets [J]. *J Extracell Vesicles*, 2016, 5: 31292.
- [84] ZHAO G, ZHOU A, LI X, et al. The Significance of Exosomal RNAs in the Development, Diagnosis, and Treatment of Gastric Cancer [J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12 (1): 73.
- [85] ZHANG Z, WU H, CHONG W, et al. Liquid biopsy in gastric cancer: predictive and prognostic biomarkers [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(10): 903.
- [86] TANG S, CHENG J, YAO Y, et al. Combination of Four Serum Exosomal miRNAs as Novel Diagnostic Biomarkers for Early-Stage Gastric Cancer [J]. *Front Genet*, 2020, 11: 237.
- [87] CAI C, ZHANG H, ZHU Y, et al. Serum Exosomal Long Noncoding RNA pscsk2-2:1 As A Potential Novel Diagnostic Biomarker For Gastric Cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 10035–10041.
- [88] PASCUAL J, ATTARD G, BIDARD FC, et al. ESMO recommendations on the use of circulating tumour DNA assays for patients with cancer: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(8): 750–768.
- [89] 张秋盛, 林祺, 李广华, 等. 基于人工智能的深度学习技术在胃癌领域应用的研究进展 [J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2024, 16(2): 223–230.

收稿日期: 2025-02-19