



中国肿瘤标志物应用现状与发展*

王传新^{ID}[△]

山东大学齐鲁医院 检验医学中心(济南 250063)

【摘要】 肿瘤标志物在早期筛查、辅助诊断、疗效评估和预后判断中的作用日益凸显,已成为肿瘤精准诊疗体系的重要组成部分。本文系统回顾了肿瘤标志物近两个世纪的发展历程,从早期蛋白类标志物演进至基因组学时代;重点阐述了我国肿瘤标志物规范化应用的基本原则、实验室应用现状,以及在肺癌、肝癌等重点癌种中的临床应用建议;并深入剖析了以液体活检技术为支撑的ctDNA基因标志物、DNA甲基化、外泌体及循环肿瘤细胞等多维度标志物研究,以及人工智能模型构建等前沿领域的研究进展及临床转化挑战,以期为我国肿瘤标志物的创新发展与规范应用提供参考,助力提升肿瘤精准防控水平。

【关键词】 肿瘤标志物 精准诊疗 临床应用 综述

The Clinical Application and Development of Tumor Biomarkers in China

WANG Chuanxin^{ID}[△]. Department of Clinical Laboratory, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250063, China

[△] Corresponding author, E-mail: wcx6601@126.com

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.82327802).

[Abstract] Tumor biomarkers play an increasingly prominent role in early screening, auxiliary diagnosis, efficacy evaluation, and prognosis assessment, becoming an essential component of the precision oncology system. This article systematically reviews the nearly two-century development history of tumor markers, from early protein-based markers to the genomics era. It focuses on the fundamental principles of standardized application of tumor markers in China, the current laboratory application status, and clinical application recommendations for key cancer types such as lung cancer and liver cancer. Additionally, it delves into multidimensional marker research supported by liquid biopsy technologies, including ctDNA genetic markers, DNA methylation, exosomes, and circulating tumor cells, as well as cutting-edge advancements and clinical translation challenges in areas such as artificial intelligence model construction. This review aims to provide insights for the innovative development and standardized application of tumor markers in China, thereby enhancing the precision of cancer prevention and control.

[Key words] Tumor biomarkers Precision diagnosis and treatment Clinical application Review

恶性肿瘤是严重危害人类健康的重大公共卫生问题,给全球带来沉重的疾病负担。近年来,受人口老龄化、生活方式变化等多重因素影响,我国恶性肿瘤发病率持续上升,癌谱构成日趋复杂,整体防控形势十分严峻。最新数据显示,2022年中国新发恶性肿瘤病例约482万,死亡病例约257万,发病与死亡人数均位居全球首位,对社会经济发展和医疗卫生系统构成严峻挑战^[1]。在此背景下,加强恶性肿瘤的早期发现与精准治疗,已成为提高患者五年生存率、减轻全社会医疗负担的关键路径,也是落实“健康中国”国家战略的核心任务之一。

肿瘤标志物是指在恶性肿瘤的发生和增殖过程中,由肿瘤细胞本身产生,或由机体对肿瘤细胞反应而异常

产生和(或)升高的,能够反映肿瘤存在和生长的一类物质,这些物质可存在于患者的血液、体液、细胞或组织中^[2]。随着医学科技的快速发展,肿瘤标志物已成为肿瘤精准诊疗体系的重要组成部分,是恶性肿瘤早期筛查、辅助诊断、疗效评估、复发监测和预后判断的重要工具。其发展经历了从蛋白质到基因、从单一指标到多组学整合的深刻演变。在精准医学理念的推动下,肿瘤标志物的临床应用不断深化,正推动肿瘤诊疗模式从传统的组织病理学,迈向基于分子分型与液体活检的精准新范式。

1 肿瘤标志物发展历程

肿瘤标志物发展至今已有近180年的历史,其发展与检测技术的革新密不可分。自1846年本周蛋白首次被发现以来,该领域经历了长达百年的缓慢发展,直至20世纪中后期免疫学技术,尤其是单克隆抗体技术的突破,推动

* 国家自然科学基金(No. 82327802)资助

[△] 通信作者, E-mail: wcx6601@126.com

出版日期: 2026-03-20

了一系列蛋白类标志物在临床中规模化应用。进入20世纪80年代,分子生物学的兴起将肿瘤标志物的研究推进至基因层面。人类基因组计划完成后,高通量测序、基因/蛋白芯片、液体活检等新技术不断涌现,极大地拓展了肿瘤标志物的范畴,循环肿瘤细胞、循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)及外泌体等新型标志物不断涌现,展现出较传统指标更优的早期预警与动态监测能力^[9]。纵观其演进历程,可划分为以下四个关键阶段。

1.1 初步探索阶段(1846-1962年)

1846年, Henry Bence-Jones在多发性骨髓瘤患者的尿液与血清中首次发现了本周蛋白^[4],开创了肿瘤标志物研究先河。1927年, Zondek揭示了绒毛膜促性腺激素与妇科肿瘤有关;次年, Brown等报道了促肾上腺皮质激素与肺癌异位内分泌综合征相关。至1959年, Markert研究证实某些酶及其同工酶谱的异常变化与多种恶性肿瘤密切相关。该阶段的研究确立了体液中蛋白质、激素或酶活性改变与肿瘤状态之间的关联,为后续研究奠定了重要基础。

1.2 免疫检测时代(1963-1979年)

20世纪60至70年代,免疫学技术推动了肿瘤标志物的快速发展^[5]。1963年, Abelev发现甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)与原发肝癌的相关性;1965年, Freedman和Gold在结直肠癌组织中发现癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA),推动了肿瘤相关抗原研究的深入。1975年, Köhler和Milstein建立了单克隆抗体技术并荣获诺贝尔奖,为肿瘤标志物的高特异性检测提供了革命性工具,促进了糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)如糖类抗原19-9(CA19-9)、糖类抗原125(CA125)、糖类抗原15-3(CA15-3)、糖类抗原(CA242)、糖类抗原724(CA72-4)等的发现与应用。在此阶段,“肿瘤标志物”这一概念于1978年由Herberman首次提出,并于次年获得国际学术界的正式确认,标志着该领域进入系统化发展的新阶段。

1.3 单基因检测时代(1980-2004年)

1980年, Sanger和Gilbert因发明DNA测序技术获诺贝尔奖,为从基因层面解析肿瘤奠定了基础。此后,一系列癌基因与抑癌基因相继被发现,如1982年,首个人类致癌基因RAS被确认^[6];1986年,第一个抑癌基因*Rb-1*成功克隆;至今先后分离了100多种癌基因和30余种抑癌基因。随着分子生物学技术的兴起,以及在人类基因组计划的推动下,肿瘤标志物研究进入基因层面。2004年《新英格兰医学杂志》^[7]发表的研究证实,表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变可作为吉非替尼疗效的预测标志物,标志着肿瘤基因标志物正式进入指导个体化靶向治疗的新阶段^[8]。

1.4 基因组学时代(2005年-至今)

2005年二代测序技术(next-generation sequencing, NGS)的建立,以及后续液体活检技术的成熟,标志着肿瘤标志物研究进入了基因组学时代,其研究范畴扩展至基因突变、甲基化、微卫星不稳定性等多维指标。系列肿瘤基因检测试剂获批,例如,2014年,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准首款整合基因突变与甲基化特征的结直肠癌早筛产品;2016年,基于肿瘤组织的NGS伴随诊断与基于血浆游离DNA(cell-free DNA, cfDNA)的*EGFR*基因突变检测相继获批;2020年,两款NGS液体活检大基因检测组合(Panel)获FDA批准用于泛实体瘤用药指导;至2021年,基于ctDNA的微小残留病灶(minimal residual disease, MRD)检测被正式纳入美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)结直肠癌指南,用于术后复发风险评估。这些进展标志着肿瘤基因检测实现了从单基因到多基因、样本来源从组织拓展至液体活检、应用场景也从单一的用药指导延伸至早筛早诊、疗效评估与复发监控的全流程管理^[9]。

2 中国临床实验室的应用现状

在我国临床实验室,肿瘤标志物的应用已形成系统化体系,通过制定一系列卫生行业标准与专家共识等,明确了常用标志物的临床应用原则与规范建议,为各级医疗机构提供了统一指导。目前,肿瘤标志物检测项目已广泛覆盖绝大多数三级和二级医院,质量控制体系持续完善,其临床应用正朝着标准化与精准化水平不断提升,为全面提高肿瘤诊疗水平提供有力支撑。

2.1 肿瘤标志物临床应用的总体原则

肿瘤标志物的临床应用必须遵循科学、审慎的原则,基于美国临床生化学会及中华医学会检验医学分会发布的诸多共识^[10],其总体原则可归纳为以下几点:

2.1.1 辅助诊断,而非确诊依据

绝大多数肿瘤标志物缺乏器官和疾病特异性,水平升高可见于良性疾病、炎症等。因此,病理学检查仍是肿瘤诊断的“金标准”。肿瘤标志物的价值在于为临床提供诊断线索,尤其在高危人群的筛查中。

2.1.2 疗效监测与动态评估

这是肿瘤标志物最具价值的应用场景。治疗前后及随访期间,标志物水平的动态变化能有效反映治疗反应、提示疾病进展或复发,其价值远高于单次检测。

2.1.3 联合检测,优势互补

单一标志物的敏感性和特异性有限。采用多种标志物

联合检测,可起到互补作用,提高检测的敏感性和阳性率。

2.1.4 重视检测前与检测中的质量控制

样本的采集、处理、储存以及检测方法的标准化,均会显著影响结果的准确性。实验室必须建立并严格执行标准化操作程序,并积极参与室间质量评价,确保结果的可比性与可靠性。

2.2 肿瘤标志物检测的开展状况

我国肿瘤标志物的检测普及率与质量水平近年来稳步提升。根据国家卫生健康委临床检验中心数据,全国参加肿瘤标志物室间质评的实验室数量由2021年的4150家上升至2025年的6269家,覆盖了绝大多数三级医院及大量二级医院。检测项目以CEA、AFP、CA19-9、CA125、CA15-3和前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)等传统但核心的指标为主。同时,人附睾蛋白4(human epididymis protein 4, HE4)、CA50和CA242等服务于前沿探索与精准诊疗需求的标志物,在核心医疗中心的开展也日益普及。

国家卫生健康委临床检验中心的室间质评结果显示,我国肿瘤标志物检测质量持续改善。全部项目合格的实验室比例从2021年的84%~98%升至2025年的90.4%~99%,不及格实验室比例则由1.4%~10.6%降至0.8%~8%。AFP、CEA、CA19-9等常规项目的总体通过率普遍稳定在98%以上,标准化程度良好。然而,如 β 2-微球蛋白、铁蛋白等项目,因抗体特异性、校准品溯源等问题,不同实验室间结果离散度较大,提示其标准化体系尚需完善。

2.3 常见癌种肿瘤标志物的应用

不同癌种具有特异性的生物学特征,肿瘤标志物的应用需结合癌种特点遵循相应指南规范,以下针对肺癌、肝癌、消化道肿瘤、卵巢癌及前列腺癌的核心应用原则展开阐述。

2.3.1 肺癌

现有的肺癌标志物均缺乏足够的组织特异性与灵敏度,均不推荐用于无症状或高危人群的筛查,但在无法通过组织活检确诊时仍具有重要辅助诊断价值。《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2025版)》指出^[11],神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)和胃泌素释放肽前体(pro-gastrin-releasing peptide, ProGRP)作为小细胞肺癌的首选标志物,两者联合可用于辅助诊断、疗效评估与复发监测,其中ProGRP因更高的特异性而更具临床优势;而对于非小细胞肺癌,CEA、细胞角蛋白19片段(cytokeratin 19 fragment, CYFRA21-1)和鳞状上皮细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC)是常用标志

物,CYFRA21-1对肺鳞癌有较好提示作用,CEA则更常见于肺腺癌,动态监测其水平对疗效评估及预后具有重要意义。在分子标志物层面,EGFR基因突变,间变性淋巴瘤激酶(ALK)融合、c-ros原癌基因1(ROS1)融合及PD-L1表达等基因标志物,可用于指导靶向治疗与免疫治疗。

2.3.2 原发性肝癌

《原发性肝癌诊疗指南(2024年版)》明确指出^[12],AFP是肝细胞癌诊断与疗效监测中最重要、特异的血清标志物。AFP联合肝脏超声是肝癌高危人群的标准筛查方案。异常凝血酶原(protein induced by vitamin K absence or antagonist- II, PIVKA II)与甲胎蛋白异质体L3(alpha-fetoprotein-L3, AFP-L3)是重要补充,尤其对AFP阴性患者具有独立诊断价值。基于性别、年龄、AFP、PIVKA-II和AFP-L3构建的GALAD模型,在AFP阴性或低浓度表达的肝细胞癌识别中具有显著优势;其简化版本(如GAAD模型)及ASAP模型亦显示出与GALAD相近的诊断效能,为临床提供了更多实用化工具。

2.3.3 消化道肿瘤

在消化道肿瘤的临床管理中,肿瘤标志物的应用遵循癌种特异与联合评估相结合的原则。结直肠癌以CEA为核心监测指标;胃癌推荐CEA、CA19-9与CA72-4联合检测;胰腺癌以CA19-9为主要标志物,但更适用于疗效监测而非筛查;食管癌可联合SCC、CEA与CYFRA21-1进行辅助评估。所有解读必须结合影像学与病理学检查。

2.3.4 卵巢癌

应用以CA125、HE4及ROMA指数为核心。《中国卵巢癌规范诊疗质量控制指标(2022版)》^[13]指出,CA125是上皮性卵巢癌(尤其是浆液性癌)最常用的血清标志物,其阳性率与肿瘤分期及组织学类型相关,在绝经后人群的应用价值更高。目前不推荐在普通人群中常规筛查,但对高危人群建议采用经阴道超声联合CA125进行监测。HE4诊断特异性优于CA125,不受月经周期影响。两者联合的ROMA指数能有效评估盆腔肿块恶性风险,在绝经后患者中诊断敏感性可达90.6%。

2.3.5 前列腺癌

PSA具有较高的器官特异性,广泛用于前列腺癌筛查、辅助诊断、疗效监测及复发预测。NCCN指南(2025版)^[14]推荐血清PSA联合直肠指检进行高危人群筛查,必要时采用多参数磁共振引导靶向穿刺活检。血清总PSA>4 ng/mL为异常;当总PSA处于4~10 ng/mL的诊断灰区时,游离PSA/总PSA比值具有辅助鉴别价值,若游离/总PSA<0.16,提示前列腺癌风险增高,应建议穿刺活检。CSCO前列腺癌诊疗指南(2025版)指出,前列腺癌抗原

3(prostate cancer antigen 3, PCA3)基因表达检测可作为辅助诊断工具,用于评估总PSA水平在4~10 ng/mL范围内的患者是否需要进行前列腺穿刺活检。

肿瘤标志物的规范应用需强化“原则引领-质量控制-精准应用”的全链条管理,需严格遵循联合检测、综合判断等核心原则,依托室间质评体系保障检测质量,针对不同癌种实施个性化应用方案。

3 新型标志物的研究与发展

在高通量测序、人工智能与大数据分析等高新技术的推动下,肿瘤标志物研究已进入多组学与人工智能深度融合的新阶段。其中,以液体活检技术为支撑的多维度标志物研究,如ctDNA基因组标志物、DNA甲基化标志物、外泌体标志物和循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC);以及人工智能模型的构建,正成为驱动肿瘤精准诊疗发展的关键方向。

3.1 液体活检标志物的发现与应用

3.1.1 ctDNA基因标志物

随着二代测序与液体活检技术的不断发展,基于测序技术的ctDNA基因标志物在伴随诊断中发挥着日益关键的作用。美国FDA已批准超过60种药物需结合相关分子检测使用,覆盖肺癌、结直肠癌、乳腺癌等多个高发癌种。我国于2018年批准首个液体活检伴随诊断试剂,用于检测晚期非小细胞肺癌患者血液ctDNA中的EGFR基因突变,以指导EGFR靶向药物的个体化治疗。近年来,ctDNA检测的应用从伴随诊断逐步拓展至肿瘤全流程管理,但其临床有效性仍处于医学研究阶段。例如,《美国医学会杂志》发表的一项大规模研究证实,肿瘤突变负荷(tumor mutational burden, TMB)可作为非小细胞肺癌患者免疫治疗疗效的预测标志物,使高TMB患者的治疗获益率达81%^[15];亚洲首个关于ctDNA-MRD真实世界研究显示,术后84.4%的ctDNA检测结果阳性的患者最终复发,为癌症复发监测提供了有力证据^[16];此外,世和基因开发的基于基因组学的泛癌早筛大模型阴性预测值达99.4%,展现出早筛应用潜力^[17]。未来,仍需开展大规模前瞻性临床研究进一步验证ctDNA相关标志物的临床应用价值;同时,结合机器学习等人工智能算法,整合其多维度的异质信息进行深度分析,有望推动ctDNA检测实现科学、规范的临床应用。

3.1.2 DNA甲基化肿瘤标志物

DNA甲基化标志物因具有早期出现、稳定性高、可无创检测的特性,已成为肿瘤早筛与精准诊断领域的研究热点。在单癌种筛查方面,2024年《新英格兰医学杂

志》同期发表两篇关于结直肠癌无创筛查的研究成果,其中基于血液cfDNA基因组变异、异常甲基化状态和碎片组模式的结直肠癌筛查工具Shield,在广大筛查人群中检出早期结直肠癌的敏感性达83.1%^[18]。而另一项基于血红蛋白水平以及4个基因甲基化的新一代多靶点粪便DNA检测对结直肠癌的检出敏感性为93.9%^[19]。样本来源除cfDNA和粪便DNA外,我们前期研究亦证实,基于外周血单个核细胞甲基化标志物构建的结直肠癌、乳腺癌及肺癌诊断模型均表现出卓越的鉴别能力^[20-22],证实DNA甲基化标志物在单癌种诊断中具有较高的应用价值。在泛癌筛查中,基于外周血cfDNA甲基化检测的OverC在检测结直肠癌、食管癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌六种癌症中的敏感性为69.1%,特异性为98.9%^[23]。DNA甲基化标志物的研究将呈现多维协同发展的态势,未来仍需开发高灵敏度、高特异性的DNA甲基化检测技术,加速临床转化,将研究成果高效转化为可指导临床实践的精准工具,切实推动肿瘤的精准诊疗。

3.1.3 肿瘤外泌体标志物

外泌体是一类直径为30~150 nm的细胞外囊泡,广泛分布于血液、尿液、唾液等体液中,作为肿瘤液体活检的新兴靶标,可稳定携带蛋白质、DNA、RNA等多维度肿瘤来源生物信息,在肿瘤诊断、治疗监测和预后评估中展现出重要应用价值。近年来,系列研究证实外泌体中的非编码RNAs(包括miRNAs、lncRNAs、circRNAs等)在多种常见肿瘤中经过大规模临床样本验证,具备作为早期诊断标志物的可行性,并可提供肿瘤分级分期、转移风险及治疗反应等相关信息^[24]。一项大规模外泌体蛋白质组学研究显示,血浆来源的外泌体蛋白(包括免疫球蛋白等)可作为肿瘤检测的新型标志物,基于此构建的机器学习分类模型检测灵敏度达95%,特异性达90%^[25]。另有研究基于多种血浆外泌体蛋白构建的机器学习模型,在早期结直肠癌诊断中亦表现出较高的敏感性与特异性^[26]。尽管外泌体标志物研究在实验室层面取得显著进展,但其临床转化仍进展缓慢,核心瓶颈在于缺乏公认的检测方法及标准化的操作流程。未来,亟需建立统一的外泌体分离、纯化及检测技术规范,推动其从基础研究向临床应用的实质性跨越。

3.1.4 CTC及相关分子标志物

CTC是原发性肿瘤或转移灶脱落进入血液循环的肿瘤细胞,其计数检测与分子特征解析为肿瘤精准诊疗提供了无创、动态的研究工具。目前,CTC计数可用于乳腺癌、前列腺癌、结直肠癌、肝癌等实体肿瘤的疗效评估和预后监测,已被纳入多项国内外肿瘤诊疗指南共识^[27]。

随着CTC富集技术及单细胞多组学技术的发展, CTC分子标志物的研究范围不断扩大。例如, CTC表面PD-L1蛋白表达水平可实时指导免疫治疗应答评估, 前列腺癌CTC中AR-V7剪接体预测激素治疗耐药, 乳腺癌CTC雌激素信号下调提示靶向药物疗效^[28]。当前, 基于微流控芯片、免疫磁珠及功能化纳米材料的CTC捕获技术不断涌现, 结合单细胞测序进行下游分子分析, 已成为CTC研究的前沿方向, 有望进一步推动肿瘤精准诊疗向实时、动态、个体化方向发展。

3.2 基于人工智能的肿瘤标志物模型构建

面对多组学数据海量、高维、异构的复杂性, 如何精准挖掘关键驱动分子并构建可临床转化的预测模型, 是当前领域的核心挑战。人工智能在此过程中展现出关键作用, 为实现从数据到临床应用的跨越提供了有效路径。我国研究团队开展的PROMISE研究, 通过机器学习整合cfDNA甲基化与蛋白标志物, 构建的多癌种早筛模型在特异性98.8%下灵敏度可达75.1%, 并将超半数阳性病例诊断节点显著提前^[29], 为肿瘤早诊提供了可靠借鉴。与此同时, 基于人工智能在常规检验数据的模型构建方面也展现出重要价值。有研究运用机器学习算法开发了一个基于检验数据和临床特征的卵巢癌预测模型, 该模型识别卵巢癌患者的AUC达0.95, 优于CA125和HE4^[30]。基于多重核酸靶标协同检测的实时超多重数字核酸检测装备的研发, 有望突破单一标志物效能局限, 进一步提升早期肿瘤诊断的敏感性和特异性, 为AI模型提供高质量的多维数据支撑。未来应着力于探索新标志物与传统指标的优化组合策略, 建立标准化的检测与分析体系, 构建可解释、可推广的人工智能辅助决策系统, 推动肿瘤防治向精准化、智能化方向发展。

尽管以ctDNA基因标志物、DNA甲基化、外泌体及CTC为代表的新型标志物在肿瘤诊疗中已经展示出良好的临床应用前景, 但其在临床转化应用中仍面临多重现实挑战。在技术成本与标准化层面, 多组学检测平台依赖高通量测序仪、质谱仪等高端设备, 检测成本高昂、操作流程复杂, 制约其在基层医疗机构的推广普及。同时, 不同检测平台间结果的一致性、生物信息分析流程的标准化、参考区间的统一建立, 仍是亟待解决的行业共性难题。在临床证据层面, 当前多数新型标志物研究仍为回顾性、小样本探索, 缺乏大规模前瞻性临床研究验证其临床效用与卫生经济学价值, 难以支撑其纳入临床指南和医保支付范围。在政策监管层面, 新型标志物作为体外诊断技术, 需遵循严格的临床试验规范与审批流程, 获得第三类医疗器械注册证方可进入临床应用。监管机构在

鼓励创新的同时, 需平衡创新速度与医疗安全。在医保支付层面, 肿瘤早筛及伴随诊断产品普遍价格较高, 公众可及性受限。当前我国医保目录主要覆盖传统肿瘤标志物检测项目, 新型多基因检测、DNA甲基化检测等尚未广泛纳入支付范围。

新型肿瘤标志物的快速发展, 正在深刻变革肿瘤学的精准诊疗范式。立足中国视角, 该领域在迎来广阔前景的同时, 仍面临核心技术突破、数据整合、行业标准化及监管审评的现实挑战。未来, 亟需强化跨学科协同创新, 建立高质量的数据共享平台与标准体系, 完善与技术创新相适应的监管科学路径, 并通过严谨的大规模临床队列研究, 系统验证新型肿瘤标志物的应用价值与成本效益, 以推动肿瘤标志物研究实现从实验室走向临床的实质性跨越, 最终为提升我国肿瘤防控水平提供有力支撑。

* * *

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

Declaration of Conflicting Interests The author declares no competing interests.

参 考 文 献

- [1] HAN B, ZHENG R, ZENG H, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2022. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1): 47-53. doi: 10.1016/j.jncc.2024.01.006.
- [2] ZHOU Y, TAO L, QIU J, *et al.* Tumor biomarkers for diagnosis, prognosis and targeted therapy. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 132. doi: 10.1038/s41392-024-01823-2.
- [3] MA L, GUO H, ZHAO Y, *et al.* Liquid biopsy in cancer current: status, challenges and future prospects. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 336. doi: 10.1038/s41392-024-02021-w.
- [4] GUPTA N, SHARMA A, SHARMA A. Emerging biomarkers in Multiple Myeloma: a review. *Clin Chim Acta*, 2020, 503: 45-53. doi: 10.1016/j.cca.2019.12.026.
- [5] VIRJI M A, MERCER D W, HERBERMAN R B. Tumor markers in cancer diagnosis and prognosis. *CA Cancer J Clin*, 1988, 38(2): 104-126. doi: 10.3322/canjclin.38.2.104.
- [6] PARADA L F, TABIN C J, SHIH C, *et al.* Human EJ bladder carcinoma oncogene is homologue of Harvey sarcoma virus ras gene. *Nature*, 1982, 297(5866): 474-478. doi: 10.1038/297474a0.
- [7] LYNCH T J, BELL D W, SORDELLA R, *et al.* Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*, 2004, 350(21): 2129-2139. doi: 10.1056/NEJMoa040938.
- [8] PASSARO A, AL BAKIR M, HAMILTON E G, *et al.* Cancer biomarkers: emerging trends and clinical implications for personalized treatment. *Cell*, 2024, 187(7): 1617-1635. doi: 10.1016/j.cell.2024.02.041.
- [9] 王蓓丽, 姜惠琴, 郭玮. 肿瘤分子诊断技术的发展与前景. *中华检验医学杂志*, 2025, 48(4): 441-445. doi: 10.3760/cma.j.cn114452-20250228-00119. WANG B L, JIANG H Q, GUO W. Development and prospect of tumor molecular diagnostic technologies. *Chin J Lab Med*, 2025, 48(4): 441-445. doi: 10.3760/cma.j.cn114452-20250228-00119.
- [10] 中华医学会检验分会, 卫生部临床检验中心, 中华检验医学杂志编辑委员会. 肿瘤标志物的临床应用建议. *中华检验医学杂志*, 2012, 35(2): 103-116. doi: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2012.02.003. Chinese Society of Laboratory Medicine, National Center for Clinical

- Laboratories, Editorial Board of Chinese Journal of Laboratory Medicine. Recommendations for clinical application of tumor markers. *Chin J Lab Med*, 2012, 35(2): 103-116. doi: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2012.02.003.
- [11] 中华医学会肿瘤学分会. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2025版). *中华肿瘤杂志*, 2025, 47(9): 769-810. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20250511-01152. Oncology Society of Chinese Medical Association. Clinical practice guideline for lung cancer of Chinese Medical Association (2025 edition). *Chin J Oncol*, 2025, 47(9): 769-810. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20250511-01152.
- [12] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版). *中华肝脏病杂志*, 2024, 32(7): 581-630. doi: 10.3969/j.issn.1005-5185.2025.12.003. Department of Medical Administration, National Health Commission of the People's Republic of China. Guideline for the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2024 edition). *Chin J Hepatol*, 2024, 32(7): 581-630. doi: 10.3969/j.issn.1005-5185.2025.12.003.
- [13] 国家癌症中心, 国家肿瘤质控中心卵巢癌质控专家委员会. 中国卵巢癌规范诊疗质量控制指标(2022版). *中华肿瘤杂志*, 2022, 44(7): 609-614. doi: 10.3760/cma.j.cn112152-20220418-00268. National Cancer Center, Ovarian Cancer Quality Control Expert Committee of National Cancer Quality Control Center. Quality control indicators for standardized diagnosis and treatment of ovarian cancer in China (2022 edition). *Chin J Oncol*, 2022, 44(7): 609-614. doi: 10.3760/cma.j.cn112152-20220418-00268.
- [14] SPRATT D, SRINIVAS S, ADRA N, *et al.* Prostate Cancer, Version 3. 2026, NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 2025, 23(11): 469-493. doi: 10.6004/jnccn.2025.0052.
- [15] SINGAL G, MILLER P G, AGARWALA V, *et al.* Association of patient characteristics and tumor genomics with clinical outcomes among patients with non-small cell lung cancer using a clinicogenomic database. *JAMA*, 2019, 321(14): 1391-1399. doi: 10.1001/jama.2019.3241.
- [16] BRAR G, PARIKH A R. Real-world utilization of circulating tumor DNA: a retrospective analysis in Vietnam. *JCO Oncol Adv*, 2025, 2(1): e2500032. doi: 10.1200/OA-25-00032.
- [17] BAO H, YANG S, CHEN X, *et al.* Early detection of multiple cancer types using multidimensional cell-free DNA fragmentomics. *Nat Med*, 2025, 31(8): 2737-2745. doi: 10.1038/s41591-025-03735-2.
- [18] CHUNG D C, GRAY D M 2nd, SINGH H, *et al.* A cell-free DNA blood-based test for colorectal cancer screening. *N Engl J Med*, 2024, 390(11): 973-983. doi: 10.1056/NEJMoa2304714.
- [19] IMPERIALE T F, PORTER K, ZELLA J, *et al.* Next-generation multitarget stool DNA test for colorectal cancer screening. *N Engl J Med*, 2024, 390(11): 984-993. doi: 10.1056/NEJMoa2310336.
- [20] WANG T, LI P, QI Q, *et al.* A multiplex blood-based assay targeting DNA methylation in PBMCs enables early detection of breast cancer. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 4724. doi: 10.1038/s41467-023-40389-5.
- [21] XIE Y, LI P, SUN D, *et al.* DNA methylation-based testing in peripheral blood mononuclear cells enables accurate and early detection of colorectal cancer. *Cancer Res*, 2023, 83(21): 3636-3649. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-22-3402.
- [22] LI P, LIU S, WANG T, *et al.* Multisite DNA methylation alterations of peripheral blood mononuclear cells serve as novel biomarkers for the diagnosis of AIS/stage I lung adenocarcinoma: a multicenter cohort study. *Int J Surg*, 2025, 111(1): 40-54. doi: 10.1097/JS9.0000000000002101.
- [23] GAO Q, LIN Y P, LI B S, *et al.* Unintrusive multi-cancer detection by circulating cell-free DNA methylation sequencing (THUNDER): development and independent validation studies. *Ann Oncol*, 2023, 34(5): 486-495. doi: 10.1016/j.annonc.2023.02.010.
- [24] CHANG J, ZHANG L, LI Z, *et al.* Exosomal non-coding RNAs (ncRNAs) as potential biomarkers in tumor early diagnosis. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2024, 1879(6): 189188. doi: 10.1016/j.bbcan.2024.189188.
- [25] HOSHINO A, KIM H S, BOJMAR L, *et al.* Extracellular vesicle and particle biomarkers define multiple human cancers. *Cell*, 2020, 182(4): 1044-1061.e18. doi: 10.1016/j.cell.2020.07.009.
- [26] WANG J, GU C, WANG P, *et al.* Integrative proteomic profiling of tumor and plasma extracellular vesicles identifies a diagnostic biomarker panel for colorectal cancer. *Cell Rep Med*, 2025, 6(5): 102090. doi: 10.1016/j.xcrm.2025.102090.
- [27] 中华医学会检验医学分会分子诊断学组. 循环肿瘤细胞临床应用与实验室检测专家共识. *中华检验医学杂志*, 2021, 44(11): 1008-1020. doi: 10.3760/cma.j.cn114452-20210721-00445. Molecular Diagnostic Group of Chinese Society of Laboratory Medicine. Chinese expert consensus on clinical application and laboratory test of circulating tumor cells. *Chin J Lab Med*, 2021, 44(11): 1008-1020. doi: 10.3760/cma.j.cn114452-20210721-00445.
- [28] DAI C S, MISHRA A, EDD J, *et al.* Circulating tumor cells: Blood-based detection, molecular biology, and clinical applications. *Cancer Cell*, 2025, 43(8): 1399-1422. doi: 10.1016/j.ccell.2025.07.008.
- [29] DUAN J, GAO Q, WANG Z, *et al.* Exploration of multi-omics liquid biopsy approaches for multi-cancer early detection: the PROMISE study. *Innovation*, 2025, 6(1): 101076. doi: 10.1016/j.xinn.2025.101076.
- [30] CAI G, HUANG F, GAO Y, *et al.* Artificial intelligence-based models enabling accurate diagnosis of ovarian cancer using laboratory tests in China: a multicentre, retrospective cohort study. *Lancet Digit Health*, 2024, 6(3): e176-e186. doi: 10.1016/S2589-7500(23)00245-5.

(2026-01-05收稿, 2026-03-10修回)

编辑 姜恬



开放获取 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用4.0国际许可协议(CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>。

OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

© 2026 《四川大学学报(医学版)》编辑部

Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*