

胃癌早期诊断中分子标志物的研究进展与临床转化展望

涂梦薇*, 张剑波#

重庆医科大学附属第二医院胃肠肛肠外科, 重庆

收稿日期: 2025年10月28日; 录用日期: 2025年11月21日; 发布日期: 2025年12月2日

摘要

胃癌是全球范围内高发且致死率较高的消化道恶性肿瘤, 早期诊断对于改善患者预后至关重要。然而, 由于早期胃癌症状不典型、内镜筛查依从性差及传统标志物敏感性有限, 超过70%的患者在确诊时已处于中晚期。近年来, 随着高通量组学与液体活检技术的快速发展, 分子标志物成为早筛研究的热点方向。本文系统综述了不同来源(血液、组织、唾液等)与类型(基因突变、甲基化、非编码RNA、蛋白质、代谢物)分子标志物的研究进展, 结合新兴标志物的潜在价值, 并进一步探讨外泌体、多组学整合、人工智能建模在提升诊断效率中的应用前景。尽管已有大量研究报道多种具有潜力的早期标志物, 但其临床转化仍面临跨人群验证不足、检测平台标准化低与成本高等现实障碍。未来应推动多中心队列研究、优化检测平台, 并构建AI辅助的多标志物联合筛查模型, 为实现精准化、无创化的胃癌早期诊断提供新思路。

关键词

胃癌, 分子标志物, 早期诊断, 液体活检, 人工智能, 多组学整合

Research Progress and Clinical Translational Prospects of Molecular Biomarkers in the Early Diagnosis of Gastric Cancer

Mengwei Tu*, Jianbo Zhang#

Department of Gastrointestinal Anorectal Surgery, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 涂梦薇, 张剑波. 胃癌早期诊断中分子标志物的研究进展与临床转化展望[J]. 临床医学进展, 2025, 15(12): 521-532. DOI: 10.12677/acm.2025.15123440

Abstract

Gastric cancer is a common and highly lethal malignancy of the digestive tract worldwide, and early diagnosis is critical for improving patient prognosis. However, due to the nonspecific symptoms of early-stage gastric cancer, poor compliance with endoscopic screening, and the limited sensitivity of traditional biomarkers, more than 70% of patients are diagnosed at an advanced stage. In recent years, with the rapid advancement of high-throughput omics and liquid biopsy technologies, molecular biomarkers have emerged as a research hotspot in early gastric cancer screening. This review systematically summarizes the current research progress of molecular biomarkers derived from various sources (such as blood, tissue, saliva) and of different types (including gene mutations, DNA methylation, non-coding RNAs, proteins, and metabolites). It further discusses the potential diagnostic value of novel biomarkers and highlights the application prospects of exosome-based assays, multi-omics integration, and artificial intelligence (AI) modeling in enhancing diagnostic accuracy. Despite the promising findings, clinical translation remains challenged by insufficient cross-population validation, a lack of standardized detection platforms, and high testing costs. Future efforts should focus on establishing large-scale, multicenter cohorts, optimizing detection technologies, and developing AI-assisted multi-marker screening models to enable precise and non-invasive early detection of gastric cancer.

Keywords

Gastric Cancer, Molecular Biomarkers, Early Diagnosis, Liquid Biopsy, Artificial Intelligence (AI), Multi-Omics Integration

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胃癌是全球范围内造成重大健康负担的恶性肿瘤之一。根据 GLOBOCAN 2022 估计, 全球每年新发胃癌约 97 万例, 死亡病例达 66 万至 77 万例, 其中约 75% 以上发生于亚洲, 以中国、日本、韩国为高发区, 男性发病率约为女性的两倍[1]。中国 2022 年新发胃癌约 35.9 万例, 死亡约 26 万例, 年龄标准化发病率和死亡率均高于全球平均水平[2]。尽管近年来全球与中国胃癌的年龄标准化发病率(ASIR)与死亡率(ASMR)呈下降趋势(中国 2000~2021 年 ASIR 年均下降 1.6%、ASMR 下降 2.4%) [3], 但绝对病例数因人口老龄化仍在上升。

然而, 由于早期症状不典型、内镜筛查覆盖率低及传统血清指标(如 CEA、CA19-9)敏感性和特异性不足, 超过 70% 的患者在中晚期确诊, 严重影响治疗效果和生存预后。这凸显出发展高效、无创且具高特异性的分子标志物在胃癌早期诊断中的迫切需求。目前研究虽涵盖 miRNA、cfDNA、蛋白质组等多个新型标志物, 但其临床转化与技术标准化尚存争议。本综述旨在系统梳理胃癌早期诊断所面临的挑战, 展望新兴分子标志物的最新进展及其未来临床应用潜力, 助力实现更精准的早期诊断与干预。

2. 胃癌目前的挑战

胃癌的早期诊断仍面临多个现实挑战, 主要集中在筛查工具、血清标志物和整体筛查策略三大方面。

2.1. 内镜筛查的局限性

虽然胃镜为诊断早期胃癌的金标准, 但因其价格高、操作繁琐、患者依从性差, 基层医院普及率低, 难以作为大规模筛查工具。且常规胃镜对微小、不典型病变的检出率有限。即使使用增强技术如放大内镜或窄带成像(M-NBI), 虽然敏感性可达 85%以上, 但仍有误诊、漏诊的风险[4]。此外, 早筛中存在假阳性与过度诊断的风险, 需平衡筛查的益处与潜在危害。

2.2. 血清学标志物敏感性和特异性不足

现目前单一使用 CEA 和 CA19-9 等传统血清标志物在早期胃癌患者中阳性率低。研究表明, CEA 在早期胃癌中的阳性率仅约 4%~5%, CA19-9 约 4%~5%, 联合检测灵敏度提升有限[5]。虽然 CEA、CA19-9 和 CA72-4 三者联合检测可将阳性率提高至 45%左右, 但整体敏感性仍低, 且未能显著提升早期诊断能力[6]。

2.3. 高级生物标志物与液体活检的现实障碍

高级的生物标志物如 ctDNA、miRNA、lncRNA、外泌体蛋白等虽然在研究中表现出潜力, 但检测灵敏度、特异性、平台一致性仍不足, 临床仍缺乏标准化流程。且目前多数研究为单中心或回顾性分析, 不同平台和阈值间差异显著, 尚未形成统一的评价标准。

2.4. 筛查策略与成本效益的挑战

尽管我国专家指南推荐中老年人群接受胃镜及肿瘤标志物检测, 但基层资源分布不均、患者依从性低。且高清胃镜、AI 辅助诊断虽能提高检出率, 但设备、试剂和培训成本高, 加上筛查规模扩大导致单位成本上升, 制约临床推广。

3. 生物学标志物类型

胃癌早期诊断中的分子标志物主要可从两个维度进行分类: 来源样本类型与生物学类型。不同类型标志物的临床表现、技术难度及研究成熟度各有不同。随着液体活检、组学技术和人工智能的发展, 胃癌早期诊断的分子标志物研究迅速推进, 涌现出多个方向的突破。

3.1. 按来源分类

3.1.1. 血液来源标志物(血清/血浆)

血液来源标志物最具临床应用潜力, 因其获取方便、可重复采集, 适合动态监测。其中包括循环游离 DNA(cfDNA)、循环肿瘤 DNA(ctDNA)、循环肿瘤细胞(CTCs)、外泌体、以及多种蛋白质类分子。研究表明, ctDNA 能反映肿瘤突变特征, 特异性较高; cf-miRNA 也显示出较好的早期诊断能力, 且在不同阶段胃癌中具有表达差异[7][8]。

尽管血液来源标志物在理论上具有显著优势, 但其临床转化仍面临若干瓶颈。首先, 生物学不稳定性是主要限制因素, 循环游离 DNA(cfDNA)、循环肿瘤 DNA(ctDNA)含量受肿瘤负荷、个体代谢及生理状态差异影响较大, 尤其在早期胃癌或微小病灶患者中, 检测灵敏度常受限[9]。其次, 技术可重复性不佳, 不同提取方法、测序平台或 qPCR 检测体系可能导致同一标志物在不同实验室结果差异明显。以循环 miRNA 为例, 早期研究显示血浆中 miR-21、miR-218 等在胃癌患者中上调, 但后续多中心验证存在不一致性[10]。CtDNA 在胃癌中的预后价值虽被报道[11], 但在早期筛查场景中其阳性率仍低, 且异质性大[12]。

综上, 未来研究应选择更具稳定性的标志物, 制定并执行统一的样本处理与检测标准, 并在大规模、

多中心、具有前瞻设计的队列中进行验证, 以评估真实世界下的灵敏度、特异性及成本效益。

3.1.2. 组织来源标志物

组织标志物如 HER2、Ki-67、p53 等多应用于术后确诊与分型, 但需通过免疫组化或 RNA 测序检测, 侵入性高、早期应用受限[13]。且肿瘤组织存在广泛的异质性, 不同取样部位、时间点可能表现出不同的标志物表达。一项研究发现, 在术前新辅助化疗的胃癌病例中, Ki-67 个取样块内最大至最小表达差异可达 31%~85% [14]。免疫组化(IHC)检测依赖抗体、切片厚度、固定方式、评分标准等条件[15], 以 HER2 为例, 一项在 505 例胃癌术后样本中的研究表明, 只有在 Stage I 患者中 HER2 阳性与复发相关, 其他阶段均未显示出显著关联, 这说明即便经典标志物在特定情境下有效, 其推广为普适早筛工具仍有难度[16]。

3.1.3. 其他体液来源(粪便、唾液、尿液等)

非血液液体如尿液、唾液、胃液等中的代谢物和 RNA 亦逐渐成为研究热点。如尿液代谢组研究发现, 7-Methylguanine、Vinylacetylglycine 等可区分早期胃癌与健康人群, 具有诊断潜力[17]。非血液体液检测虽具有无创优势, 但在临床转化中仍面临重大瓶颈。首先, 生物学不稳定性显著, 这些体液的代谢物浓度容易受到饮食、肾功能、肠道菌群等因素影响, 从而降低特异性与可靠性[18]。其次, 体液样本预处理、检测平台、数据分析流程差异均可导致结果不一致[19], 且这类生物学标志物目前尚缺乏大规模、多中心、前瞻验证。

3.2. 按类型分类

3.2.1. 基因突变类标志物及表观遗传学标志物

基因突变类标志物如 TP53、CDH1、PIK3CA、KRAS 等是目前基于 ctDNA 或 NGS 筛查的主要靶点。TCGA 分析揭示这些基因在胃癌早期阶段即可出现异常表达, 并与预后密切相关[8] [20]。DNA 甲基化异常被认为是胃癌发生的重要机制之一, 如 RUNX3、P16、MGMT 等基因启动子区甲基化在早期胃癌中检测频率高, 且与病理分型相关, 可作为无创标志物用于早筛[8]。此外, cfDNA 中检测 TP53、PIK3CA、KRAS 等关键驱动突变也逐渐被用于液体活检筛查, 其在胃癌早期阶段即可能出现突变, 并与预后密切相关[20]。

但该类生物标志物仍有局限, 一方面, 突变标志物来自肿瘤克隆, 肿瘤异质性及早期负荷低导致 ctDNA 检测率低; 另一方面, 甲基化标志物虽在组织中高表达(如 RUNX3 在胃癌组织中甲基化率达 60% 以上) [21], 但在血液或其他液体样本中灵敏度不稳定。例如一项血清 m-RUNX3 研究敏感度仅约 50% [22]。技术方面, 突变检测受背景噪声、最低变异率、前处理影响; 甲基化检测亦因样本类型、平台差异、引物设计不同而结果不一致, 如一项 cfDNA 甲基化检测总体敏感性仅 57% [23]。此外, 大多数研究为小样本、单中心、回顾性设计, 尚缺乏大规模前瞻验证, 使其在早期筛查中的实际效用尚未确立。未来研究应着力于标准化样本处理流程、提高检测灵敏度、并在大规模多中心队列中验证这些标志物的临床价值。

3.2.2. 非编码 RNA 类标志物(miRNA、lncRNA、circRNA)

研究显示如 miR-21、miR-1246、miR-106b 在早期胃癌中上调, 有望作为敏感诊断工具[24] [25]。lncRNA 在胃癌的发生发展中具有重要作用, 其在肿瘤组织及体液中的异常表达与肿瘤的分化程度、侵袭性及转移潜能密切相关。部分 lncRNA 被证实可作为潜在的诊断及预后标志物, 为早期筛查提供新的研究方向[26]。Circ-KIAA1244、circ-PVT1 等 circRNA 在胃癌外泌体或组织中异常表达, 具有较好稳定性与检测前景[27]。非编码 RNA, 尤其是来源于血液或外泌体的 miRNA, 是近年来研究热点。血清外泌体 miR-1246 在胃癌患者中显著升高, 能有效区分 TNM I 期胃癌与健康人, AUC 达 0.843, 具有良好早筛价值[28]。MiR-92a-3p、miR-21、miR-375 等亦被多项研究证实具有诊断价值[29] [30]。lncRNA 如 HOTAIR、

GACAT3 在血清中表达升高, 研究指出其与淋巴转移及 TNM 分期密切相关, 可用于风险分层和辅助筛查。CircRNA 如 ciRS-7、circ-KIAA1244 被发现广泛上调于胃癌血清和组织中, 具稳定性好、耐降解等特点, 成为未来液体活检的重要候选标志物。

非编码 RNA 虽在早期胃癌筛查中显示出潜力, 但仍面临关键瓶颈。首先, 其表达受样本类型、外泌体富集效率及预处理方式严重影响, 如研究中血清外泌体 miR-1246 虽在 TNMI 期胃癌中 AUC = 0.843, 但若预处理不规范, 灵敏度显著下降[28]。其次, 不同研究中方法标准不一、批次偏差大, 如 HOTAIR 虽在胃癌组织中与淋巴转移相关[31], 但其血液检测的可重复性及跨中心验证仍欠缺。

3.2.3. 蛋白质类标志物

传统蛋白质类标志物如 CEA、CA19-9、CA72-4 已广泛用于胃癌术后监测, 但其对早期胃癌的敏感性较低, 联合检测的灵敏度仅约 30%~50%, 难以满足早筛需求。近年来, 新兴蛋白标志物如 HER2、PAFAH1B3、MCM7、CDH3 等因与肿瘤增殖、迁移及免疫抑制密切相关, 成为研究热点[8]。其中 HER2 在 ToGA 试验中被确立为胃癌分型与靶向治疗的重要分子[32], 其过表达主要见于肠型及弥漫型胃癌, 并与 PD-L1 呈正相关, 可通过 PI3K 通路调控免疫微环境[33]。CtDNA 检测 HER2 扩增与组织 IHC/FISH 结果一致率高达 84.4%, 显示出无创检测潜力[34]。

此外, VEGF、MMP2/9 及 Hsp70 等微环境相关蛋白在胃癌早期血清中即出现异常表达, 参与血管生成、基质降解及应激调控, 与肿瘤侵袭及预后密切相关[35][36]。近年来, 外泌体因其良好的稳定性和多体液可检测性, 成为液体活检的重要来源。研究显示, 外泌体 miRNA (如 miR-92b-3p、let-7g-5p、miR-146b-5p、miR-9-5p)联合 CEA 检测可显著提升早期诊断准确率[37] (AUC = 0.786), 而基于多组学整合与人工智能算法构建的诊断模型 AUC 可超过 0.93 [38], 为早期筛查提供了新思路。

但是, 蛋白质类生物标志物仍有局限。首先, 传统血清标志物(如 CEA、CA19-9、CA72-4)在早期胃癌中的表达水平普遍偏低, 且易受炎症或良性病变干扰, 从而导致诊断敏感性不足。一项综述指出, 目前传统血清肿瘤标志物如 CEA、CA19-9 和 CA125, 多用于胃癌的筛查与监测, 而不是用于早期检测, 因为其灵敏度与准确性较低[39]。此外, 有相关文献指出 CEA 及 CA72-4 单独阳性率极低(报告范围 4.3%~25.5%), CEA、CA19-9 和 CA72-4 三者联合检测敏感性也仅约 0.67 [40][41]。因此, 可见上述标志物在早期胃癌诊断方面的灵敏度确属不足。

其次, 肿瘤组织的异质性也导致蛋白表达在不同分型与阶段之间差异显著, 使得单一指标难以准确反映疾病状态, 研究表明 HER2 在胃癌、胃食管连接部肿瘤中其表达具有明显异质性, 一项研究指出, 胃癌、胃食管交界癌中 HER2 异质性范围极大, 体现在肿瘤不同部位与不同病变阶段[42]。另外, 由于肿瘤异质性, 对 HER2 的检测准确性可能受所取样本部位影响; 在胃活检中可能出现假阴性[43]。

这些内容说明, 即使是已较为成熟的蛋白标志物检测, 也因灵敏度及肿瘤异质性而难以保持统一的表现, 进而影响其作为早筛或诊断标志物的可靠性。

3.2.4. 多标志物联合建模

另外, 近年来, AI 与机器学习被广泛用于生物标志物组合建模: 已有研究将 cfDNA 突变、miRNA 表达、蛋白质标志物整合建模, 利用 LASSO、XGBoost、神经网络等方法提高模型预测力, 部分模型在外部验证中 AUC 达 0.94 以上[44]。

4. 胃癌相关微生物组标志物的研究进展

4.1. 微生物组在胃癌发生发展中的作用

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)为胃癌的经典致癌因子, 其慢性感染通过造成持续性炎症、促进萎缩

与基底上皮损伤而推动胃癌发生;近年来基于 16S rRNA 与宏基因组学的研究显示,除 *H. pylori* 外,来自口腔与肠道的若干菌属(如 *Fusobacterium*, *Streptococcus*, *Peptostreptococcus* 等)在胃癌组织或患者粪/唾液样本中呈富集,提示微生物群落改变可能在癌变进程中发挥协同或替代性的致癌作用(例如在 *H. pylori* 清除后占位性增殖) [45]。

4.2. 微生物组标志物的样本来源与研究证据

4.2.1. 胃组织/胃液微生物组

多项宏基因组/16SrRNA 研究在胃癌组织中发现了口腔来源菌(*Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Streptococcus*)与乳酸菌(*Lactobacillus*)的相对丰度升高,并伴随与致癌相关的代谢通路(如亚硝化代谢)增强,提示胃组织/胃液菌群特征可作为病理学辅助指标[45]。

4.2.2. 唾液/口腔微生物组

唾液中若干菌属(包括 *Fusobacterium*)在胃癌患者中显著升高,且唾液标志物具有非侵入、易采集的优势,已被用于构建早筛模型或作为补充线索[46]。

4.2.3. 粪便微生物组

研究表明粪便中 *Fusobacterium nucleatum* 等的相对丰度在部分胃癌患者中升高,若与其他分子标志物或筛查工具联合,可提高区分能力(若干研究提出将粪便菌群作为“液体活检”的一部分) [47]。

4.3. 癌前病变(风险分层)中的应用证据

随着慢性胃炎、萎缩、肠上皮化生、异型增生、癌的演变,胃黏膜菌群结构发生规律性变化,经典观察包括 *H. pylori* 相对丰度随进展下降,而口腔来源菌(*Streptococcus*, *Prevotella*, *Veillonella* 等)和某些兼性/厌氧菌增多,这些群落变化可用于对处于癌前阶段人群的分层与监测[48]。

多项队列或病例对照研究尝试将菌群 α/β 多样性、特征性菌属丰度与临床病理(如肠上皮化生或低/高级别上皮内瘤变)关联,并在部分研究中构建了基于菌群特征的风险评分模型,用于将高危个体从低风险人群中筛出,作为内镜优先检查或随访密度调整的依据。尽管单一菌属的预测力有限,但作为“多标志物”或与代谢物、宿主表型联合时,区分力明显增强[47]。

4.4. 多组学整合与机器学习:提高判别力的策略

将微生物组数据与代谢组、外泌体 miRNA、宿主基因甲基化或临床特征整合,并通过 LASSO、随机森林、XGBoost 等机器学习方法训练分类器,已被证明能显著提高早期胃癌/癌前病变的识别准确性。若干研究显示,微生物组 + 代谢物的联合模型在独立验证队列中的 AUC 要明显高于单一组学。此类整合策略对实现“非侵入性 + 精准”的风险分层尤其有价值[49]。

4.5. 临床转化的不足

但目前微生物组作为生物标志物实现胃癌早诊仍有困难。因饮食、地域、年龄、抗生素使用及样本处理差异均显著影响菌群结构,单中心结果难以直接推广,现仍亟需多中心、跨地域大样本的前瞻队列验证[50]。另外由于方法学标准化的缺失,从取样(胃液、胃黏膜、唾液或粪便)到 DNA 提取、测序平台(16SrRNA、宏基因组)与生物信息学的差异,导致研究间结果可比性差。建议制定统一的质控流程与参考数据库[45]。在研究中目前许多差异性菌群可能是“癌后环境改变”的反应而非促癌驱动,需结合动物模型、机制研究与纵向人群研究厘清因果关系[51]。

5. 分子标志物临床转化中的障碍与解决思路

尽管近年来胃癌分子标志物的研究取得诸多突破, 但将其有效应用于临床实践仍面临一系列挑战, 主要集中在跨人群适应性验证、技术平台标准化、成本与可及性问题等方面。

5.1. 缺乏跨人群验证, 标志物适应性不足

大多数研究集中于特定区域、单一人群或回顾性样本, 缺乏跨中心、多种族、多阶段胃癌人群的验证。这导致一些在特定人群中表现良好的标志物, 在其他群体中敏感性和特异性显著下降, 阻碍其广泛临床转化[52][53]。例如, 一些中国人群中筛选出的 cfDNA 甲基化位点或 miRNA, 在欧美患者中表现出明显差异, 说明其人群特异性强, 需谨慎推广应用。

5.2. 检测技术平台标准化程度低

分子标志物检测涉及复杂的样本采集、处理、平台构建与数据解读。不同实验室使用的提取方法、检测平台、数据分析标准不一, 导致同一标志物在不同研究中的准确率差异大, 重现性差, 临床信度不足。Hall 等指出, 生物样本采集和处理流程的微小差异即可造成 miRNA 表达谱显著改变, 强调建立统一质控流程和标准化试剂库的重要性[54]。

5.3. 成本与可及性问题制约广泛推广

高通量测序、液体活检、多组学联合分析等方法虽具有前瞻性, 但检测成本高、所需设备复杂, 在基层医疗机构缺乏可及性。这使得这些技术难以作为常规筛查手段广泛应用, 尤其在中低收入地区更受限。此外, 部分液体活检标志物如外泌体 RNA 或 ctDNA, 需在极短时间内完成处理, 对实验条件要求极高, 进一步提高应用门槛[55]。

5.4. 建议与解决思路

5.4.1. 多中心协作与标准化体系建设

建议建立全国或跨国多中心队列, 涵盖不同种族、病理亚型与疾病分期的人群, 实现大规模前瞻性数据积累和验证。同时需推动检测平台统一, 如建立国家级外泌体标准、cfDNA 检测指南等。Wang 等提出, 构建“基础研究 - 转化平台 - 临床应用”三位一体的分子诊断转化体系, 是实现精准医学的关键路径[56]。

5.4.2. 多组学整合与 AI 辅助技术开发

通过将基因组、转录组、表观组、蛋白组与临床特征数据融合, 建立 AI 模型进行特征提取与诊断决策, 能有效提升诊断灵敏度与特异性。已有研究构建基于 cf-miRNA 和蛋白特征的 AI 模型, AUC 可达 0.94 以上[57]。

5.4.3. 降低检测成本与简化操作流程

推动自动化样本处理平台、小型化芯片设备(如微流控芯片)的应用, 优化检测效率和成本, 同时提升基层医院的操作适配能力。

6. 未来展望与研究方向

近年来, 随着高通量组学、液体活检与人工智能等技术的进步, 分子标志物在胃癌早期诊断领域展现出广阔前景。展望未来, 研究应从标志物筛选机制、检测技术优化与临床应用转化三个层面协同推进。

6.1. 推动分子标志物在非侵入性早筛中的应用

传统内镜虽为诊断金标准,但侵入性强、依从性低,限制其在大规模人群中推广。多项研究强调基于体液(尿液、血液、唾液)非侵入性标志物检测在胃癌早筛中的可行性和有效性。Kwon 等开发的基于尿液核磁共振代谢组学的早期胃癌筛查模型,敏感性与特异性均超过 90%,显示出非侵入检测的广泛应用前景[58]。Drew 等也指出,基于基础代谢物及多因素风险评分的筛查策略在普通人群中优于传统血清学指标,有望应用于大规模风险分层[59]。

6.2. 免疫 - 代谢双重通路: PDK4 的靶点潜力

近年来研究表明,肿瘤代谢与免疫微环境相互耦合,构成肿瘤早期发展的关键调节通路。PDK4 (丙酮酸脱氢酶激酶 4)作为调节糖酵解与氧化磷酸化平衡的关键酶,显著上调于胃癌组织,并促进癌细胞增殖与迁移。Zhang 等系统分析发现,PDK4 不仅参与代谢重编程,还显著关联免疫细胞浸润水平,提示其可能为免疫代谢结合的诊断与干预靶点[60]。

6.3. 神经相关因子: RGMA 的研究价值

神经 - 肿瘤通路近年来成为研究热点。RGMA (Repulsive Guidance Molecule A)作为神经轴突导向分子,在胃癌中的表达尚处于探索阶段,但其在其他癌种中被证实与免疫逃逸、血管生成及迁移潜能相关,提示其在胃癌早期进展中的潜在功能。Röcken 等强调,胃癌的形态 - 分子分类(如 MSI-H、EBV+型)涉及神经调控、BMP 信号等新型通路, RGMA 作为其中关键调节因子,值得深入机制与临床研究验证[61]。

6.4. 多组学 + AI: 实现精准早诊的关键路径

随着 AI 算法的发展,整合基因组、转录组、蛋白组、代谢组等多维数据已成为构建高效诊断模型的趋势。Wang 等采用高通量代谢组学 + 脂质组学构建的联合模型 AUC 超 0.9,结合支持向量机(SVM)算法展现良好区分力[62]。Cai 等在外泌体 miRNA 建模中融合 LASSO 与随机森林算法,模型 AUC 达 0.94,有望用于早筛平台开发[44]。

未来胃癌早筛标志物研究需聚焦非侵入检测方式、免疫代谢通路、神经调控机制,并借助多组学数据与人工智能建模提升诊断准确率与人群覆盖度。PDK4 与 RGMA 等新兴分子可能作为潜在突破口,应加强其功能机制验证与多中心人群研究,助力构建精准、高效、可推广的早期诊断体系。

7. 结语

胃癌作为全球高发、高致死率的恶性肿瘤,早期诊断依然是影响患者生存率的关键节点。尽管内镜仍是确诊标准,但由于其依从性差与资源限制,亟需发展敏感性强、非侵入、可大规模推广的分子标志物用于早期筛查。

近年来,cfDNA、miRNA、DNA 甲基化、外泌体、代谢物等多类分子标志物显示出良好潜力,但在跨中心验证、检测平台标准化及成本控制等方面仍存在明显障碍[63][64]。我们认为,未来应当加强跨人群、多中心大样本验证[65]、联合多标志物策略[7]、人工智能与多组学整合[66]、新型靶点挖掘[60][61]等方面的突破,对胃癌的早期诊断进行进一步的探索。

综上所述,分子标志物在胃癌早期诊断中的应用潜力巨大。未来应以多组学融合、AI 建模和跨人群验证为核心路径,推动构建精准、无创、高效的早筛体系,最终实现从“被动发现”向“主动预警”的转变。

参考文献

- [1] Lin, J.L., Lin, J.X., Lin, G.T., Huang, C.M., *et al.* (2024) Global Incidence and Mortality Trends of Gastric Cancer and

- Predicted Mortality of Gastric Cancer by 2035. *BMC Public Health*, **24**, Article No. 11763. <https://doi.org/10.1186/s12889-024-19104-6>
- [2] Yu, W.Y., Li, X., Zhu, J., Ding, Y.M., *et al.* (2025) Epidemiological Characteristics of Gastric Cancer in China and Worldwide. *Chinese Journal of Oncology*, **47**, 468-476.
 - [3] Yin, Y. and Zhang, X. (2025) The Burden and Trends of Gastric Cancer from 1990 to 2021 in China and Globally: A Cross-Sectional Study. *Frontiers in Medicine*, **12**, Article 1533544. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1533544>
 - [4] Yao, K., Doyama, H., Gotoda, T., Ishikawa, H., Nagahama, T., Yokoi, C., *et al.* (2014) Diagnostic Performance and Limitations of Magnifying Narrow-Band Imaging in Screening Endoscopy of Early Gastric Cancer: A Prospective Multicenter Feasibility Study. *Gastric Cancer*, **17**, 669-679. <https://doi.org/10.1007/s10120-013-0332-0>
 - [5] Feng, F., Tian, Y., Xu, G., Liu, Z., Liu, S., Zheng, G., *et al.* (2017) Diagnostic and Prognostic Value of CEA, CA19-9, AFP and CA125 for Early Gastric Cancer. *BMC Cancer*, **17**, Article No. 737. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3738-y>
 - [6] Yu, J., Zhang, S. and Zhao, B. (2016) Differences and Correlation of Serum CEA, CA19-9 and CA72-4 in Gastric Cancer. *Molecular and Clinical Oncology*, **4**, 441-449. <https://doi.org/10.3892/mco.2015.712>
 - [7] Jelski, W. and Mroczko, B. (2022) Molecular and Circulating Biomarkers of Gastric Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 7588. <https://doi.org/10.3390/ijms23147588>
 - [8] Hong, X. and Liu, F. (2022) Editorial: Molecular Biomarkers for Gastric Cancer. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 850373. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.850373>
 - [9] Uhe, I., Hagen, M.E., Ris, F., Meyer, J., Toso, C. and Douissard, J. (2021) Cell-Free DNA Liquid Biopsy for Early Detection of Gastrointestinal Cancers: A Systematic Review. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **13**, 1799-1812. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v13.i11.1799>
 - [10] Tsujiura, M., Ichikawa, D., Komatsu, S., Shiozaki, A., Takeshita, H., Kosuga, T., *et al.* (2010) Circulating MicroRNAs in Plasma of Patients with Gastric Cancers. *British Journal of Cancer*, **102**, 1174-1179. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605608>
 - [11] Min, L., Chen, J., Yu, M., Yang, K. and Liu, D. (2023) Utilizing Circulating Tumour DNA as a Prognostic Predictor of Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *Biomarkers*, **28**, 427-436. <https://doi.org/10.1080/1354750x.2023.2201664>
 - [12] Gao, Y., Zhang, K., Xi, H., Cai, A., Wu, X., Cui, J., *et al.* (2017) Diagnostic and Prognostic Value of Circulating Tumor DNA in Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *Oncotarget*, **8**, 6330-6340. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14064>
 - [13] Jin, Z.L., Jiang, W.H. and Wang, L. (2015) Biomarkers for Gastric Cancer: Progression in Early Diagnosis and Prognosis (Review). *Oncology Letters*, **9**, 1502-1508. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.2959>
 - [14] Kock am Brink, M., Dunst, L.S., Behrens, H., Krüger, S., Becker, T. and Röcken, C. (2023) Intratumoral Heterogeneity Affects Tumor Regression and Ki67 Proliferation Index in Perioperatively Treated Gastric Carcinoma. *British Journal of Cancer*, **128**, 375-386. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-02047-3>
 - [15] Luo, G., Hu, Y., Zhang, Z., Wang, P., Luo, Z., Lin, J., *et al.* (2017) Clinicopathologic Significance and Prognostic Value of Ki-67 Expression in Patients with Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *Oncotarget*, **8**, 50273-50283. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17305>
 - [16] Kim, S., Kim, Y. and Chung, W.C. (2021) HER-2 Positivity Is a High Risk of Recurrence of Stage I Gastric Cancer. *The Korean Journal of Internal Medicine*, **36**, 1327-1337. <https://doi.org/10.3904/kjim.2020.243>
 - [17] Kong, Y., Zhang, H., Li, S., Suo, J., *et al.* (2021) Discovering Biomarkers in Gastric Cancer by Urine Metabolomics. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-820790/v1>
 - [18] Lopes, C., Chaves, J., Ortigão, R., Dinis-Ribeiro, M. and Pereira, C. (2022) Gastric Cancer Detection by Non-blood-based Liquid Biopsies: A Systematic Review Looking into the Last Decade of Research. *United European Gastroenterology Journal*, **11**, 114-130. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12328>
 - [19] Shu, Z., Ding, D. and Li, Y. (2017) Potential Urinary Metabolite Markers for Diagnosing Gastric Cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **10**, 6743-6750.
 - [20] Selvan, T.G., Gollapalli, P., Kumar, S.H.S. and Ghate, S.D. (2023) Early Diagnostic and Prognostic Biomarkers for Gastric Cancer: Systems-Level Molecular Basis of Subsequent Alterations in Gastric Mucosa from Chronic Atrophic Gastritis to Gastric Cancer. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, **21**, 86. <https://doi.org/10.1186/s43141-023-00539-0>
 - [21] Homma, N., Tamura, G., Honda, T., Matsumoto, Y., Nishizuka, S., Kawata, S., *et al.* (2006) Spreading of Methylation within RUNX3 CpG Island in Gastric Cancer. *Cancer Science*, **97**, 51-56. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2005.00133.x>
 - [22] Hideura, E., Suehiro, Y., Nishikawa, J., Shuto, T., Fujimura, H., Ito, S., *et al.* (2020) Blood Free-Circulating DNA Testing of Methylated RUNX3 Is Useful for Diagnosing Early Gastric Cancer. *Cancers*, **12**, Article No. 789.

- <https://doi.org/10.3390/cancers12040789>
- [23] Saliminejad, K., Soleymani Fard, S., Khorram Khorshid, H.R., *et al.* (2020) Methylation Analysis of P16, RASSF1A, RPRM, and RUNX3 in Circulating Cell-Free DNA for Detection of Gastric Cancer: A Validation Study. *Avicenna Journal of Medical Biotechnology*, **12**, 99-106.
 - [24] Mu, Y.P., Sun, W.J., Lu, C.W. and Su, X. (2015) MicroRNAs May Serve as Emerging Molecular Biomarkers for Diagnosis and Prognostic Assessment or as Targets for Therapy in Gastric Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **16**, 4813-4820. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.12.4813>
 - [25] Zheng, G., Xiong, Y., Xu, W., Wang, Y., Chen, F., Wang, Z., *et al.* (2014) A Two-MicroRNA Signature as a Potential Biomarker for Early Gastric Cancer. *Oncology Letters*, **7**, 679-684. <https://doi.org/10.3892/ol.2014.1797>
 - [26] Kanda, M. (2015) Recent Advances in the Molecular Diagnostics of Gastric Cancer. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 9838-9852. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i34.9838>
 - [27] Sun, C., Deng, J. and Liang, H. (2016) Investigation Progress of Molecular Biomarkers from Body Fluids in Early Gastric Cancer. *Clinical Oncology and Cancer Research*, **43**, 577-580.
 - [28] Shi, Y., Wang, Z., Zhu, X., Chen, L., Ma, Y., Wang, J., *et al.* (2019) Exosomal miR-1246 in Serum as a Potential Biomarker for Early Diagnosis of Gastric Cancer. *International Journal of Clinical Oncology*, **25**, 89-99. <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01532-9>
 - [29] Lu, X., Lu, J., Wang, S., Zhang, Y., Ding, Y., Shen, X., *et al.* (2021) Circulating Serum Exosomal miR-92a-3p as a Novel Biomarker for Early Diagnosis of Gastric Cancer. *Future Oncology*, **17**, 907-919. <https://doi.org/10.2217/fon-2020-0792>
 - [30] He, J., Wu, J., Dong, S., Xu, J., Wang, J., Zhou, X., *et al.* (2023) Exosome-Encapsulated miR-31, miR-192, and miR-375 Serve as Clinical Biomarkers of Gastric Cancer. *Journal of Oncology*, **2023**, 1-10. <https://doi.org/10.1155/2023/7335456>
 - [31] Endo, H., Shiroki, T., Nakagawa, T., Yokoyama, M., Tamai, K., Yamanami, H., *et al.* (2013) Enhanced Expression of Long Non-Coding RNA HOTAIR Is Associated with the Development of Gastric Cancer. *PLOS ONE*, **8**, e77070. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077070>
 - [32] Rha, S.Y. and Chung, H.C. (2023) Breakthroughs in the Systemic Treatment of HER2-Positive Advanced/Metastatic Gastric Cancer: From Singlet Chemotherapy to Triple Combination. *Journal of Gastric Cancer*, **23**, 224-249. <https://doi.org/10.5230/jgc.2023.23.e6>
 - [33] Suh, K.J., Sung, J.H., Kim, J.W., Han, S., Lee, H.S., Min, A., *et al.* (2017) EGFR or HER2 Inhibition Modulates the Tumor Microenvironment by Suppression of PD-L1 and Cytokines Release. *Oncotarget*, **8**, 63901-63910. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19194>
 - [34] Chong, X., Yan, Z., Liu, H., Cong, L., Jiang, F., Xu, C., *et al.* (2022) Abstract 5129: Clinical Implication of Plasma ctDNA Features in HER2-Positive Gastric Cancer Treated with Combinations of Trastuzumab & Anti-Pd-1 Agents. *Cancer Research*, **82**, 5129-5129. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2022-5129>
 - [35] Nabi, R., Musarrat, F., Menk P. Lima, J.C., Langohr, I.M., Chouljenko, V.N. and Kousoulas, K.G. (2023) The Oncolytic Herpes Simplex Virus Type-1 (HSV-1) Vaccine Strain VC2 Causes Intratumor Infiltration of Functionally Active T Cells and Inhibition of Tumor Metastasis and Pro-Tumor Genes VEGF and PDL1 Expression in the 4T1/Balb/c Mouse Model of Stage Four Breast Cancer. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **10**, Article 1199068. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1199068>
 - [36] 陈进, 郭子健, 王卫理. SNCG 在胃癌中的表达及其与 MMP-2, MMP-9 的相关性[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(30): 3400-3405.
 - [37] Tang, S., Cheng, J., Yao, Y., Lou, C., Wang, L., Huang, X., *et al.* (2020) Combination of Four Serum Exosomal miRNAs as Novel Diagnostic Biomarkers for Early-Stage Gastric Cancer. *Frontiers in Genetics*, **11**, Article 237. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00237>
 - [38] Wang, S., Ma, C., Ren, Z., Zhang, Y., Hao, K., Liu, C., *et al.* (2025) Diagnostic Value of Glycosylated Extracellular Vesicle MicroRNAs in Gastric Cancer. *Cancer Management and Research*, **17**, 145-160. <https://doi.org/10.2147/cmar.s494747>
 - [39] Repetto, O., Vettori, R., Steffan, A., Cannizzaro, R. and De Re, V. (2023) Circulating Proteins as Diagnostic Markers in Gastric Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 16931. <https://doi.org/10.3390/ijms242316931>
 - [40] Wang, H., Jin, W., Wan, C. and Zhu, C. (2022) Diagnostic Value of Combined Detection of CA72-4, CA19-9, and Carcinoembryonic Antigen Comparing to CA72-4 Alone in Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Translational Cancer Research*, **11**, 848-856. <https://doi.org/10.21037/tcr-22-537>
 - [41] Huang, Y., Shao, Y., Yu, X., Chen, C., Guo, J. and Ye, G. (2024) Global Progress and Future Prospects of Early Gastric Cancer Screening. *Journal of Cancer*, **15**, 3045-3064. <https://doi.org/10.7150/jca.95311>

- [42] Grillo, F., Fassan, M., Sarocchi, F., Fiocca, R. and Mastracci, L. (2016) HER2 Heterogeneity in Gastric/Gastroesophageal Cancers: From Benchside to Practice. *World Journal of Gastroenterology*, **22**, Article 5879. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i26.5879>
- [43] Matsusaka, S., Nashimoto, A., Nishikawa, K., Miki, A., Miwa, H., Yamaguchi, K., *et al.* (2016) Clinicopathological Factors Associated with HER2 Status in Gastric Cancer: Results from a Prospective Multicenter Observational Cohort Study in a Japanese Population (JFMC44-1101). *Gastric Cancer*, **19**, 839-851. <https://doi.org/10.1007/s10120-015-0518-8>
- [44] Cai, Z.R., Zheng, Y., Hu, Y., Meng, Y., *et al.* (2025) Construction of Exosome Non-Coding RNA Feature for Non-Invasive, Early Detection of Gastric Cancer Patients by Machine Learning: A Multi-Cohort Study. *Gut*, **74**, 884-893. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2024-333522>
- [45] Liatsos, C., Papaefthymiou, A., Kyriakos, N., Galanopoulos, M., Doulberis, M., Giakoumis, M., *et al.* (2022) *Helicobacter pylori*, Gastric Microbiota and Gastric Cancer Relationship: Unrrolling the Tangle. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **14**, 959-972. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v14.i5.959>
- [46] Komori, E., Kato-Kogoe, N., Imai, Y., Sakaguchi, S., Taniguchi, K., Omori, M., *et al.* (2023) Changes in Salivary Microbiota Due to Gastric Cancer Resection and Its Relation to Gastric Fluid Microbiota. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 15863. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-43108-8>
- [47] Zhang, C., Hu, A., Li, J., Zhang, F., Zhong, P., Li, Y., *et al.* (2022) Combined Non-Invasive Prediction and New Biomarkers of Oral and Fecal Microbiota in Patients with Gastric and Colorectal Cancer. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article 830684. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.830684>
- [48] Gao, J., Zhang, Y., Gerhard, M., Mejias-Luque, R., Zhang, L., Vieth, M., *et al.* (2018) Association between Gut Microbiota and Helicobacter Pylori-Related Gastric Lesions in a High-Risk Population of Gastric Cancer. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **8**, Article 202. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00202>
- [49] Sorino, J., Della Mura, M., Ingravallo, G., Cazzato, G., Pizzimenti, C., Zuccalà, V., *et al.* (2025) Fusobacterium Nucleatum and Gastric Cancer: An Emerging Connection. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 7915. <https://doi.org/10.3390/ijms26167915>
- [50] Ke, Y., Tan, C., Zhen, J. and Dong, W. (2024) Global Status and Trends of Gastric Cancer and Gastric Microbiota Research: A Bibliometric Analysis. *Frontiers in Microbiology*, **15**, Article 1341012. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1341012>
- [51] Hsieh, Y.Y., Tung, S.Y., Pan, H.Y., *et al.* (2021) *Fusobacterium nucleatum* Colonization Is Associated with Decreased Survival of Helicobacter Pylori-Positive Gastric Cancer Patients. *World Journal of Gastroenterology*, **27**, 7311-7323. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i42.7311>
- [52] Pich, O., Bailey, C., Watkins, T.B.K., Zaccaria, S., Jamal-Hanjani, M. and Swanton, C. (2022) The Translational Challenges of Precision Oncology. *Cancer Cell*, **40**, 458-478. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.04.002>
- [53] Li, J., Zhu, Z. and Liu, B. (2020) Translational Research on Gastric Cancer: Ruijin Experience. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, **23**, 140-143.
- [54] Hall, J.A. (2017) Building Translational Research Infrastructure and Access to Expertise for Biomarker Discovery in Cancer. In: *Biomarkers for Endometriosis*, Springer, 1-25. https://doi.org/10.1007/978-3-319-59856-7_1
- [55] Lawrence, S.R. and Shah, K.M. (2024) Prospects and Current Challenges of Extracellular Vesicle-Based Biomarkers in Cancer. *Biology*, **13**, Article 694. <https://doi.org/10.3390/biology13090694>
- [56] Wang, Z.N. and Zhu, Z. (2018) Research Progress of Translational Medicine FOR Gastric Cancer. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, **17**, 338-342.
- [57] Saha, S., Bapat, S., Vijayasarathi, D. and Vyas, R. (2024) Exploring Potential Biomarkers and Lead Molecules in Gastric Cancer by Network Biology, Drug Repurposing and Virtual Screening Strategies. *Molecular Diversity*, **29**, 2341-2366. <https://doi.org/10.1007/s11030-024-10995-6>
- [58] Kwon, H.N., Lee, H., Park, J.W., Kim, Y., Park, S. and Kim, J.J. (2020) Screening for Early Gastric Cancer Using a Noninvasive Urine Metabolomics Approach. *Cancers*, **12**, Article No. 2904. <https://doi.org/10.3390/cancers12102904>
- [59] Drew, D.A., Klempner, S.J. and Chan, A.T. (2021) Metabolomics as a Tool for Biomarker Discovery in Gastric Cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **30**, 1601-1603. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-21-0457>
- [60] Zhang, Z., Han, S., Ouyang, S., Zeng, Z., Liu, Z., Sun, J., *et al.* (2022) PDK4 Constitutes a Novel Prognostic Biomarker and Therapeutic Target in Gastric Cancer. *Diagnostics*, **12**, Article 1101. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12051101>
- [61] Röcken, C. (2022) Predictive Biomarkers in Gastric Cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **149**, 467-481. <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04408-0>
- [62] Wang, F., Pang, R., Zhao, X., Zhou, B., Tian, Y., Ma, Y., *et al.* (2024) Plasma Metabolomics and Lipidomics Reveal

- Potential Novel Biomarkers in Early Gastric Cancer: An Explorative Study. *The International Journal of Biological Markers*, **39**, 226-238. <https://doi.org/10.1177/03936155241258780>
- [63] Herrera-Pariente, C., Montori, S., Llach, J., Bofill, A., Albeniz, E. and Moreira, L. (2021) Biomarkers for Gastric Cancer Screening and Early Diagnosis. *Biomedicines*, **9**, Article 1448. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9101448>
- [64] Mohammed, O., Gizaw, S.T. and Degef, M. (2024) Potential Diagnostic, Prognostic, and Predictive Biomarkers of Gastric Cancer. *Health Science Reports*, **7**, e2261. <https://doi.org/10.1002/hsr2.2261>
- [65] Aitmagambetova, M., Tuleayeva, A., Kereeva, N., Akhmetova, S., Koishybaev, A. and Essultanova, G. (2024) New Biomarkers for Early Detection and Prognosis of Therapeutic Approaches to Gastric Cancer: A Literature Review. *Oncologia i radiologia Kazakhstana*, **74**, 69-76. <https://doi.org/10.52532/2521-6414-2024-4-74-316>
- [66] Saha, S. and Vyas, R. (2023) Computational Analysis of Gastric Canceromics Data to Identify Putative Biomarkers. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **24**, 128-156. <https://doi.org/10.2174/0115680266259310230924190213>