

生物标志物在胃癌早期诊断中的研究进展

乔浩洲¹, 白 敏¹, 马 鹏²

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院, 陕西 延安

收稿日期: 2025年8月15日; 录用日期: 2025年9月8日; 发布日期: 2025年9月18日

摘 要

目的: 了解胃癌早期诊断生物标志物的研究进展, 并评估细胞外囊泡、tsRNAs、miRNA等新型生物标志物在胃癌早期诊断的潜力。方法: 查阅、分析近年来发表的国内外胃癌早期诊断相关生物标志物的研究成果并进行综述。结果: 传统标志物的敏感性、特异性较差, 对有潜力的胃癌早期诊断标志物进行探索, 结果发现miR-181、miR-652、PDGF-BB、tRF-17-WS7K092、中性粒细胞来源的外泌体等标志物在胃癌早期诊断中有良好的应用价值。结论: 新型的生物标志物有很高的应用潜力, 随着研究的进一步深入可能成为胃癌早期诊断的有效工具。未来的研究需要进一步验证这些标志物的有效性, 找出高效、规范的检测方法, 推动其在临床中的广泛应用。

关键词

胃癌早期诊断, 生物标志物, tsRNAs, 细胞外囊泡

Research Progress of Biomarkers in the Early Diagnosis of Gastric Cancer

Haozhou Qiao¹, Min Bai¹, Peng Ma²

¹School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Received: August 15th, 2025; accepted: September 8th, 2025; published: September 18th, 2025

Abstract

Objective: To know the progress of research on biomarkers for early diagnosis of stomach cancer and to assess the potential of new biomarkers such as extracellular vesicles, tsRNAs and miRNA for early diagnosis of stomach cancer. **Methods:** We consulted, analyzed and reviewed the results of the latest national and international research on biomarkers related to the early diagnosis of stomach

cancer. Results: The sensitivity and specificity of traditional markers are low. Exploration of potential markers for early diagnosis of stomach cancer has revealed that miR-181, miR-652, PDGF-BB, tRF-17-WS7K092 and exosomes of neutrophilic origin have been well used in early diagnosis of stomach cancer. Conclusions: the new biomarkers have high potential for application and could become, as research advances, effective tools for the early diagnosis of stomach cancer. Future research will need to further test the efficacy of these markers and find effective and standardized tests that will promote their widespread use in the clinic.

Keywords

Early Diagnosis of Gastric Cancer, Biomarkers, tsRNAs, EVs

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

胃癌在全世界新发病例超过 968,000 例,死亡人数接近 660,000 人,发病率、死亡率均位于全球第五,在东亚和东欧发病率最高[1]。2022 年我国胃癌发病率为 35.87%,在男性新发癌症病例中排名第四,胃癌死亡人数为 260,400 人,是男性癌症死亡原因中第三位,女性癌症死亡原因的第四位[2]。随着我国胃癌防治措施工作的不断推行,胃癌的死亡率呈下降趋势[2]。胃癌在不同时期治疗效果差异悬殊,大多数病人在发现时胃癌已进展至晚期,在手术、化疗、放疗后五年总体生存率不足 50%,但早期胃癌预后好,内镜切除术后五年生存率可达 92.6%。来自韩国的一项研究显示[3],接受过筛查的胃癌患者和未接受筛查的胃癌患者相比死亡风险降低了 33%,在所有癌症分期的亚组中死亡率显著地持续下降,这说明接受胃癌筛查的患者长期生存率有明显改善。因此胃癌早期发现、早期诊断、早期治疗,对于降低胃癌死亡率,改善患者生存质量有十分重要的意义。内镜结合活检是目前早期诊断胃癌的主要方法,但由于该检查为侵入性检查、费用较高,患者在检查过程中会出现剧烈、恶心、呕吐等反应,因此难以广泛用于胃癌的临床筛检。因此必须寻找更简便有效的诊断方法。目前临床上广泛使用的标志物包括癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)等,但这些传统生物标志物的特异性和敏感性不足,无法用于胃癌的早期检测,因此需要找到新的易于在临床中应用的生物标志物。

2. 非编码 RNA

2.1. 微小 RNA (microRNA, miR 或 miRNA)

microRNA 在哺乳动物基因组中广泛存在,平均长度为 22~24 个核苷酸,是一类重要的小分子内源性单链非编码 RNA。大多数 microRNA 基因位于其他基因的内含子区域,由 RNA 聚合酶 II 转录生成[4]。miRNA 在细胞发育、分化、增殖、凋亡和基因组稳定等方面发挥作用[5]。研究发现 miRNA 可以作为肿瘤抑制因子或癌基因直接参与肿瘤的发生[6][7],也能通过调节肿瘤微环境中其他细胞的功能,制造出有利于癌细胞生长和逃避免疫反应的微环境[8][9]。现有研究发现肿瘤相关的 miRNA 在多种癌症中表达增加[10]-[13],并且可以在血浆或血清中检测到。Tian W 等人[14]发现胃癌患者血清中 miR-181、miR-652 表达水平显著高于良性病变者和健康对照者,晚期胃癌患者血清 miR-181、miR-652 显著高于早期胃癌患者。随后它们通过 ROC 曲线评估 miR-181、miR-652、CA72-4 诊断胃癌的效能。结果显示,miR-181、miR-652、CA72-4 的 ROC 曲线下面积分别为 0.820、0.842、0.769,miR-181 的敏感性、特异性分别为

83.6%、78.5%，miR-652 的敏感性、特异性分别为 86.2%、80.4%，均高于 CA-72-4。当 miR-181、miR-652、CA72-4 联合使用时 AUC 可提升到 0.917，敏感性为 92.5%，特异性为 86.8%。以上结果说明血清 miR-181、miR-652 在区分胃癌患者与健康对照者时具有较高的诊断价值，可能具备一定的早期诊断能力，未来应该在更大样本量(包含早期胃癌人群)的研究中进一步验证。He L 等[15]通过实时荧光定量 PCR (Real-Time PCR, RT-PCR)技术测定了 40 名胃贲门癌患者和 40 名健康对照者血清中 miR-21 水平，发现胃贲门癌患者血清 miR-21 水平为健康对照者的 3.5 倍。他们的研究还发现血清 miR-21 水平与肿瘤分期显著相关，这表明 miR-21 可能是早期诊断胃癌的生物标志物。虽然血清 miR-21 与肿瘤分期有显著的相关性，但还需通过后续的研究评估它的诊断效能。Murano T 等[16]将 123 名胃癌患者和 132 名健康对照者的血清进行血清 miRNA 胃癌早诊试剂盒(GASTROClear)分析评分，结果提示癌症患者 G 评分显著高于健康对照者，而且胃癌 II~IV 期 G 评分中位数显著高于 I 期样本。他们使用 ROC 曲线评估 GASTROClear 区分胃癌与健康者以及早期胃癌与健康者的效能。结果显示，截断值为 37 时 GASTROClear 诊断胃癌的 AUC 为 0.80、敏感性为 70.9%、特异性为 75.4%，诊断 TNM I 期胃癌(UICC 分类)的 AUC 为 0.74、敏感性为 61.70%，当其与 Hp-Ab、胃蛋白酶原联合使用时 AUC、敏感性、特异性分别为 0.879、70.9%、86.9%。GASTROClear 在早期胃癌的诊断方面有较好的诊断性能，但单独使用时敏感性较低，与其他标志物的联合使用能提升其诊断效能。这表明 microRNA 是一类有潜力的胃癌早期诊断的生物标志物。

2.2. 长链非编码 RNA (Long Non-Coding RNA, lncRNA)

lncRNA 是指长度超过 200 个核苷酸的转录[17]，广泛参与基因表达、表观遗传调控、转录等重要的生理过程[18]-[20]。现有的研究发现在肺癌、乳腺癌、直肠癌患者的血浆中可以稳定地检测出异常表达的 lncRNA [21]-[24]。Liang H 等人[25]评估了 100 名胃癌患者、90 名健康对照者血浆中 lncRNA XIST、lncRNA-ZFPM2-AS1 的表达水平，运用 ROC 曲线比较它们与传统标志物(CEA、CA19-9、CA12-5、CA15-3、CA72-4)的诊断价值。结果提示胃癌患者血浆中 XIST、ZFPM2-AS1 水平显著升高，血浆 XIST、ZFPM2-AS1 的 AUC 值分别为 0.68、0.62，诊断价值高于 CA19-9、CA12-5 和 CA15-3。他们还发现 IV 期患者血浆中 ZFPM2-AS1 表达水平显著高于 I 期患者，肿瘤有远处转移者血浆 XIST 水平高于无远处转移者。血浆 XIST、ZFPM2-AS1 可能是胃癌早期诊断的潜在生物标志物，但它们的 AUC 值相对较低，还需要进一步验证和研究与其他标志物联合使用的诊断价值。

2.3. 环状 RNA (circularRNA, circRNA)

circRNA 是一类具有共价闭环结构的新型 RNA，是稳定、保守、非随机的 RNA 剪接产物[26]，广泛存在于人体的血清、血浆及其他体液中[27][28]。circRNA 在转录、转录后和翻译水平发挥调控基因表达的功能[29][30]。circRNA 被发现在癌症的生长、转移、复发以及耐药等过程中发挥作用[31]。目前的研究表明许多 circRNA 在 GC 中存在异常表达并且可能与胃癌的发生、进展相关[32]-[34]。Yuan W 等人[35]测定 104 名胃癌患者和 64 名健康者、35 名胃炎患者血清中 hsa_circ_0000702 水平，评估其表达水平在这三组中是否有差异。结果显示，胃癌患者血清中 hsa_circ_0000702 水平显著低于健康对照者和胃炎患者。他们后续的研究发现血清 hsa_circ_0000702 水平与胃癌的分化程度以及 TNM 分期相关，说明该标志物的表达水平与肿瘤进展有关联。随后他们通过 ROC 曲线评估 hsa_circ_0000702、CEA 和 CA19-9 的诊断价值，结果显示 hsa_circ_0000702 的 AUC 值为 0.74、敏感性为 82.69%、特异性为 48.49%，且三者联合使用时 AUC 值为 0.781，敏感性为 84.62%。这表明 hsa_circ_0000702 能够较好地区分胃癌患者与健康对照者但特异性不足，与其他标志物联合使用可以进一步提高诊断效能。hsa_circ_0000702 可能是胃癌早期诊断的潜在生物标志物，还需要在大规模的研究中进一步验证。

2.4. tRNA 衍生 RNA (tsRNAs)

tsRNAs 由成熟的转运 RNA (tRNA)或其前体(pre-tRNA)产生, 根据其来源 tRNA 或 pre-tRNA 上不同的切割位点可分为两大类: tRFs 和 tiRNAs。近年来随着不断的研究, tsRNAs 被发现在细胞增殖、病毒逆转录起始、基因表达调控、DNA 损伤反应调控、肿瘤调控等方面发挥重要的作用[36][37]。20 世纪 70 年代 tsRNAs 就被发现是诊断泌尿系统肿瘤的标志物[38][39]。近年来的研究发现 tsRNAs 不仅在肿瘤中呈现差异性表达,还参与调控肿瘤的发生和进展[40]。而且 tsRNAs 广泛存在于人类的体液中,因此 tsRNAs 可能是诊断癌症的标志物[41][42]。Yu X 等人[43]测定 120 名健康者、48 名良性病变者、48 名癌前病变患者、72 名早期胃癌患者血浆中 tRF-27 的水平,并分析各组患者血浆 tRF-27 表达水平的差异。结果显示,早期胃癌患者血浆 tRF-27 水平高于健康对照者。随后,他们使用 ROC 曲线评估了 tRF-27 在区分胃癌患者与健康对照者中的诊断效能,结果显示 tRF-27 的 AUC 为 0.7767、灵敏性 62.26%、特异性为 89.17%。Zhang Y 等[44]发现胃癌组织中 tRF-23-Q99P9P9NDD 表达水平显著高于癌旁组织,随后测定了 124 例胃癌患者、50 例胃炎患者、119 例健康者血清中 tRF-23-Q99P9P9NDD 的水平,发现胃癌患者血清 tRF-23-Q99P9P9NDD 水平显著高于健康对照者和胃炎患者,健康对照者、胃炎患者血清 tRF-23-Q99P9P9NDD 水平的差异无统计学意义。进一步研究发现血清 tRF-23-Q99P9P9NDD 水平随着浸润深度增加而增加 III~IV 期胃癌患者血清 tRF-23-Q99P9P9NDD 水平高于 I~II 期患者。他们纳入 82 名早期胃癌患者、119 名健康患者评估 tRF-23-Q99P9P9NDD 的诊断效能。结果显示 tRF-23-Q99P9P9NDD 的 AUC 为 0.724、敏感性为 60%、特异性为 85%,与 CEA、CA19-9、CA72-4 联合使用时 AUC、敏感性、特异性分别为 0.819、78%、48%。Gu X 等人[45]发现胃癌细胞中 tRF-17-WS7K092 表达增加,随后测定 136 名胃癌患者、40 名胃炎患者、136 名健康对照者血清 tRF-17-WS7K092s 水平,发现胃癌患者血清 tRF-17-WS7K092 水平显著升高且与 T 分期、TNM 分期、淋巴结转移正相关。他们采用 ROC 曲线评估 tRF-17-WS7K092 区分胃癌与健康对照者的效能,结果显示 tRF-17-WS7K092 的 AUC 为 0.819、灵敏性为 77%、特异性为 84%。tRF-27 和 tRF-23-Q99P9P9NDD 在灵敏性方面相对较低,需要继续研究它们与其他标志物联合使用的诊断效能。tRF-17-WS7K092 能较好地地区分胃癌患者与健康对照者,需要在更大规模样本的研究中验证。以上结果说明 tsRNAs 是一类潜在的胃癌早期诊断的生物标志物。

3. 蛋白质

传统的鉴定癌症相关蛋白类标志物的方法主要侧重于对单一肽段和蛋白质的检测。现有的研究[46]证明遗传和表观遗传改变的积累会导致蛋白质表达的变化,进而引起肿瘤的发生和进展。此外,在肿瘤发生后的克隆进化过程中每次细胞分裂平均有 1 到 10 次基因突变[47],该过程会导致某些蛋白质的结构和功能发生改变,从而影响肿瘤的进展。因此单一肽和蛋白质在肿瘤的发生、进展过程中的重要性降低。新兴的蛋白质组学技术对连续的血清或血浆样本进行评估,能够更全面地揭示肿瘤生物学所涉及的生物变量全貌[48]。目前的研究成果表明蛋白质组学方法可以用于新型胃癌早期诊断标志物的探索[49]-[51]。Guo D 等[52]运用同位素标记相对和绝对定量(iTRAQ)技术对 25 名早期胃癌患者、25 名进展期胃癌患者、25 名慢性胃炎患者的胃黏膜组织样本中差异表达的蛋白质进行分析,发现早期胃癌胃黏膜中 PRTN3 表达水平显著高于慢性胃炎患者和进展期胃癌患者。他们通过 PRM 实验进一步确认了 PRTN3 在早期胃癌胃黏膜中显著升高,慢性胃炎和进展期胃癌组之间 PRTN3 表达的差异不显著。这说明 PRTN3 可能是潜在的诊断早期胃癌的生物标志物。Chen W 等人[53]通过 iTRAQ 技术检测早期胃癌、进展期胃癌、慢性胃炎患者胃黏膜蛋白质,之后进行通路蛋白质的网络分析发现 FGA、FGB 和 FGG 蛋白质参与了早期胃癌阶段的特异性通路。最后通过 PRM 技术以及临床验证确定早期胃癌患者胃黏膜中 FGG 水平明显高于进

展期胃癌组和慢性胃炎组, 而且进展期胃癌组与慢性胃炎组 FGG 水平差异无统计学意义。这说明 FGG 可能是早期胃癌诊断的潜在生物标志, 其诊断早期胃癌的潜力还需进一步验证。因此蛋白类标志物可以用于胃癌早期诊断。

4. 细胞因子

免疫细胞和某些非免疫细胞分泌的一类具有生物活性的小分子蛋白质被称为细胞因子, 具有调节固有免疫和适应性免疫, 促进细胞生长和组织修复, 调节细胞增殖、分化和迁移, 维持内环境稳定以及激发炎症反应等功能[54]。细胞因子为不同的细胞提供炎性或抗炎性信号, 各类细胞也可以释放或激活细胞因子以影响细胞活性[55], 这种效应促进炎症性肿瘤微环境(TME)的形成。有研究表明, TME 的形成与肿瘤的增殖与转移相关[56]。研究表明, 某些趋化因子及其特异性受体可能是诊断胃癌的生物标志物[57]。Liu CT 等人[58]运用 ELISA (酶联免疫吸附测定)技术检测胃癌患者和健康对照的血清 IGFBP7 水平, 并将之分为训练队列(包括 169 名胃癌患者、100 名正常对照者)和验证队列(包括 55 名胃癌患者、55 名正常对照者)。结果显示在训练队列和验证队列中胃癌患者血清 IGFBP7 水平均低于健康对照者, 早期胃癌与其他胃癌患者血清 IGFBP7 水平没有明显差异。并且用 ROC 曲线评估血清 IGFBP7 用于诊断早期胃癌的效能, 训练队列的 AUC 为 0.774, 截断值为 1.515 ng/ml 时, 特异性为 90%, 敏感性为 36.7%, 验证队列中 AUC 为 0.758, 敏感性为 34.5%, 特异性为 85.5%。血清 IGFBP7 的敏感性较低, 但特异性高, 需要在后续的研究中进一步研究它与其他标志物联合诊断的效能。因此血清 IGFBP7 是潜在的胃癌早期诊断的生物标志物。Bademler S 等[59]使用 ELISA 技术测定 64 名胃癌患者和 40 名健康对照者血清中 CCR5、CCL5、PDGF-BB、EphA 的水平, 发现胃癌患者血清 CCR5、PDGF-BB、EphA 水平明显高于健康对照者, 两组间血清 CCL5 水平没有明显差异。该研究通过 ROC 曲线评估了 CCR5、PDGF-BB、EphA 在区分胃癌患者与健康对照者中的效能。结果显示, CCR5 的 AUC 为 0.71、敏感性为 94.2%、特异性为 42.5%, PDGF-BB 的 AUC 值为 0.92、敏感性为 91.3%、特异性为 77.5%, EphA 的 AUC 值为 0.83、敏感性为 91.3%、特异性为 67.5%。这说明血清 CCR5、PDGF-BB、EphA 可能是潜在的胃癌早期诊断的生物标志物。综上所述细胞因子是一类早期诊断胃癌的生物标志物。

5. 细胞外囊泡

国际细胞外囊泡协会(International Society for Extracellular Vesicles, ISEV)将细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)定义为是指由细胞释放的被脂质双层包裹, 且不能自主复制(即不含有功能性细胞核)的颗粒[60]。根据生物发生途径的不同, EVs 常常被分为凋亡小体、微囊泡、外泌体[60]。EVs 广泛存在于多种生物体液中, 如血浆、血清、尿液、胃液和唾液[61]。EVs 内含有多种分子如 DNA、mRNA、非编码 RNA 以及蛋白质等, 能够发挥供体细胞与受体细胞之间的信号传递的功能[61] [62]。肿瘤来源的 EVs 可通过重塑肿瘤微环境、促进肿瘤进展、促进肿瘤转移以及免疫逃逸等方式, 参与肿瘤的发生发展过程[63] [64]。已有研究指出, EVs 中所含分子有潜力成为癌症筛查的标志物[61] [63] [65]。Gu X 等人[66]运用五种 Cy5 (MUC1、EpCAM、PTK7、CD63、PD-L1)和 BHQ3 双标记发夹探针检测 92 名胃癌患者、96 名健康对照者的血清细胞外囊泡, 发现胃癌患者细胞外囊泡上 MUC1、CD63、PD-L1 和 EpCAM 的表达显著增加。他们通过 XGBoost (极端梯度上升)方法构建的五种目标蛋白标志物联合检测胃癌的模型显示出最佳的诊断效能, 在独立验证队列中 AUC、敏感性、特异性分别为 0.935、72.7%、100%, 与传统标志物相比能更好区分健康对照组与胃癌患者。以上结果说明胃癌来源的细胞外囊泡区分胃癌患者与健康者有较高的价值, 在后续的研究中需要评估其诊断早期胃癌的效能。因此胃癌来源的细胞外囊泡可能是潜在的胃癌早期诊断的生物标志。Yu D 等[67]运用双抗体辅助荧光 Dynabeads 分离检测系统分析胃癌患者、健康对照

者血清 CD66b+Neu-Exo (中性粒细胞来源的外泌体)水平, 并且使用 ROC 曲线评估 27 名胃癌患者、27 名健康对照者血清 CD66b+Neu-Exo 的诊断价值。结果显示, 胃癌患者中 CD66b+Neu-Exo 百分比明显高于健康对照组, AUC、敏感性、特异性分别为 0.809、77.78%、74.07%。以上结果说明 CD66b+Neu-Exo 是潜在的早期诊断胃癌的生物标志物。他们的研究还发现 miR-223-3p 和 miR-425-5p 在胃癌患者中性粒细胞和 Neu-Exo 中表达上调, 并且通过 ROC 曲线评估 49 例健康对照组、36 例良性胃病患者和 61 例胃癌患者血清 Neu-Exo 中的 miR-223-3p 和 miR-425-5p 的诊断价值。miR-223-3p 和 miR-425-5p 的 AUC 分别为 0.806 和 0.744, 联合使用时的 AUC、敏感性和特异性分别为 0.847、77.05%和 75.51%。miR-223-3p 和 miR-425-5p 联合使用区分早期胃癌和健康对照者的 AUC 为 0.747, 敏感性为 50.00%、特异性为 91.60%。这说明血清 Neu-Exo 来源的 miR-223-3p 和 miR-425-5p 是早期诊断胃癌的生物标志物。后续研究使用 ddPCR (微滴式数字 PCR)技术检测血清 Neu-Exo 中的 miR-223-3p, 并且使用 ROC 曲线评估 miR-223-3p 区分早期胃癌患者和健康者的效能。结果显示, AUC 为 0.930、敏感性为 100%特异性为 79.85%。这说明与 qRT-PCR (实时定量反转录 PCR)技术相比, 使用 ddPCR 检测 Neu-Exo 中的 miRNAs 可以显著提高中性粒细胞外泌体来源的 miR-223-3p 诊断早期胃癌的效能。综上所述细胞外囊泡及来源于细胞外囊泡的 miRNA 可以作为胃癌早期诊断的重要生物标志。

6. 小结与展望

近年来, 随着对胃癌早期诊断生物标志物的研究逐渐深入和新技术的飞速发展, 越来越多的标志物在临床中得到应用, 极大地推动了对胃癌发生、进展机制的全面认识。细胞外囊泡、细胞因子、蛋白类标志物、tsRNAs 等新型标志物在研究中展现了它们广阔的应用前景。基于机器学习构建的联合标志物检测模型能大幅度提升诊断效能, 未来结合临床数据和人工智能方法可以开发出更高效、易于临床应用的诊断工具。尽管在这些方面取得令人鼓舞的成就, 但目前还有一些问题需要解决。首先, 检测生物标志物技术的高效化、精准化、标准化是提高诊断水平的主要挑战。其次, 新型标志物在不同个体、不同种族之间的表达差异尚未明确。此外, 患者的基础疾病、药物等因素是否会影响生物标志物的表达, 还需进一步研究。最后, 应该在大规模的前瞻性研究中进一步验证这些标志物的诊断效能。未来的研究不仅要致力于寻找新的生物标志物, 还要解决上述的这些问题, 达成推动胃癌早期诊断技术临床转化, 提升胃癌早期诊断能力的目标。

7. 讨论与整合

虽然胃癌的发病率、死亡率在不断降低, 但胃癌的早期诊断仍然是目前临床研究的重要课题。随着分子生物学技术的飞速发展, 越来越多的新型标志物被发现。它们在胃癌早期诊断中展现不同的优势, 但也在临床应用中面临着不一样的挑战。miRNA 在胃癌发生、进展过程中的作用得到了全面的研究, 并且具有高度稳定性。然而, miRNA 的特异性较差, 而且在不同个体和不同肿瘤亚型之间的表达差异较大, 这限制了其在胃癌早期诊断中的应用。现在已经发现 lncRNA 能够通过多种机制调控肿瘤细胞的生长、迁移和侵袭, 与 miRNA 相比, lncRNA 具有更高的组织特异性。由于 lncRNA 在胃癌的发生、发展过程中具有复杂的功能, 使得关于它的研究成果有较大的不确定性, 从而影响 lncRNA 在胃癌早期诊断中的应用。现有的研究表明 circRNA 在胃癌组织中异常表达, 而且具备耐热和耐酶降解的特点, 这使它成为胃癌早期诊断标志物的潜力。但是 circRNA 的检测方法复杂, 尚未形成标准的检测流程, 进而影响了 circRNA 在临床中的大规模应用。tsRNAs 在胃癌中的表达变化明显, 且具有较高的稳定性和特异性。但是 tsRNAs 的功能和机制尚未得到全面的研究, 而且其早期诊断胃癌的效能缺乏大规模临床数据的验证。蛋白质标志物已经广泛应用于临床, 而且检测技术成熟、便于检测, 但蛋白质标志物的灵敏度和特异性

较差, 容易受到胃溃疡、炎症性肠病等疾病的干扰, 影响胃癌的诊断。细胞因子能够反映肿瘤的免疫反应, 但其特异性较差, 容易受到其他免疫系统疾病的干扰。细胞外囊泡, 尤其是外泌体及来源于外泌体的 miRNA、蛋白质等分子成为近年来的研究热点。外泌体具有较高的稳定性, 可以通过非侵入性的方式进行检测, 显示出较大的临床应用潜力。然而, 细胞外囊泡的提取与纯化技术仍面临挑战, 而且异质性可能会影响诊断的准确性。

基于现有的研究成果, 未来的研究应该主要集中两方面。第一, 将非编码 RNA、蛋白质、细胞外囊泡等多种类型的标志物联合使用, 通过机器学习构建出高灵敏度、高特异度的诊断模型, 弥补单一标志物诊断效能不足的问题。第二, 基于多类型标志物联合诊断模型结合人工智能等技术开发诊断平台, 排除患者基础疾病的干扰, 优化诊断流程, 帮助临床医生精准地找出潜在的胃癌患者。随着多种新型生物标志物的发现和技术进步, 胃癌的早期诊断逐渐走向精准化。然而, 单一标志物特异性差、检测技术尚未标准化依旧是未来的研究中需要关注的重要问题。未来胃癌早期诊断相关标志物的发展将依赖于多学科的合作, 尤其是与人工智能的结合, 为胃癌早期诊断带来新的希望。

参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] Han, B., Zheng, R., Zeng, H., Wang, S., Sun, K., Chen, R., *et al.* (2024) Cancer Incidence and Mortality in China, 2022. *Journal of the National Cancer Center*, **4**, 47-53. <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2024.01.006>
- [3] Luu, X.Q., Lee, K., Jun, J.K., Suh, M., Jung, K. and Choi, K.S. (2022) Effect of Gastric Cancer Screening on Long-Term Survival of Gastric Cancer Patients: Results of Korean National Cancer Screening Program. *Journal of Gastroenterology*, **57**, 464-475. <https://doi.org/10.1007/s00535-022-01878-4>
- [4] Bushati, N. and Cohen, S.M. (2007) MicroRNA Functions. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, **23**, 175-205. <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.23.090506.123406>
- [5] O'Brien, J., Hayder, H., Zayed, Y. and Peng, C. (2018) Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Frontiers in Endocrinology*, **9**, Article 402. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00402>
- [6] Zhang, B., Pan, X., Cobb, G.P. and Anderson, T.A. (2007) MicroRNAs as Oncogenes and Tumor Suppressors. *Developmental Biology*, **302**, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2006.08.028>
- [7] Calin, G.A. and Croce, C.M. (2006) MicroRNA Signatures in Human Cancers. *Nature Reviews Cancer*, **6**, 857-866. <https://doi.org/10.1038/nrc1997>
- [8] Conti, I., Varano, G., Simioni, C., Laface, I., Milani, D., Rimondi, E., *et al.* (2020) MiRNAs as Influencers of Cell-Cell Communication in Tumor Microenvironment. *Cells*, **9**, Article 220. <https://doi.org/10.3390/cells9010220>
- [9] Mei, S., Xin, J., Liu, Y., Zhang, Y., Liang, X., Su, X., *et al.* (2015) MicroRNA-200c Promotes Suppressive Potential of Myeloid-Derived Suppressor Cells by Modulating PTEN and FOG2 Expression. *PLOS ONE*, **10**, e0135867. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135867>
- [10] Qiao, K., Ning, S., Wan, L., Wu, H., Wang, Q., Zhang, X., *et al.* (2019) LINC00673 Is Activated by YY1 and Promotes the Proliferation of Breast Cancer Cells via the miR-515-5p/MARK4/Hippo Signaling Pathway. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **38**, Article No. 418. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1421-7>
- [11] Xiao, Z., Chen, S., Feng, S., Li, Y., Zou, J., Ling, H., *et al.* (2020) Function and Mechanisms of MicroRNA-20a in Colorectal Cancer (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, **19**, 1605-1616. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8432>
- [12] Ghafouri-Fard, S., Honarmand Tamizkar, K., Hussen, B.M. and Taheri, M. (2021) MicroRNA Signature in Liver Cancer. *Pathology—Research and Practice*, **219**, Article ID: 153369. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2021.153369>
- [13] Akbari Dilmaghani, N., Hussen, B.M., Nateghinia, S., Taheri, M. and Ghafouri-Fard, S. (2021) Emerging Role of MicroRNAs in the Pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Metabolic Brain Disease*, **36**, 737-749. <https://doi.org/10.1007/s11011-021-00697-5>
- [14] Tian, W., Pang, X. and Luan, F. (2022) Diagnosis Value of miR-181, miR-652, and CA72-4 for Gastric Cancer. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **36**, e24411. <https://doi.org/10.1002/jcla.24411>
- [15] Longhai He, and Yue Zhou, (2022) Evaluation of Increased MicroRNA-21 in the Serum of Patients with Cardia Cancer.

- Cellular and Molecular Biology*, **68**, 60-65. <https://doi.org/10.14715/cmb/2022.68.4.8>
- [16] Murano, T., Chung, K.Y., Tang, Y.C., Kano, Y., Takeuchi, K., Sakamoto, N., *et al.* (2025) Novel and Effective Blood-based miRNA Diagnostic Panel for Gastric Cancer: A Pilot Study in a Japanese Population. *Cancer Medicine*, **14**, e70790. <https://doi.org/10.1002/cam4.70790>
 - [17] Rinn, J.L. and Chang, H.Y. (2012) Genome Regulation by Long Noncoding RNAs. *Annual Review of Biochemistry*, **81**, 145-166. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-051410-092902>
 - [18] Kopp, F. and Mendell, J.T. (2018) Functional Classification and Experimental Dissection of Long Noncoding RNAs. *Cell*, **172**, 393-407. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.01.011>
 - [19] Tan, Y., Lin, J., Li, T., Li, J., Xu, R. and Ju, H. (2020) LncRNA-Mediated Posttranslational Modifications and Reprogramming of Energy Metabolism in Cancer. *Cancer Communications*, **41**, 109-120. <https://doi.org/10.1002/cac2.12108>
 - [20] Peng, W., Koirala, P. and Mo, Y. (2017) LncRNA-Mediated Regulation of Cell Signaling in Cancer. *Oncogene*, **36**, 5661-5667. <https://doi.org/10.1038/onc.2017.184>
 - [21] Chandra Gupta, S. and Nandan Tripathi, Y. (2016) Potential of Long Non-Coding RNAs in Cancer Patients: From Biomarkers to Therapeutic Targets. *International Journal of Cancer*, **140**, 1955-1967. <https://doi.org/10.1002/ijc.30546>
 - [22] Qi, P., Zhou, X. and Du, X. (2016) Circulating Long Non-Coding RNAs in Cancer: Current Status and Future Perspectives. *Molecular Cancer*, **15**, Article No. 39. <https://doi.org/10.1186/s12943-016-0524-4>
 - [23] Sole, C., Arnaiz, E., Manterola, L., Otaegui, D. and Lawrie, C.H. (2019) The Circulating Transcriptome as a Source of Cancer Liquid Biopsy Biomarkers. *Seminars in Cancer Biology*, **58**, 100-108. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.01.003>
 - [24] Heitzer, E., Haque, I.S., Roberts, C.E.S. and Speicher, M.R. (2018) Current and Future Perspectives of Liquid Biopsies in Genomics-Driven Oncology. *Nature Reviews Genetics*, **20**, 71-88. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0071-5>
 - [25] Liang, H., Li, H., Xia, N., Chen, J., Gao, L., Liu, H., *et al.* (2024) Circulating Long Noncoding RNA, Zfpm2-As1, and XIST Based on Medical Data Analysis Are Potential Plasma Biomarkers for Gastric Cancer Diagnosis. *Technology and Health Care*, **32**, 4919-4928. <https://doi.org/10.3233/thc-232033>
 - [26] Jeck, W.R., Sorrentino, J.A., Wang, K., Slevin, M.K., Burd, C.E., Liu, J., *et al.* (2012) Circular RNAs Are Abundant, Conserved, and Associated with ALU Repeats. *RNA*, **19**, 141-157. <https://doi.org/10.1261/rna.035667.112>
 - [27] Memczak, S., Papavasileiou, P., Peters, O. and Rajewsky, N. (2015) Identification and Characterization of Circular RNAs as a New Class of Putative Biomarkers in Human Blood. *PLOS ONE*, **10**, e0141214. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141214>
 - [28] Lin, X., Lo, H., Wong, D.T.W. and Xiao, X. (2015) Noncoding RNAs in Human Saliva as Potential Disease Biomarkers. *Frontiers in Genetics*, **6**, Article 175. <https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00175>
 - [29] Zhao, Y., Alexandrov, P., Jaber, V. and Lukiw, W. (2016) Deficiency in the Ubiquitin Conjugating Enzyme UBE2A in Alzheimer's Disease (AD) Is Linked to Deficits in a Natural Circular mirNA-7 Sponge (circRNA; ciRS-7). *Genes*, **7**, Article 116. <https://doi.org/10.3390/genes7120116>
 - [30] Xu, H., Guo, S., Li, W. and Yu, P. (2015) The Circular RNA Cdr1as, via miR-7 and Its Targets, Regulates Insulin Transcription and Secretion in Islet Cells. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 12453. <https://doi.org/10.1038/srep12453>
 - [31] Guarnerio, J., Bezzi, M., Jeong, J.C., Paffenholz, S.V., Berry, K., Naldini, M.M., *et al.* (2016) Oncogenic Role of Fusion-circRNAs Derived from Cancer-Associated Chromosomal Translocations. *Cell*, **165**, 289-302. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.03.020>
 - [32] Sui, W., Shi, Z., Xue, W., Ou, M., Zhu, Y., Chen, J., *et al.* (2017) Circular RNA and Gene Expression Profiles in Gastric Cancer Based on Microarray Chip Technology. *Oncology Reports*, **37**, 1804-1814. <https://doi.org/10.3892/or.2017.5415>
 - [33] Huang, Y., Jie, N., Zou, K. and Weng, Y. (2017) Expression Profile of Circular RNAs in Human Gastric Cancer Tissues. *Molecular Medicine Reports*, **16**, 2469-2476. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6916>
 - [34] Fang, Y., Ma, M., Wang, J., Liu, X. and Wang, Y. (2017) Circular RNAs Play an Important Role in Late-Stage Gastric Cancer: Circular RNA Expression Profiles and Bioinformatics Analyses. *Tumor Biology*, **39**. <https://doi.org/10.1177/1010428317705850>
 - [35] Yuan, W., Fang, R., Mao, C., Chen, H., Tai, B. and Cong, H. (2023) Serum Circular RNA Hsa_circ_0000702 as a Novel Biomarker for Diagnosis of Gastric Cancer. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **37**, e24842. <https://doi.org/10.1002/jcla.24842>
 - [36] Kim, H.K., Fuchs, G., Wang, S., Wei, W., Zhang, Y., Park, H., *et al.* (2017) A Transfer-RNA-Derived Small RNA Regulates Ribosome Biogenesis. *Nature*, **552**, 57-62. <https://doi.org/10.1038/nature25005>
 - [37] Kumar, P., Kuscus, C. and Dutta, A. (2016) Biogenesis and Function of Transfer RNA-Related Fragments (tRFs). *Trends in Biochemical Sciences*, **41**, 679-689. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2016.05.004>

- [38] Schimmel, P. (2017) The Emerging Complexity of the tRNA World: Mammalian tRNAs Beyond Protein Synthesis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **19**, 45-58. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.77>
- [39] Ren, D., Mo, Y., Yang, M., Wang, D., Wang, Y., Yan, Q., *et al.* (2023) Emerging Roles of tRNA in Cancer. *Cancer Letters*, **563**, Article ID: 216170. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2023.216170>
- [40] Li, J., Zhu, L., Cheng, J. and Peng, Y. (2021) Transfer RNA-Derived Small RNA: A Rising Star in Oncology. *Seminars in Cancer Biology*, **75**, 29-37. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.05.024>
- [41] Gu, W., Shi, J., Liu, H., Zhang, X., Zhou, J.J., Li, M., *et al.* (2020) Peripheral Blood Non-Canonical Small Non-Coding RNAs as Novel Biomarkers in Lung Cancer. *Molecular Cancer*, **19**, Article No. 159. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01280-9>
- [42] Li, K., Lin, Y., Luo, Y., Xiong, X., Wang, L., Durante, K., *et al.* (2022) A Signature of Saliva-Derived Exosomal Small RNAs as Predicting Biomarker for Esophageal Carcinoma: A Multicenter Prospective Study. *Molecular Cancer*, **21**, Article No. 21. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01499-8>
- [43] Yu, X., Song, X., Xie, Y., Zhang, S. and Guo, J. (2022) Establishment of an Absolute Quantitative Method to Detect a Plasma tRNA-Derived Fragment and Its Application in the Non-Invasive Diagnosis of Gastric Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 322. <https://doi.org/10.3390/ijms24010322>
- [44] Zhang, Y., Gu, X., Qin, X., Huang, Y. and Ju, S. (2022) Evaluation of Serum tRF-23-Q99P9P9NDD as a Potential Biomarker for the Clinical Diagnosis of Gastric Cancer. *Molecular Medicine*, **28**, Article No. 63. <https://doi.org/10.1186/s10020-022-00491-8>
- [45] Gu, X., Zhang, Y., Huang, Y. and Ju, S. (2022) Comprehensive Evaluation of Serum tRF-17-WS7K092 as a Promising Biomarker for the Diagnosis of Gastric Cancer. *Journal of Oncology*, **2022**, Article ID: 8438726. <https://doi.org/10.1155/2022/8438726>
- [46] Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2011) Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, **144**, 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- [47] Martincorena, I. and Campbell, P.J. (2015) Somatic Mutation in Cancer and Normal Cells. *Science*, **349**, 1483-1489. <https://doi.org/10.1126/science.aab4082>
- [48] Bhawal, R., Oberg, A.L., Zhang, S. and Kohli, M. (2020) Challenges and Opportunities in Clinical Applications of Blood-Based Proteomics in Cancer. *Cancers*, **12**, Article 2428. <https://doi.org/10.3390/cancers12092428>
- [49] Loei, H., Tan, H.T., Lim, T.K., Lim, K.H., So, J.B., Yeoh, K.G., *et al.* (2012) Mining the Gastric Cancer Secretome: Identification of GRN as a Potential Diagnostic Marker for Early Gastric Cancer. *Journal of Proteome Research*, **11**, 1759-1772. <https://doi.org/10.1021/pr201014h>
- [50] Tseng, C., Yang, J., Chen, C., Huang, H., Chuang, K., Lin, C., *et al.* (2011) Identification of 14-3-3 β in Human Gastric Cancer Cells and Its Potency as a Diagnostic and Prognostic Biomarker. *Proteomics*, **11**, 2423-2439. <https://doi.org/10.1002/pmic.201000449>
- [51] Shen, Q., Polom, K., Williams, C., de Oliveira, F.M.S., Guergova-Kuras, M., Lisacek, F., *et al.* (2019) A Targeted Proteomics Approach Reveals a Serum Protein Signature as Diagnostic Biomarker for Resectable Gastric Cancer. *eBioMedicine*, **44**, 322-333. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.05.044>
- [52] Guo, D., Zhang, B., Wu, D., Hu, X. and Tu, H. (2023) Identification of PRTN3 as a Novel Biomarker for the Diagnosis of Early Gastric Cancer. *Journal of Proteomics*, **277**, Article ID: 104852. <https://doi.org/10.1016/j.jprote.2023.104852>
- [53] Chen, W., Ye, Q., Zhang, B., Ma, Z. and Tu, H. (2024) Identification of FG2 as a Biomarker in Early Gastric Cancer via Tissue Proteomics and Clinical Verification. *Journal of Proteome Research*, **23**, 5122-5130. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.4c00624>
- [54] 王杨阳, 张逸寅, 顾康生. 炎症细胞因子与胃癌关系的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(5): 466-471.
- [55] Ozga, A.J., Chow, M.T. and Luster, A.D. (2021) Chemokines and the Immune Response to Cancer. *Immunity*, **54**, 859-874. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.01.012>
- [56] Palmieri, B., Vadala, M. and Palmieri, L. (2021) Immune Memory: An Evolutionary Perspective. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, **17**, 1604-1606. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1846396>
- [57] Pawluczuk, E., Łukaszewicz-Zajac, M. and Mroczko, B. (2020) The Role of Chemokines in the Development of Gastric Cancer—Diagnostic and Therapeutic Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 8456. <https://doi.org/10.3390/ijms21228456>
- [58] Liu, C., Wu, F., Zhuang, Y., Huang, X., Li, X., Qu, Q., *et al.* (2023) The Diagnostic Value of Serum Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 7 in Gastric Cancer. *PeerJ*, **11**, e15419. <https://doi.org/10.7717/peerj.15419>
- [59] Bademler, S., Kılıç, B., Üçüncü, M., Zirtiloglu, A. and İlhan, B. (2024) The Role of Biomarkers in the Early Diagnosis of Gastric Cancer: A Study on CCR5, CCL5, PDGF, and EPHA7. *Current Issues in Molecular Biology*, **46**, 10651-10661. <https://doi.org/10.3390/cimb46090632>

-
- [60] Welsh, J.A., Goberdhan, D.C.I., O'Driscoll, L., Buzas, E.I., Blenkiron, C., Bussolati, B., *et al.* (2024) Minimal Information for Studies of Extracellular Vesicles (MISEV2023): From Basic to Advanced Approaches. *Journal of Extracellular Vesicles*, **13**, e12404. <https://doi.org/10.1002/jev2.12404>
- [61] Xu, R., Rai, A., Chen, M., Suwakulsiri, W., Greening, D.W. and Simpson, R.J. (2018) Extracellular Vesicles in Cancer—Implications for Future Improvements in Cancer Care. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **15**, 617-638. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0036-9>
- [62] Kalluri, R. and LeBleu, V.S. (2020) The Biology, Function, and Biomedical Applications of Exosomes. *Science*, **367**, eaau6977. <https://doi.org/10.1126/science.aau6977>
- [63] Kinoshita, T., Yip, K.W., Spence, T. and Liu, F. (2016) MicroRNAs in Extracellular Vesicles: Potential Cancer Biomarkers. *Journal of Human Genetics*, **62**, 67-74. <https://doi.org/10.1038/jhg.2016.87>
- [64] Qian, Z., Shen, Q., Yang, X., Qiu, Y. and Zhang, W. (2015) The Role of Extracellular Vesicles: An Epigenetic View of the Cancer Microenvironment. *BioMed Research International*, **2015**, Article ID: 649161. <https://doi.org/10.1155/2015/649161>
- [65] Xu, Y., Pu, S., Li, X., Yu, Z., Zhang, Y., Tong, X., *et al.* (2022) Exosomal ncRNAs: Novel Therapeutic Target and Biomarker for Diabetic Complications. *Pharmacological Research*, **178**, Article ID: 106135. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106135>
- [66] Gu, X., Fan, Z., Lu, L., Xu, H., He, L., Shen, H., *et al.* (2025) Machine Learning-Assisted Washing-Free Detection of Extracellular Vesicles by Target Recycling Amplification Based Fluorescent Aptasensor for Accurate Diagnosis of Gastric Cancer. *Talanta*, **287**, Article ID: 127506. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2024.127506>
- [67] Yu, D., Zhang, J., Wang, M., Ji, R., Qian, H., Xu, W., *et al.* (2024) Exosomal miRNAs from Neutrophils Act as Accurate Biomarkers for Gastric Cancer Diagnosis. *Clinica Chimica Acta*, **554**, Article ID: 117773. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2024.117773>