

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.17.017

非小细胞肺癌基因与肿瘤标志物检测的应用及进展*

张雨琪^{1,2},熊 伟^{3,4}综述,刘艳坤^{2,4,5△}审校

1. 华北理工大学临床医学院,河北唐山 063210;2. 唐山市人民医院医学分子诊断科,河北唐山 063001;
3. 唐山市人民医院放化七科,河北唐山 063001;4. 河北省分子肿瘤学重点实验室,河北唐山 063001;
5. 唐山市精准医学检测重点实验室,河北唐山 063001

摘 要:非小细胞肺癌(NSCLC)具有高发病率、病死率及显著分子异质性、动态演化的特征,传统诊疗模式难以满足精准分型和全程管理的临床需求。组织活检与液体活检是目前 NSCLC 精准诊疗的核心分子检测手段,但二者各有优劣,单一检测方式存在应用局限性。该文以 NNSCLC 精准分子检测策略为研究切入点,系统梳理组织活检与液体活检在肿瘤驱动基因检测、治疗效果评估、耐药机制解析及疾病复发监测领域的最新研究进展,着重阐述液体活检在低肿瘤负荷检测、多维度标志物整合及肿瘤动态监测中的独特应用优势。同时梳理总结了当前临床检测存在的技术灵敏度不足、检测流程缺乏标准化、结果判读一致性差、临床推广受限等行业现存问题。当前 NSCLC 分子检测技术仍存在诸多临床应用短板。未来需优化组织活检与液体活检的联合应用模式,推进检测技术与流程标准化建设、开展多中心临床验证,结合人工智能与多组学分析技术,构建精准化、动态化的肿瘤分子评估体系,为 NSCLC 个体化诊疗与全程规范化管理提供科学参考。

关键词:非小细胞肺癌; 肿瘤标志物; 组织活检; 液体活检; 精准医学

中图法分类号:R734.2;R730.43 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2026)17-2408-09

Application and progress of gene and tumor marker detection in non-small cell lung cancer*

Zhang Yuqi^{1,2},Xiong Wei^{3,4},Liu Yankun^{2,4,5△}

1. Clinical Medical College of North China University of Science and Technology,Tangshan, Hebei 063210,China ;2. Department of Molecular Diagnostics,Tangshan People's Hospital, Tangshan,Hebei 063001,China ;3. Department of Radiology and Chemistry,Tangshan People's Hospital,Tangshan,Hebei 063001,China ;4. Key Laboratory of Molecular Oncology in Hebei Province,Tangshan,Hebei 063001,China ;5. Key Laboratory of Precision Medical Testing in Tangshan,Tangshan,Hebei 063001,China

Abstract:Non-small cell lung cancer (NSCLC) has the characteristics of high incidence and mortality,significant molecular heterogeneity and dynamic evolution. The traditional diagnosis and treatment mode is difficult to meet the clinical needs of accurate classification and whole-process management. Tissue biopsy and liquid biopsy are the core molecular detection methods for the precise diagnosis and treatment of NSCLC, but each has its own advantages and disadvantages, and single detection method has application limitations. Based on the precise molecular detection strategy of NSCLC, this article systematically reviews the latest research progress of tissue biopsy and liquid biopsy in the field of tumor driver gene detection, treatment effect evaluation, drug resistance mechanism analysis and disease recurrence monitoring, and focuses on the unique application advantages of liquid biopsy in low tumor burden detection, multi-dimensional marker integration and tumor dynamic monitoring. At the same time, the existing problems in the current clinical detection industry such as insufficient technical sensitivity, lack of standardization of detection process, poor consistency of results interpretation, and limited clinical promotion were summarized. There are still many shortcomings in the clinical application of molecular detection technology for NSCLC. In the future, it is necessary to optimize the combined application mode of tissue biopsy and liquid biopsy, promote the standardization of detection tech-

* 基金项目:国家自然科学基金项目(2022YFE0133100);中央引导地方科技发展资金项目(246Z7720G)。

△ 通信作者,E-mail:54754116@swjtu.edu.cn。

中文引用格式:张雨琪,熊伟,刘艳坤.非小细胞肺癌基因与肿瘤标志物检测的应用及进展[J].检验医学与临床,2026,23(17):2408-2416.

英文引用格式:Zhang Y Q,Xiong W,Liu Y K. Application and progress of gene and tumor marker detection in non-small cell lung cancer [J]. Lab Med Clin,2026,23(17):2408-2416.

nology and process, carry out multi-center clinical validation, combine artificial intelligence and multi-omics analysis technology, and build a precise and dynamic tumor molecular evaluation system, so as to provide scientific reference for the individualized diagnosis and treatment and standardized management of NSCLC.

Key words: non-small cell lung cancer; tumor marker; tissue biopsy; liquid biopsy; precision medicine

肺癌是目前全球范围内发病率和病死率最高的恶性肿瘤,依据 GLOBOCAN 数据,肺癌在 2022 年导致全球约 248 万新发病例及约 182 万死亡病例,分别占当年全球癌症发病与死亡总数的 12.4% 和 18.7%,是癌症相关死亡的首要原因^[1]。其中,非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌最主要的组织学类型,约占所有病例的 80%~85%^[2]。NSCLC 具有显著的分子异质性和动态演化特征,在疾病发生、进展及治疗过程中,驱动基因突变谱和耐药机制不断变化,直接影响治疗反应和临床结局^[3]。

组织活检作为 NSCLC 病理诊断和分子分型的“金标准”,可提供相对可靠的组织学和分子信息,但其属于侵入性操作,受病灶部位及患者身体状况等限制,重复取样可行性较低,且对于多灶病变、转移性疾病和治疗后复发患者,单次局部组织取样难以全面反映肿瘤的空间异质性和时间异质性,从而限制了对疗效变化和耐药机制的动态评估^[4]。

近年来,液体活检作为一种无创或微创的分子检测手段,已在肺癌、结直肠癌、乳腺癌和前列腺癌等多种实体肿瘤中广泛应用,并在肿瘤早筛、疗效监测、耐药机制解析及复发预警等方面显示出潜在临床价值。因此,在组织样本不足、需要尽快启动治疗等情形下,液体活检的优势更加明显^[5]。

然而,液体活检在低肿瘤负荷时的检测灵敏度、前处理与平台标准化及结果判读的一致性等方面仍难完全替代组织活检。因此,如何在临床实践中合理整合二者优势,构建兼顾诊断准确性与动态连续性的分子评估体系,是 NSCLC 精准诊疗亟待解决的重要问题。本文围绕 NSCLC 诊疗中几个关键的临床场景,对组织活检与液体活检的技术基础、代表性标志物、应用现状、现实局限及后续研究方向进行系统综述。

1 NSCLC 组织活检的“金标准”地位与局限性

1.1 组织活检的“金标准”地位 组织活检仍是 NSCLC 病理诊断与分子分型的核心依据,在临床实践中具有不可替代的地位。通过获取肿瘤组织样本,病理学检查能够明确肿瘤的组织学类型、分化程度及侵袭特征,为疾病分期、预后评估和治疗决策提供可靠基础,尤其在初诊阶段对肿瘤良恶性及病理来源的判定方面具有高度确定性^[6]。随着精准医学的发展,组织活检的价值已从传统形态学诊断拓展至分子和免疫层面的综合评估,基于同一组织样本可同步完成

病理分型、免疫组化分析[如程序性死亡配体-1(PD-L1)表达]及多基因检测,实现 DNA、RNA 和蛋白质等多层级生物标志物的整合分析^[7-8]。

由于组织样本中肿瘤细胞比例较高,驱动基因突变检测在灵敏度和稳定性方面更具优势,使表皮生长因子受体(EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(ALK)、ROS1、KRAS、BRAF 等关键分子异常的检出结果更为可靠。在免疫治疗相关标志物评估中,PD-L1 表达仍主要依赖组织免疫组化检测,直接指导免疫治疗策略;此外,基于组织样本评估的微卫星不稳定性 and 肿瘤突变负荷(TMB)等指标,也用于指导免疫治疗方案的选择及预测免疫治疗疗效。总体而言,组织活检的优势主要体现在初诊阶段明确病理诊断和关键驱动基因状态、分子特征不典型或复杂病例的进一步分型,以及多组学层面的深入分析,为个体化治疗决策提供高确定性依据。

1.2 组织活检的局限性 尽管组织活检在 NSCLC 诊断和分子分型中具有重要作用,但其固有技术和临床局限性在疾病全程管理中逐渐显现。作为一种有创操作,组织活检通常通过手术、经皮穿刺或支气管镜获取组织样本,存在出血、感染和气胸等并发症风险,对于合并严重心、肺部疾病、凝血功能障碍或整体状况较差的患者,相关操作的可行性和安全性明显受限,影响后续分子检测及疗效评估^[9]。此外,肿瘤组织的显著空间异质性使局部取样难以全面覆盖病灶的分子特征,尤其在多病灶或转移性疾病中,关键突变可能被遗漏,进而影响分子分型的准确性。此外,原发灶与转移灶之间可能存在基因型差异,同时对二者进行检测会显著增加患者的经济和身体负担,而仅检测单一病灶又可能导致分子分型不准确。组织活检仅提供单一时间点的静态信息,难以反映肿瘤在治疗压力下的动态演化,重复取样用于疗效评估或耐药突变监测(如 EGFR T790M)受限于侵入性风险和患者依从性。对于复发或微小残留病灶(MRD)的监测,组织活检通常在影像学出现异常后才会开展,不利于识别亚临床阶段病变,而从取样到完成病理及分子检测所需的时间周期,也限制其在需要快速调整治疗方案时的应用。同时,中央型肺癌、纵隔深部病灶或接受多线治疗后患者,其组织获取量有限,常导致无法同时满足病理、免疫及多基因检测需求,削弱了组织活检在肿瘤动态随访和连续管理中的适用性^[9]。见表 1。

表 1 传统组织活检与新兴液体活检对比

项目	传统组织活检	新兴液体活检(ctDNA/外泌体/CTC 为主)
定义 ^[10-11]	通过穿刺、内镜或手术获取肿瘤组织样本,病理与分子检测的金标准	通过血液等体液,检测 ctDNA、外泌体、CTC 等,反映肿瘤分子特征的微创/无创检测
创伤程度 ^[12]	有创(穿刺有出血、气胸风险;手术创伤大)	微创/无创(仅采血,少数需胸腹水等,几乎无严重并发症)
样本代表性 ^[13]	局部组织,易受肿瘤空间异质性影响,无法覆盖全病灶突变	反映全身肿瘤负荷,可减少空间异质性的偏差,适用于转移灶监测
标志物覆盖 ^[14]	兼顾病理分型、免疫组化、高通量测序,信息全面	以核酸和外泌体蛋白为主,部分技术难以替代组织病理诊断
检测灵敏度 ^[15]	高(肿瘤细胞比例高,EGFR 等驱动突变检出率稳定)	中(ctDNA 低丰度时易漏检,早期肺癌 ctDNA 检出率约 50%;外泌体稳定性强,可提升部分标志物灵敏度)
动态监测能力 ^[10]	差(不可频繁取样,难以实时捕捉基因突变情况)	强(可反复采血,适用于靶向治疗全程,提前 4~6 个月预警耐药)
检测周期 ^[14]	较长(组织处理+病理评估+测序,约 7~21 d)	较短(ctDNA/外泌体快速检测可 1~3 d 出结果,适配快速治疗决策)
适用场景 ^[16]	(1)初诊病理确诊与驱动基因检测;(2)疑难病例明确分型;(3)多组学深度分析	(1)无法耐受组织活检的晚期患者;(2)靶向治疗疗效与耐药监测;(3)无法取样时的替代检测;(4)术后复发风险预警
局限性 ^[17]	(1)体弱/晚期患者不耐受;(2)肿瘤位置特殊(如纵隔深部)难以取样;(3)无法实时追踪肿瘤动态变化	(1)低肿瘤负荷时假阴性率高;(2)部分融合基因/罕见突变检出率低;(3)技术与成本门槛较高
临床地位 ^[16]	金标准,靶向治疗前优先推荐	重要补充,组织活检失败或动态监测时优选

2 液体活检在 NSCLC 中的发展及其临床价值

在传统组织活检难以全面满足 NSCLC 全病程管理需求的背景下,液体活检正由探索性研究走向临床实践。以新一代测序技术(NGS)和数字 PCR(dPCR)为代表的高灵敏分子检测技术的不断发展,使液体活检逐渐成为获取肿瘤动态相关分子信息新的技术路径^[18-19]。相较组织活检,液体活检在疗效监测、耐药突变捕捉及反映肿瘤整体分子特征方面具有明显优势,尤其适用于无法重复取样或需长期随访的患者^[20]。随着检测性能和分析策略的不断优化,液体活检已逐步成为组织活检的重要补充,在 NSCLC 精准诊疗体系中的临床地位不断提升^[21]。目前,循环肿瘤 DNA(ctDNA)、循环肿瘤细胞(CTCs)^[22]、外泌体^[23]、循环游离 RNA(cfRNA)^[24]、DNA 甲基化^[25]、染色体外 DNA(ecDNA)及染色体外环状 DNA(eccDNA)^[26-27]等构成了研究与转化进展最为迅速的主要液体活检标志物体系^[28]。

2.1 ctDNA ctDNA 主要来源于肿瘤细胞凋亡或坏死过程中释放的 DNA 片段,携带着肿瘤特异性突变及拷贝数变异等关键信息,其分子特征可在一定程度上反映肿瘤的克隆构成及动态变化^[29]。在 NSCLC 中,ctDNA 检测已广泛用于驱动基因突变(如 EGFR、KRAS)的识别,并作为靶向治疗决策和耐药监测的辅助工具,尤其在 EGFR T790M 等继发耐药突变的动态追踪中具有明确临床价值^[30]。对于疑似或已确诊晚期 NSCLC 患者,ctDNA 不仅能减少侵入性操作的需求,还可作为初诊阶段分子分型的重要补充。

Thompson 等^[31]的前瞻性研究表明,在组织活检同时实施血浆 NGS 检测可缩短从诊断到治疗的时间间隔,尤其适用于组织样本不足、病情进展较快或检测周期较长的患者。

在疗效评估、复发预警及耐药演化监测中,ctDNA 的动态变化同样具有重要临床意义。多项研究证实,ctDNA 分子信号的变化可早于影像学所见的疾病进展:Chen 等^[32]发现,肺癌根治术后 ctDNA 的半衰期约为 35 min,以术后第 3 天作为基线,MRD 的分子信号可较影像学更早提示复发风险,且在治疗过程中,ctDNA 可用于连续监测继发耐药突变^[10];其水平的快速下降通常提示良好的治疗应答,而持续存在或再度升高则往往提示疾病进展或耐药发生。因此,ctDNA 不仅提供突变状态的“定性”信息,也逐渐应用于动态监测与预后评估的“定量”维度。

然而,在早期肿瘤或低肿瘤负荷状态下,ctDNA 浓度接近检测下限,其灵敏度仍受限制。Black 等^[15]基于 TRACERx 早期肺腺癌队列的研究显示,术前 ctDNA 总体检出率为 81%,但在 pTNM I 期患者中仅为 53%,这反映了 ctDNA 仍难以独立应用于 NSCLC 早筛或肺结节良恶性的鉴别诊断,更适用于辅助初诊分型、动态监测及术后 MRD 评估与复发预警等。

2.2 CTCs CTCs 是由原发灶或转移灶脱落进入血液循环的完整肿瘤细胞,保留了细胞结构及部分表型信息,可用于形态学观察、基因检测及功能分析,可用于评估肿瘤侵袭性和转移潜能^[33]。CTCs 数量及其

表型特征与 NSCLC 分期、转移风险及预后密切相关,例如,CTCs 阳性的 NSCLC 患者总生存期较差,提示其在风险分层和预后评估具有潜在价值^[22]。CTCs 亦被探索用于肺结节良恶性鉴别和早期诊断,结合影像学分析诊断性能更优。有研究针对高危慢性阻塞性肺疾病患者展开研究,CTCs 阳性的受试者影像随访均发现肺结节并最终发展为早期肺癌^[34],说明 CTCs 信号早于影像学异常出现,但该结论目前不足以推荐用于早期肺癌的常规筛查。

CTCs 在外周血中丰度极低,检测结果高度依赖富集与分离技术。细胞大小、表面抗原表达谱及上皮-间质转化状态均可影响 CTCs 的捕获效率与检测重复性,导致不同技术平台间结果存在差异^[34]。因此,CTCs 更适用于转移风险评估、单细胞机制研究及肿瘤异质性解析等方面,难以取代 ctDNA 成为常规分子检测手段^[35]。

2.3 外泌体 外泌体是细胞主动分泌的纳米级细胞外囊泡,内含蛋白质、DNA 及多种 RNA 分子,携带分子稳定性较高,可反映肿瘤细胞与微环境之间的信息交换^[36]。肿瘤来源外泌体在疾病早期即可出现异常,参与肿瘤进展、耐药形成及微环境调控^[37]。外泌体 miRNA 和蛋白标志物与 NSCLC 的分期、预后及治疗反应密切相关,多组学联合分析可显著提高诊断性能^[38]。Zhong 等^[39]多中心研究显示,外泌体 miR-520c-3p 和 miR-1274b 水平在 NSCLC 患者中显著升高,联合诊断曲线下面积(AUC)为 0.823,提示其在肺结节良恶性鉴别中具有潜在价值。此外,外泌体整合素谱与前转移微环境形成相关,为在 NSCLC 转移机制及预后评估中的研究提供了理论依据^[40]。外泌体也被视为潜在的治疗靶点及药物递送载体,具有重要转化前景。然而,外泌体临床应用受限于方法学不统一及技术复杂性。分离纯化策略、前处理条件、定量方法及结果判读标准的差异影响结果的可比性与可重复性,并且缺少大规模前瞻性验证^[41]。因此,外泌体更用于早筛、肺结节风险分层及疗效评估中的辅助性指标,不足以独立用于常规临床决策。

2.4 cfRNA 与 DNA 甲基化标志物 cfRNA 包括 mRNA、miRNA 和 lncRNA 及融合转录本等多种分子类型,在肿瘤早期即可出现异常表达,可从转录层面反映肿瘤的功能状态^[42]。在驱动基因融合检测方面,cfRNA 较 cfDNA 具有一定优势。有研究表明,在融合阳性 NSCLC 患者中,cfRNA 对 ALK、ROS1 和 RET 融合的总灵敏度高于同期 cfDNA (26.7% vs. 16.7%)^[43]。然而,RNA 稳定性较差,对样本处理条件高度敏感,限制了其在不同平台间的重复性和独立应用,更适合作为多指标联合分析的补充信息^[44]。

肿瘤 DNA 甲基化改变通常发生较早且具有组织特异性,可用于早期筛查、肿瘤来源判别及复发风险

评估^[45]。此外,DNA 甲基化在低肿瘤负荷及肺结节风险分层中具有较大的应用潜力。Liang 等^[46]整合 cfDNA 甲基化标志物与临床及影像特征建立了预测模型,更接近真实临床应用场景。在术后监测中,基因突变联合甲基化分析提高了 MRD 检测和复发预测能力^[47-48]。

cfRNA 与 DNA 甲基化为液体活检提供了突变检测之外的重要信息。前者侧重融合识别和功能状态评估,后者更适合低肿瘤负荷条件下的早期识别、肺结节风险分层及术后随访。二者均更适合作为多标志物联合检测,而非单独用于临床决策^[49]。

2.5 ecDNA/eccDNA 等新兴标志物 近年来,ecDNA 和 eccDNA 逐渐成为液体活检研究中的新兴方向。eccDNA 指不同大小和来源的环状双链 DNA 分子,而 ecDNA 多用于肿瘤研究中,指其中相对较大、可携带完整癌基因扩增片段并具有明确功能意义的癌症相关环状 DNA,通常癌基因高拷贝扩增、转录增强、肿瘤异质性增加、耐药形成及不良预后密切相关^[22,50]。

在 NSCLC 中,目前仍以机制探索为主,同时也开始尝试评估血浆 eccDNA 作为无创标志物的可行性。Wu 等^[51]对肺腺癌患者血浆 eccDNA 进行测序,发现部分 eccDNA 在患者中显著富集,提示其在肿瘤识别中的潜在价值。Stensgaard 等^[27]进一步纵向研究发现,EGFR 突变 NSCLC 患者治疗过程中 eccDNA 的动态变化与生存结局相关,提示其在靶向治疗监测及预后分层中的应用价值。

ecDNA 和 eccDNA 在 NSCLC 中的价值主要体现在补充癌基因扩增、耐药演化及分子异质性相关信息。其中 ecDNA 更适合用于解释肿瘤演化和耐药形成的生物学基础,eccDNA 则在血浆无创检测层面显示出初步应用潜力。然而,其临床转化仍受检测流程复杂、分析标准未统一及证据等级不足等因素限制。目前更适合作为探索性标志物纳入多维液体活检研究领域^[22]。见表 2。

3 液体活检关键检测技术及其应用

液体活检的应用价值不仅取决于标志物的生物学特性,还高度依赖检测平台对低丰度核酸、稀有细胞及多组学信息的捕获与解析能力^[12]。在 NSCLC 领域,常用的液体活检关键技术主要包括:以扩增阻滞突变系统 PCR (ARMS-PCR) 和 dPCR 为代表的高灵敏靶向检测技术、以靶向 NGS 为核心的多基因并行检测技术、以单细胞测序 (scRNA-seq) 为代表的高分辨率异质性解析技术,以及针对外泌体和 cfDNA 甲基化标志物的分离纯化、定量检测与表观遗传分析技术^[46]。上述技术在检测深度、覆盖范围、灵敏度和临床适用性等方面各具特点,决定了其在 NSCLC 不同应用定位。

PCR 类技术因其检测灵敏度高、周转时间短, 适合已知热点突变的快速筛查和动态监测, 尤其适用于明确靶点的初筛及基因突变监测; 靶向 NGS 能够同时覆盖多基因突变、融合及部分拷贝数变化, 更适合用于初诊分子分型和复杂耐药机制系统分析; scRNA-seq 主要用于 CTCs 相关异质性、耐药克隆演

化及肿瘤微环境, 仍以研究性应用为主; 外泌体及 cfDNA 甲基化检测更适合与多标志物联合分析, 在低肿瘤负荷状态、肺结节风险分层及部分早期诊断中具有补充价值^[52]。各类检测技术的选择不宜单纯以技术先进性作为评价标准, 更应依据具体临床问题、样本条件及结果解释需求进行综合权衡^[12]。见表 3。

表 2 新兴液体活检技术在 NSCLC 中的对比

技术类型	原理	优点	不足	检测靶标的生物学特性	核心优势	主要临床应用场景
ctDNA ^[22]	肿瘤细胞凋亡或坏死后释放 DNA 片段进入外周血, 通过高灵敏 PCR 或 NGS 检测肿瘤特异性突变	无创、可重复取样; 直接反映肿瘤基因突变谱; 反应疗效与肿瘤负荷	早期肿瘤或低负荷状态下含量低, 灵敏度受限; 易受白细胞 DNA 干扰	片段化 DNA (150~200 bp), 携带驱动突变和耐药突变, 动态变化明显	动态反映分子演化, 耐药突变监测能力强	靶向治疗用药决策; 疗效评估; 耐药监测; 复发预警
CTC ^[22]	原发或转移灶脱落入血的完整肿瘤细胞, 经富集与表型/基因分析	提供完整细胞信息; 可进行形态学、基因组和转录组分析	数量极低, 分离技术复杂; 检测重复性和标准化不足	完整肿瘤细胞, 反映侵袭性和转移潜能	直接反映肿瘤细胞生物学行为	肺结节良恶性鉴别; 转移风险评估; 疗效监测; 预后判断
外泌体 ^[23]	肿瘤细胞分泌的纳米级囊泡, 含 DNA、RNA 和蛋白, 通过分离后分析其内容物	稳定性高; 信息来源多样; 早期即可异常表达	提取和纯化流程尚未统一; 检测复杂	双层膜保护的核酸和蛋白, 来源稳定, 参与细胞间通讯	早期诊断潜力大, 可多分子联合分析	早期筛查; 疗效监测; 耐药和预后评估
cfRNA ^[24]	血液中游离 RNA (mRNA、miRNA、lncRNA), 反映肿瘤转录活动	对早期肿瘤敏感; 可揭示功能状态	易降解; 对样本处理要求高	低丰度、半衰期短, 动态反映基因表达	提供转录层面信息, 早期信号明显	早期诊断; 疗效预测; 辅助分型
DNA 甲基化 ^[25]	检测 cfDNA 中肿瘤特异性甲基化模式	信号稳定; 肿瘤特异性强; 早期变化明显	检测流程复杂; 生信分析要求高	表观遗传改变, 发生早、组织特异性强	早期检测和筛查性能优越	早期筛查; 肿瘤来源识别; MRD 检测
ecDNA/eccDNA ^[26-27]	染色体外环状 DNA, 血浆中可结合滚环扩增与 NGS 检测	可补充癌基因扩增和耐药演化信息	证据有限, 流程复杂, 标准化不足	高拷贝, 关联异质性、耐药和转移	反映扩增和动态演化	耐药解析、动态监测、预后分层

表 3 NSCLC 液体活检主要检测技术的方法学特点及适用场景

检测技术	分析优势	主要局限	适用场景
ARMS-PCR/dPCR ^[10]	灵敏度高、速度快、适合已知热点位点定量	检测靶点有限, 难覆盖复杂耐药谱	EGFR 热点突变快速筛查、治疗中动态跟踪特定位点
靶向 NGS ^[31]	覆盖面广, 可同时分析多基因突变/融合/拷贝数变化	成本和分析门槛较高, 对样本质量要求高	初诊分型、复杂耐药机制分析、MRD 个体化
scRNA-seq ^[52]	可解析异质性和稀有亚群, 适合机制研究	流程复杂、成本高、常规临床可及性有限	CTCs 深度分析、耐药克隆和微环境研究
外泌体多组学检测 ^[40]	标志物稳定, 可同时检测 RNA、蛋白等多维信息	分离纯化与定量标准化不足	早筛探索、结节鉴别、耐药与预后多标志物模型
cfDNA 甲基化检测 ^[46]	早期信号和组织特异性较强	实验和生信流程复杂, 跨平台一致性不够	早期检测、肿瘤来源判断、MRD 监测

4 组织活检与液体活检联合应用在 NSCLC 的临床价值

随着 NSCLC 分子分型不断细化, 单一检测手段

已难以同时满足临床对信息完整性和动态监测的需求。组织活检与液体活检在检测原理、信息维度及适用场景方面各具侧重, 二者的联合已逐渐成为

NSCLC 分子检测策略的重要发展方向。临床医生可以根据疾病阶段和临床场景,合理安排不同检测手段的应用顺序和侧重点。这种整合方式有助于提高病理诊断与分子分型的整体一致性,也为持续评估肿瘤变化提供了更可行的技术支持。

4.1 组织与液体活检在联合诊疗策略中的协同定位与互补价值 组织活检通过在单一样本中提供病理分型、免疫表型及多基因突变等高确定性信息,仍是 NSCLC 初诊及初始治疗决策的基础手段,为肿瘤性质判定、分子分型及 PD-L1 表达评估提供依据。然而侵入性操作、取样范围受限及难以重复获取等特点,使其在反映肿瘤空间异质性和动态演化方面存在客观不足。液体活检凭借微创、可重复取样及反映全身肿瘤负荷的优势逐渐成为重要补充^[28]。在组织样本不足、患者不耐受侵入性操作或初次检测结果不理想的情况下,通过检测 ctDNA、CTCs 及外泌体等分子信息可以为肿瘤分子特征的识别提供替代性数据^[53]。在联合应用模式下,液体活检不仅展现了突出的动态监测价值,通过连续检测 ctDNA 突变谱及丰度变化实时评估治疗反应,并在影像学进展前提示潜在耐药,在一定程度上扩展病理活检的信息边界^[31,54]。对于高度异质性或转移性 NSCLC 患者,液体活检亦可在一定程度上反映肿瘤整体分子特征,降低单一组织取样的空间异质性偏倚,而且基于血液样本评估 TMB 等免疫相关指标也逐渐显示出预测免疫治疗疗效的潜力。将组织活检的高确定性优势与液体活检的动态性、全局性特征相结合,增强对肿瘤分子全貌的把握,为精准诊疗提供更可靠的支持^[55]。

4.2 联合检测在临床实践中的解读与实践挑战 尽管联合检测在理论和实践层面均具有明显优势,但液体活检结果仍需结合临床背景谨慎分析。在疾病早期或微小残留病灶阶段,血液中肿瘤相关分子水平有限,液体活检灵敏度受限,存在假阴性风险。此类情况下,若液体活检结果为阴性且临床高度怀疑疾病进展时,仍需结合组织活检或其他检测手段综合判断。

目前,液体活检在病理分型和 PD-L1 表达评估方面尚难以替代组织活检,其更适宜作为分子层面的补充工具。联合检测策略的实施仍面临检测流程不统一、不同平台间结果一致性不足,以及多源信息整合与临床解读路径不清楚等挑战^[56]。如何在临床实践中有效整合组织活检与液体活检结果,充分发挥联合应用的互补优势,并形成规范、可操作的决策框架,仍是精准诊疗亟需解决的问题。

5 未来方向与挑战

在实体肿瘤中,组织活检与液体活检的整合正在逐步重塑精准肿瘤学的研究范式与临床实践路径。通过 ctDNA、CTCs、外泌体来源的非编码 RNA 以及代谢组学特征的联合分析,可在微创条件下动态获取

肿瘤生物学信息,分析克隆演化、评估治疗反应并辅助判断复发风险。随着高通量测序技术、DNA 甲基化分析方法及人工智能数据整合策略不断发展,多模态联合在提高分子检测覆盖度和风险预测一致性方面显示出潜在优势,并在耐药机制解析、分子分层和新型治疗靶点挖掘中展现出应用前景^[57]。例如,基于肿瘤诱导血小板的检测方法,以及结合深度学习分析血液中非编码 RNA 特征的新策略,均在早期肺癌检测中表现出较高的灵敏度和特异性^[58]。这一发展路径为 NSCLC 提供了重要参照,提示通过跨层级分子信息整合,有望更系统地揭示肿瘤分子特征及生物学行为,从而提高诊断准确性和治疗决策的针对性。

然而,NSCLC 液体活检的临床转化仍受多重因素限制。在肺结节良恶性鉴别中,尽管基于 cfDNA 甲基化联合临床及影像学特征的风险分层模型已进入多中心开发与外部验证阶段,亦显示出优于单一指标的判别性能,但样本前处理流程、检测平台差异、算法体系、阈值设定及入组结节谱差异均影响分析结果,难以实现跨中心结果复现及真实临床路径中的可迁移性^[46,59]。其次,在 EGFR-TKI 耐药后的监测中,连续液体活检可用于追踪耐药相关克隆的出现、衰减与替代,部分分子改变甚至早于影像学出现。但奥希替尼为代表的第三代 EGFR-TKI 耐药通常呈现多克隆并存特征,单一时间点的血浆检测难以完整覆盖全部分子改变。此外,外周血是否能充分反映组织学转化、局灶进展、结构变异及部分基因扩增等目前还需进一步研究。因此,需要科学选择与判读血浆监测、必要时的组织重活检及耐药进展^[60]。再次,免疫治疗相关血液标志物的应用主要受限于阈值界定及方法学标准化不足。尽管血液肿瘤突变负荷(bTMB)在部分研究中与免疫治疗获益相关,但检测面板范围、测序深度、生物信息学过滤策略、ctDNA 释放水平及入组人群构成均可影响结果解释,不同研究间阈值缺乏直接可比性;外周血免疫细胞分型同样面临类似问题,其结果易受采样时间点、流式分群策略及终点定义差异的影响,跨平台与跨队列之间的一致性仍有待提升^[61]。

此外,与乳腺癌、胃肠道和结直肠癌等肿瘤领域相似,NSCLC 在分析前变量控制、检测流程标准化、跨平台结果一致性以及成本效益评估方面同样面临现实限制,现有转化路径与多中心验证体系仍不完善^[57,62]。未来研究的重点不应局限于新标志物种类的持续扩展,应转向具体临床问题的方法学优化与整合^[4]。在肺结节管理中,应着力提高风险分层模型的跨中心稳定性及临床可实施性;在耐药监测中,应进一步提升对分子演化轨迹的纵向解析能力;在免疫治疗领域,则需推进 bTMB 及免疫细胞分型相关指标的阈值统一与标准化验证^[63]。基于 NSCLC 生物学特

征及临床路径构建问题导向的多模态检测体系,结合人工智能辅助分析与跨学科协作,有望进一步提升液体活检在精准诊疗中的临床转化价值^[64]。

6 结 论

在 NSCLC 的诊疗体系中,传统组织活检与液体活检并非相互替代,而是形成互补协同的检测框架。组织活检在病理分型、分子分型及免疫表型评估方面发挥基础作用,是初始诊断与治疗决策的重要依据;液体活检则依托微创性和可重复取样的优势,为动态监测肿瘤分子变化及疾病进展提供关键补充信息。随着检测灵敏度的持续提高、操作流程逐步规范及循证证据的不断积累,液体活检在早期筛查、疗效监测和复发评估中的应用边界正逐步拓展。

综上所述,液体活检的关键价值不在于取代组织活检,而是弥补其实时性和全局信息获取方面的不足。未来仍需关注检测精确度、结果稳定性及跨中心可比性等关键问题,以推动 2 种检测手段形成更加规范、稳定且可操作的协同模式,为个体化治疗决策提供更可靠的多维支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。
作者贡献 张雨琪:检索文献,文章构思及撰写;熊伟:文章的知识性内容作批评性审阅、指导;刘艳坤:文章的知识性内容作批评性审阅、指导、修改及审校,支持性贡献。

参考文献

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.

[2] Riely G J, Wood D E, Aisner D L, et al. NCCN guidelines® insights: non-small cell lung cancer, version 7. 2025[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2025, 23(9): 354-362.

[3] Wu F, Fan J, He Y, et al. Single-cell profiling of tumor heterogeneity and the microenvironment in advanced non-small cell lung cancer[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 2540.

[4] Ma L, Guo H, Zhao Y, et al. Liquid biopsy in cancer current: status, challenges and future prospects[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 336.

[5] Khan M U, Khawar A, Ullah M I, et al. Liquid biopsy in breast cancer: clinical implications of ctDNA and CTCs in diagnosis, treatment and monitoring[J]. Mol Cell Biochem, 2025, 480(11): 5555-5569.

[6] Mata D A, Harries L, Williams E A, et al. Method of tissue acquisition affects success of comprehensive genomic profiling in lung cancer[J]. Arch Pathol Lab Med, 2023, 147(3): 338-347.

[7] Gompelmann D, Sinn K, Brugger J, et al. Correlation of PD-L1 expression on tumour cells between diagnostic bi-

opsies and surgical specimens of lung cancer in real life with respect to biopsy techniques and neoadjuvant treatment[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(5): 1747-1754.

[8] Popper H. Pathologic diagnosis of lung cancer - recent developments[J]. Curr Opin Oncol, 2024, 36(1): 57-62.

[9] Huo Y R, Chan M V, Habib A R, et al. Pneumothorax rates in CT-guided lung biopsies: a comprehensive systematic review and Meta-analysis of risk factors[J]. Br J Radiol, 2020, 93(1108): 20190866.

[10] Rolfo C, Mack P, Scagliotti G V, et al. Liquid biopsy for advanced NSCLC: a consensus statement from the international association for the study of lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(10): 1647-1662.

[11] Lindeman N I, Cagle P T, Aisner D L, et al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: guideline from the college of american pathologists, the international association for the study of lung cancer, and the association for molecular pathology[J]. J Mol Diagn, 2018, 20(2): 129-159.

[12] Heitzer E, Haque I S, Roberts C E S, et al. Current and future perspectives of liquid biopsies in genomics-driven oncology[J]. Nat Rev Genet, 2019, 20(2): 71-88.

[13] Abbosh C, Birkbak N J, Wilson G A, et al. Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution[J]. Nature, 2017, 545(7655): 446-451.

[14] Ospina A V. Overview of the role of liquid biopsy in non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2024, 36(10): e371-e380.

[15] Black J R M, Barth A G, Abbott C W, et al. Ultrasensitive ctDNA detection for preoperative disease stratification in early-stage lung adenocarcinoma[J]. Nat Med, 2025, 31(1): 70-76.

[16] Ettinger D S, Wood D E, Aisner D L, et al. Non-small cell lung cancer, version 3. 2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(5): 497-530.

[17] Robinson S D, De Boisanger J, Pearl F M G, et al. A brain metastasis liquid biopsy: where are we now? [J]. Neurooncol Adv, 2024, 6(1): vdae066.

[18] Economopoulou P, Spathis A, Kotsantis I, et al. Next-generation sequencing (NGS) profiling of matched tumor and circulating tumor DNA (ctDNA) in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) [J]. Oral Oncol, 2023, 139: 106358.

[19] Li J, Dong W, Liu L N, et al. Liquid biopsy for ALK-positive early non-small-cell lung cancer predicts disease relapse[J]. Future Oncol, 2021, 17(1): 81-90.

[20] Li W, Liu J B, Hou L K, et al. Liquid biopsy in lung cancer: significance in diagnostics, prediction, and treatment monitoring[J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 25.

[21] Cai J, Wang W, Zhang W. A Meta-analysis of liquid biop-

- sy versus tumor histology for detecting EGFR mutations in non-small cell lung cancer[J]. *Transl Oncol*, 2024, 47: 102022.
- [22] Wang X, Wang L, Lin H, et al. Research progress of CTC, ctDNA, and EVs in cancer liquid biopsy[J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1303335.
- [23] Wang S E. Extracellular vesicles in cancer therapy[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 2): 296-309.
- [24] Casas-Arozamena C, Vilar A, Cueva J, et al. Role of cfDNA and ctDNA to improve the risk stratification and the disease follow-up in patients with endometrial cancer: towards the clinical application[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 264.
- [25] Liu M C, Oxnard G R, Klein E A, et al. Sensitive and specific multi-cancer detection and localization using methylation signatures in cell-free DNA[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(6): 745-759.
- [26] Yan X, Mischel P, Chang H. Extrachromosomal DNA in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2024, 24(4): 261-273.
- [27] Stensgaard S, Mehmood S, Ebert E B F, et al. Plasma extrachromosomal circular DNA as a biomarker in EGFR-targeted therapy of non-small cell lung cancer[J]. *Mol Oncol*, 2026, 20(4): 1061-1073.
- [28] Batool S M, Yekula A, Khanna P, et al. The liquid biopsy consortium: challenges and opportunities for early cancer detection and monitoring[J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(10): 101198.
- [29] Mouliere F, Chandrananda D, Piskorz A M, et al. Enhanced detection of circulating tumor DNA by fragment size analysis [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(466): eaat4921.
- [30] Buder A, Heitzer E, Waldispühl-Geigl J, et al. Somatic copy-number alterations in plasma circulating tumor DNA from advanced EGFR-mutated lung adenocarcinoma patients[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(5): 618.
- [31] Thompson J C, Aggarwal C, Wong J, et al. Plasma genotyping at the time of diagnostic tissue biopsy decreases time-to-treatment in patients with advanced NSCLC- results from a prospective pilot study[J]. *JTO Clin Res Rep*, 2022, 3(4): 100301.
- [32] Chen K, Zhao H, Shi Y, et al. Perioperative dynamic changes in circulating tumor DNA in patients with lung cancer (DYNAMIC)[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(23): 7058-7067.
- [33] Smit D J, Pantel K. Circulating tumor cells as liquid biopsy markers in cancer patients [J]. *Mol Aspects Med*, 2024, 96: 101258.
- [34] Genna A, Vanwynsberghe A M, Villard A V, et al. EMT-associated heterogeneity in circulating tumor cells: sticky friends on the road to metastasis[J]. *Cancers*, 2020, 12(6): 1632.
- [35] Alix-Panabières C, Pantel K. Liquid biopsy: from discovery to clinical application[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(4): 858-873.
- [36] Kimiz-Gebologlu I, Oncel S S. Exosomes: large-scale production, isolation, drug loading efficiency, and biodistribution and uptake [J]. *J Control Release*, 2022, 347: 533-543.
- [37] Zhang W, Campbell D H, Walsh B J, et al. Cancer-derived small extracellular vesicles: emerging biomarkers and therapies for pancreatic ductal adenocarcinoma diagnosis/ prognosis and treatment [J]. *J Nanobiotechnol*, 2022, 20(1): 446.
- [38] Mashouri L, Yousefi H, Aref A R, et al. Exosomes: composition, biogenesis, and mechanisms in cancer metastasis and drug resistance [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 75.
- [39] Zhong Y, Ding X, Bian Y, et al. Discovery and validation of extracellular vesicle-associated miRNAs as noninvasive detection biomarkers for early-stage non-small-cell lung cancer [J]. *Mol Oncol*, 2021, 15(9): 2439-2452.
- [40] Kalluri R, LeBleu V S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes [J]. *Science*, 2020, 367(6478): eaau6977.
- [41] Yu W, Hurley J, Roberts D, et al. Exosome-based liquid biopsies in cancer: opportunities and challenges [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(4): 466-477.
- [42] Sanchez-Cabrero D, Garcia-Guede Á, Burdiel M, et al. miR-124 as a liquid biopsy prognostic biomarker in small extracellular vesicles from NSCLC patients [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(14): 11464.
- [43] Metzenmacher M, Hegedüs B, Forster J, et al. The clinical utility of cfRNA for disease detection and surveillance: a proof of concept study in non-small cell lung cancer [J]. *Thoracic cancer*, 2022, 13(15): 2180-2191.
- [44] Siravegna G, Marsoni S, Siena S, et al. Integrating liquid biopsies into the management of cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(9): 531-548.
- [45] Lin B, Jiao Z, Dong S, et al. Whole-genome methylation profiling of extracellular vesicle DNA in gastric cancer identifies intercellular communication features [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 8084.
- [46] Liang W, Tao J, Cheng C, Sun H, et al. A clinically effective model based on cell-free DNA methylation and low-dose CT for risk stratification of pulmonary nodules [J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(10): 101750.
- [47] Li H, Ma Z L, Li B, et al. Potential utility of longitudinal somatic mutation and methylation profiling for predicting molecular residual disease in postoperative non-small cell lung cancer patients [J]. *Cancer Med*, 2021, 10(23): 8377-8386.
- [48] Ntzifa A, Londra D, Rampias T, et al. DNA methylation analysis in plasma cell-free DNA and paired CTCs of NSCLC patients before and after osimertinib treatment [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(23): 5974.
- [49] Heeke S, Gay C M, Estecio M R, et al. Tumor- and circulating-free DNA methylation identifies clinically relevant small cell lung cancer subtypes [J]. *Cancer Cell*, 2024, 42

(2):225-237.

[50] Bailey C, Pich O, Thol K, et al. Origins and impact of extrachromosomal DNA[J]. *Nature*, 2024, 635(8037):193-200.

[51] Wu X, Li P, Yimiti M, et al. Identification and characterization of extrachromosomal circular DNA in plasma of lung adenocarcinoma patients[J]. *Int J Gen Med*, 2022, 15:4781-4791.

[52] Rossi E, Zamarchi R. Single-cell analysis of circulating tumor cells: how far have we come in the -omics era? [J]. *Front Genet*, 2019, 10:958.

[53] Raez L E, Brice K, Dumais K, et al. Liquid biopsy versus tissue biopsy to determine front line therapy in metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Clin Lung Cancer*, 2023, 24(2):120-129.

[54] Ang Y L E, Zhao X, Reungwetwattana T, et al. A Phase II study of osimertinib in patients with advanced-stage non-small cell lung cancer following prior epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR TKI) therapy with EGFR and T790M mutations detected in plasma circulating tumour DNA (PLASMA Study) [J]. *Cancers*, 2023, 15(20):4999.

[55] Eslami-S Z, Cortés-Hernández L E, Sinoquet L, et al. Circulating tumour cells and PD-L1-positive small extracellular vesicles: the liquid biopsy combination for prognostic information in patients with metastatic non-small cell lung cancer[J]. *Br J Cancer*, 2024, 130(1):63-72.

[56] Moser T, Heitzer E. Surpassing sensitivity limits in liquid biopsy[J]. *Science*, 2024, 383(6680):260-261.

[57] Simancas-Racines D, Román-Galeano N M, Vázquez J P, et al. Liquid biopsy and multi-omic biomarkers in breast cancer: innovations in early detection, therapy guidance, and disease monitoring[J]. *Biomedicines*, 2025, 13(12):3073.

[58] Antunes-Ferreira M, D' Ambrosi S, Arkani M, et al. Tumor-educated platelet blood tests for non-small cell lung cancer detection and management[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):9359.

[59] He J, Wang B, Tao J, et al. Accurate classification of pulmonary nodules by a combined model of clinical, imaging, and cell-free DNA methylation biomarkers: a model development and external validation study [J]. *Lancet Digit Health*, 2023, 5(10):e647-e656.

[60] Gray J E, Markovets A, Reungwetwattana T, et al. longitudinal analyses of circulating tumor DNA for the detection of EGFR mutation-positive advanced NSCLC progression during treatment: data from FLAURA and AURA3[J]. *J Thorac Oncol*, 2024, 19(11):1525-1538.

[61] Tsai Y T, Schlom J, Donahue R N. Blood-based biomarkers in patients with non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint blockade[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1):82.

[62] Palieri R, De Luca M, Balestra F, et al. Liquid biopsy in gastrointestinal oncology: clinical applications and translational integration of ctDNA, CTCs, and sEVs[J]. *Oncol Rev*, 2025, 19:1702932.

[63] Stenzinger A, Endris V, Budczies J, et al. Harmonization and standardization of panel-based tumor mutational burden measurement: real-world results and recommendations of the quality in pathology study[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(7):1177-1189.

[64] She W, Garitaonandia Y, Lin Y. The latest advances in liquid biopsy for lung cancer-a narrative review[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2024, 13(11):3241-3251.

(收稿日期:2025-11-20 修回日期:2026-04-18)
(编辑:陈晶 伍晓敏)

(上接第 2407 页)

[24] Chen M, Su J, Feng C, et al. Chemokine CCL20 promotes the paclitaxel resistance of CD44⁺ CD117⁺ cells via the Notch1 signaling pathway in ovarian cancer[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(3):635-645.

[25] 彭洪, 吴洪, 唐军伟, 等. CHI3L1 通过 KLF6 介导的 Warburg 效应促进结直肠癌细胞增殖和侵袭[J]. *川北医学院学报*, 2022, 37(2):137-142.

[26] 毕惠娟, 尹丽娜, 沈继录. 壳多糖酶 3 样蛋白 1 在肺癌诊断中的临床价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2024, 45(4):486-490.

[27] Matos B S, Peixoto da Silva S, Vasconcelos M H, et al. Chemosensitizing effect of pentoxifylline in sensitive and multidrug-resistant non-small cell lung cancer cells[J]. *Cancer Drug Resist*, 2024, 7:19.

[28] Xavier C P R, Castro I, Caires H R, et al. Chitinase 3-like-1 and fibronectin in the cargo of extracellular vesicles shed by human macrophages influence pancreatic cancer cellular response to gemcitabine[J]. *Cancer Lett*, 2021, 501:210-223.

[29] 宋红雨, 李静艳, 刘宝曼, 等. 多模态超声评估肿瘤生物学行为联合系统免疫炎症指数构建乳腺癌新辅助化疗疗效预测模型的前瞻性研究[J]. *川北医学院学报*, 2026, 41(2):174-178.

[30] 杨燕霞, 张慧芳, 柳小平, 等. MIC-1、TFF1、MIP-3 α 表达水平与老年肺癌患者扶正祛邪养阴方治疗效果的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2025, 45(5):1066-1069.

[31] 贺龙梅, 蔡晓辉, 王晓倩, 等. CHI3L1 在胰腺癌中的表达水平及其与患者预后的关系[J]. *临床医学研究与实践*, 2022, 7(23):1-4.

(收稿日期:2025-11-29 修回日期:2026-04-11)
(编辑:陈晶 伍晓敏)