

• 综 述 •

# 液体活检在早期良恶性肺结节诊断中的研究进展\*

吕 超<sup>1,2,3</sup>, 汪小云<sup>1</sup>, 刘 柳<sup>1</sup>, 魏大荣<sup>1</sup>综述, 牟方政<sup>1△</sup>审校

1. 重庆大学附属三峡医院中医内科, 重庆 404100; 2. 重庆大学附属三峡医院肿瘤早期诊治中心, 重庆 404100; 3. 重庆市道地药材质量评价与鉴定技术创新中心, 重庆 404100(作者核实)

**摘 要:**在我国,肺癌居恶性肿瘤发病及死亡之首,早期诊治可显著提高肺癌的生存率,然而 75% 的患者在初诊时已处于晚期,错过最佳治疗时机。肺结节是早期肺癌的表现形式,如何精准区分良恶性肺结节,避免恶性肺结节的漏诊及良性肺结节的过度治疗是一直困扰临床的重要问题。液体活检具有无创、重复性高、可操作性强、易于动态监测及克服肿瘤异质性等优势,可实现对恶性肿瘤早发现、早诊断,是最具潜力的肿瘤精准医学检测技术,有望成为肺结节良恶性诊断的突破口。文章就近年来液体活检在肺结节诊断中的研究与应用作一综述,以期为其临床应用及未来研究提供思路。

**关键词:**液体活检; 肺结节; 循环肿瘤细胞; 循环肿瘤 DNA

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2025.01.022

**中图法分类号:**R734.2

**文章编号:**1673-4130(2025)01-0107-06

**文献标志码:**A

## Research progress of liquid biopsy in the diagnosis of pulmonary nodules\*

LYU Chao<sup>1,2</sup>, WANG Xiaoyun<sup>1</sup>, LIU Liu<sup>1</sup>, WEI Darong<sup>1</sup>, MOU Fangzhen<sup>1△</sup>

1. Department of Traditional Chinese Medicine, Chongqing University Three Gorges Hospital, Chongqing 404100, China; 2. Cancer Early Detection and Treatment Center, Chongqing University Three Gorges Hospital, Chongqing 404100, China; 3. Chongqing Technical Innovation Center for Quality Evaluation and Identification of Authentic Medicinal Herbs, Chongqing 404100, China

**Abstract:** In China, lung cancer ranks first in the incidence and death of malignant tumors. Early diagnosis and timely treatment can significantly improve the survival rate of lung cancer. However, 75% of patients are already in the advanced stage at the time of initial diagnosis, missing the best treatment opportunity. Lung nodules are the manifestations of early lung cancer. How to accurately distinguish benign and malignant pulmonary nodules and avoid missing diagnosis of malignant lung nodules and over-treatment of benign lung nodules are important clinical problems. Liquid biopsy has the advantages of non-invasiveness, high reproducibility, operability, easy dynamic monitoring and overcoming tumor heterogeneity, which can realize early detection and diagnosis of malignant tumors. Besides, it is the most potential precision tumor detection technology, which is expected to become a breakthrough in the diagnosis of benign and malignant lung nodules. This article reviews the research and application of liquid biopsy in the diagnosis of lung nodules in recent years, in order to provide ideas for clinical application and future research.

**Key words:** liquid biopsy; pulmonary nodules; circulating tumor cell; circulating tumor DNA

肺癌是全球癌症相关死亡的最主要原因,统计结果表明,肺癌占有所有癌症死亡的比例达 18.7%<sup>[1]</sup>。我国肺癌患者整体 5 年生存率明显低于西方国家,已成为我国“头号癌症杀手”,主要原因是 75% 的肺癌患者诊断已处于晚期,错过了最佳的根治性治疗时机<sup>[2]</sup>。早期诊断并进行完全性手术切除的原位腺癌和微浸润腺癌的 10 年无病生存期可达 100%,而 IV 期患者仅在 0%~13%<sup>[3]</sup>。因此,提高肺癌的生存率关键在于早期治疗,而早期诊断是实现早期治疗的基础。

肺结节是早期肺癌的最主要表现形式,我国对于

高危肺癌人群进行胸部 CT 筛查结果显示肺结节阳性率高达 22.9%<sup>[4-5]</sup>。在所发现的肺结节中,恶性肺结节占比仅 4%,但研究表明无论结节的初始大小和生长速度,延迟诊断都会降低 10 年生存率<sup>[6-7]</sup>。如何精准区分良恶性肺结节,避免恶性肺结节的漏诊及良性肺结节的过度治疗是一直困扰临床的重要问题。因此迫切需要其他精准的检查方法辅助肺结节良恶性的诊断。

目前临床上常用的肺癌生物标志物包括细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、癌胚抗原(CEA)和神经

\* 基金项目:重庆市万州区科卫联合医学科研项目(wzstc-kw2023039);重庆市科卫联合中医药科研项目(2024ZYQN001)。

△ 通信作者, E-mail: 465798071@qq.com。

元特异性烯醇化酶(NSE)等的诊断敏感性仅为 42%，特异性为 83%，且上述指标对早期肺癌的诊断敏感性和特异性更差，虽然被广泛应用于临床，但其主要原因是目前尚无可替代的检测手段。液体活检是作为一种无创的活检方法，受肿瘤异质性的影响小，可实

现多次重复、实时监测肿瘤的状态<sup>[8]</sup>。多个研究表明液体活检在肺结节良恶性诊断、精准治疗及治疗后监测等方面具有广阔的应用前景<sup>[9-10]</sup>。本文就液体活检在肺结节良恶性诊断中的研究与应用(图 1)进行综述，以期为其临床应用及未来研究提供思路。

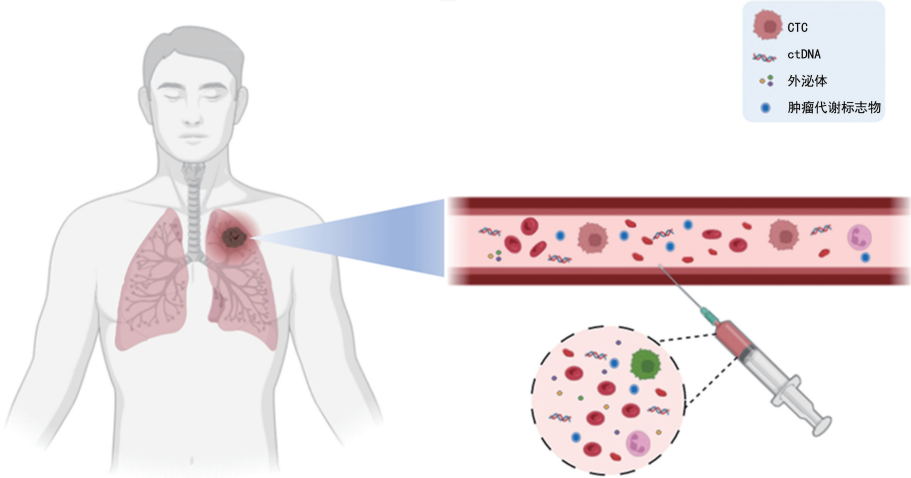


图 1 液体活检在肺结节诊断中的应用

1 液体活检的主要方法

1.1 循环肿瘤细胞(CTCs) CTCs 是指由实体瘤原发部位或转移部位进入血液中的肿瘤细胞，早在 1869 年澳大利亚病理学家 ASHWORTH<sup>[11]</sup> 便已发现血液中 CTCs 的存在，近年来 CTCs 在多个恶性肿瘤的预后评估方面的作用已被证实<sup>[12-13]</sup>。CTCs 受到免疫监视、血液剪切力及失巢凋亡等因素的影响，其数量在外周血中的分布很低，平均  $10^6 \sim 10^8$  个白细胞中仅有 1~100 个<sup>[14]</sup>。因此，从大量的血细胞中精准分离获得 CTCs 是其检测的主要难题，但 CTCs 与其他细胞在物理或生化特征方面具有明显的差异，可依据此特征进行富集。

目前进行 CTCs 富集的常用方法包括非特异性和特异性富集，非特异性富集方法包括物理过滤法<sup>[15]</sup>、密度梯度离心分离法<sup>[16]</sup>及微流控芯片法<sup>[17]</sup>，优势在于可有效分离出 CTCs，但易出现假阳性结果，代表性技术平台有 CTCBIOPSY、OncoQuick、DEP 富集技术等。物理过滤法是基于 CTCs 体积大于血细胞的特征，使用  $8 \mu\text{m}$  孔径的过滤器可使 CTCs 保留下来，而血细胞则由于体积小可通过滤孔，随后通过染色技术鉴定 CTCs，此方法具有操作简单、成本较低的优势，CTCBIOPSY 便是采用此技术进行检测。密度梯度离心分离法是依据不同细胞沉降系数进行检测的，通过梯度离心方法可获得不同细胞层 CTCs，此方法检测成本较低，但操作流程较为复杂，时间较长。微流控芯片法主要依据流体微粒运动的特征分离细胞，通过在芯片中设置不同的微结构单元将其从血液中分离出来，此方法特异性较强，但检测成本较高。特异性富集利用细胞特异性分子将 CTCs 从细胞群

中分离出来<sup>[18]</sup>，主要方法包括免疫磁珠分离法和微流体法。免疫磁珠法基本原理为所有细胞均有磁性，利用磁珠与 CTCs 表面抗原结合而分离富集 CTCs，此方法优势在于检测特异性较高，但灵敏度较差、成本高。微流体法主要是通过通过在微流控芯片上包被特异性抗体吸附 CTCs，检测的特异性较高，可实现自动化检测，但敏感性不佳，无法获取不表达相关抗原的 CTCs。

近年研究表明，外周血 CTCs 检测有助于恶性肺结节的早期诊断<sup>[19-20]</sup>。传统检测方法需要通过穿刺活检或病灶形态大小高度提示恶性才考虑切除，CTCs 的检测不依赖于肿瘤负荷，在肿瘤发生发展的早期脱落进入外周血液循环中，具有较高的灵敏度和特异性。有学者探讨 CTCs 联合低剂量螺旋 CT 诊断恶性孤立性肺结节，发现此种方法拥有较好的病理浸润预测价值，且与术后 TNM 分期、淋巴结转移密切相关<sup>[21]</sup>。研究发现相较于临床应用较多的肿瘤标志物癌胚抗原，CTCs 对 LDCT 检出的孤立性肺结节良恶性鉴别上更有优势，且与肺腺癌病理分期、淋巴结转移存在相关性<sup>[22]</sup>。联合肿瘤大小和 CTCs 计数预测恶性肿瘤概率显示出高特异性和敏感性<sup>[23]</sup>。CTCs 作为一种无创的简便检测方法，在肺结节良恶性诊断方面拥有独特的优势。

CTCs 是从实体瘤中脱离出来进入外周血循环的肿瘤细胞，直接反映了肿瘤的转移状态，可实时监测肿瘤动态和评估治疗效果。同时，CTCs 保存了肿瘤细胞完整性，不仅包含肿瘤 DNA，还包含基因组、蛋白质组等遗传信息，可有助于全面了解肿瘤的特性。但由于 CTCs 数量稀少或检测技术的限制，该检测手

段的敏感性和特异性仍是一个挑战,目前 CTCs 检测方法较多,尚缺乏统一性标准,未来探寻高特异性及高敏感性的 CTCs 检测技术是重要的研究方向之一。

**1.2 循环肿瘤 DNA(ctDNA)** ctDNA 是由原发肿瘤组织或转移灶来源的肿瘤细胞发生坏死或凋亡释放到血液中,或由肿瘤直接分泌释放到血液中形成的。ctDNA 是携带异常肿瘤细胞突变的遗传学物质,保留了肿瘤发生的特异性基因和表观遗传学特征,如基因突变、甲基化及拷贝数异常等,可作为肿瘤监测的重要生物标志物。传统肿瘤标志物检测主要依赖于抗原抗体反应,ctDNA 与之相比具有更为实时、准确、可重复性高的优势。目前 ctDNA 常用的检测技术包括聚合酶链反应(PCR)和二代测序(NGS),PCR 的优势在于检测的特异性和灵敏度较高,操作简单,成本较低,但对于未知的突变无法检测。NGS 技术特异性和通量都较高,同时对未知突变基因也可检测出来,但检测成本相对较高。有研究表明,在肿瘤发生的早期也可检测到 ctDNA<sup>[24-26]</sup>,甲基化修饰在肿瘤发生发展过程中起着重要作用,且在肿瘤形成早期便以发生,因此可通过检测 ctDNA 的甲基化实现肿瘤的早期诊断。

ctDNA 来源于肿瘤细胞,含有肿瘤特异性基因突变位点和甲基化位点,如非小细胞肺癌(NSCLC)中的 EGFR 基因、乳腺癌中的 BRCA1/2 突变和甲基化、KRAS 基因结直肠癌的突变,以及甲状腺癌的 BRAF 基因突变。通过分析 ctDNA 可检测肿瘤特异性基因变异水平,因其半衰期仅 2 h,因此可反映体内肿瘤负荷。一项多中心研究结果显示,术后监测 ctDNA 可优化肺癌肿瘤分期及评估病情预后<sup>[27]</sup>。LIANG 等<sup>[28]</sup>建立 ctDNA 甲基化检测鉴别肺结节良恶性评估模型,有望成为一种无创的检测方法。ABBOSH 等<sup>[29]</sup>发现通过检测 ctDNA 可作为早期非小细胞肺癌复发转移的生物标志物。血浆 ctDNA 可方便、动态地检测外周血癌相关基因突变,为癌症精准治疗提供依据,无需采集实体癌组织样本<sup>[30]</sup>。另有研究表明,在肺癌患者的 ctDNA 中可检测到 EGFR、KRAS 和 TP53 突变频率较高<sup>[31]</sup>。在癌症诊断方面,与常规临床病理结果相比,ctDNA 诊断具有 98% 的阳性预测能力、89% 的特异度和 85% 的灵敏度,但阴性预测值高达 35%。

ctDNA 具有高度肿瘤特异性,与蛋白类标记物相比,ctDNA 检测的精准性较高。同时由于 ctDNA 的半衰期较短,可实时反映肿瘤的状态。但 ctDNA 仅能检测出已知突变基因的肿瘤信息,同时 ctDNA 的检测成本偏高一定程度上限制了其临床的推广应用。

**1.3 血液外泌体检测** 外泌体是由细胞分泌形成的微小囊泡,直径 50~150 nm,囊泡里携带 DNA、RNA 和蛋白质等分子信息。作为细胞间的通信载体,外泌体有促进肿瘤侵袭转移和增强免疫抑制的作用<sup>[32]</sup>。

微小 RNA(miRNA)可被选择性地封装和富集与外泌体,参与生理病理调节。研究表明肿瘤外泌体的 miRNA 表达水平与癌症进展密切相关<sup>[33]</sup>。miRNA 是一类约由 22 个核苷酸组成的非编码单链 RNA,通过调节翻译、靶基因在转录后水平调控基因的表达。外泌体 miRNA 之所以有潜力可能作为疾病早期诊断的标志物,其原因在于不同细胞来源的外泌体 miRNA 在功能上具有显著的差异性,目前所鉴定出的 miRNA 就有 5 000 多种;再者 miRNA 作为单链核苷酸序列,自身的稳定性较差,但外泌体的磷脂双分子层结构可有效保护 miRNA;最后,肿瘤细胞分泌的外泌体内 miRNA 是正常细胞的 10 倍,因此检测外泌体 miRNA 的水平可反映机体肿瘤负荷。目前检测外泌体的分离方法有超速离心法、超滤法、体积排阻色谱法、聚合物沉淀法及免疫亲和捕获法等,超速离心法是最常用的方法,可准确地重复获取外泌体,同时能最大限度减少蛋白质聚集体和其他膜粒子的共纯化。

既往有研究报道,外泌体 miRNA 与恶性肺结节的相关性。ZHENG 等<sup>[34]</sup>基于 5 个差异表达 miRNA(miR-let-7b-3p、miR-125-5p、miR-150-5p、miR-101-3p、miR-3168)构建 CirsEV-miR 评分模型,发现恶性肺结节的评分显著高于良性肺结节,同时还发现 CirsEV-miR 评分与肿瘤的侵袭性呈正相关。对于不同类型肺部恶性肿瘤会表达不同的 miRNA 的特征,检测 miRNA 的表达不仅可以区分肺结节的良恶性,还对于鉴别肺癌类型也有较高的诊断价值,肺腺癌会引起外泌体 miR-181-5p 和 miR-584-5p 表达升高,miR-30a-3p、miR-30e-3p 表达下调;而肺鳞癌的特征为外泌体 miR-320b 表达升高,miR-10b-5p、miR-15b-5p 表达下调<sup>[35]</sup>。SHEN 等<sup>[36]</sup>通过检测良恶性肺结节患者 miRNA 表达,发现在恶性肺结节中 miR-21 和 miR-210 高表达,miR-486-5p 低表达,3 个 miRNA 组合判断肺结节的良恶性灵敏度达 75.00%,特异度为 84.85%。另有研究报道联合多个血清标志物 CYR-FA21-1、CEA、miR-21-5p、miR-574-5p 鉴别肺结节良恶性可显著提高阴性预测值和阳性预测值<sup>[37]</sup>。

不同细胞表达的外泌体 miRNA 具有明显的差异性,可能是鉴别肺结节良恶性的生物标志物。相较于其他液体活检生物标志物,外泌体的检测灵敏性较高,数量多于 CTC,更易富集,长期冻存的血液中也可分离出外泌体,因此稳定性较高。然而目前外泌体 miRNA 的检测成本较高,检测指标的特异性有待进一步探索,这可能影响外泌体 miRNA 检测应用于临床的主要原因<sup>[38]</sup>。

**1.4 肿瘤代谢标志物** 肿瘤的发生发展与代谢重编程密切相关,以保障肿瘤细胞生长的能量供给,研究表明在肺癌的进展中可引起多个代谢途径变化,包括葡萄糖代谢、氨基酸代谢、脂质代谢、鞘脂代谢、甘油磷脂代谢和嘌呤代谢<sup>[39]</sup>。肿瘤进展过程中会引起免

疫细胞有氧糖酵解的代谢增加,通过检测外周血单核细胞的相对酸化水平可反映免疫细胞的代谢谱变化,由此可鉴别良恶性肺结节<sup>[40]</sup>。癌细胞可表现出氨基酸的生物合成和摄取增加、分解代谢减少,有研究通过血清代谢组学发现早期肺腺癌诊断的潜在标志物,包括组胺、半胱氨酸、脂肪酸、尿嘧啶、尿酸、3-羟基吡啶酸及吡啶丙烯酸,可将灵敏度达 70%~90%,特异性达 90%~93%<sup>[41]</sup>。此外,恶性肺结节会导致脂质代谢出现紊乱,包括胆碱代谢、鞘脂代谢和甘油磷脂代谢,分析了 478 例恶性肺结节和 370 例良性肺结节中血液脂质代谢相关指标,发现鸟氨酸和棕榈基肉碱代谢生物标志物对于良恶性肺结节的鉴别具有重要意义<sup>[42]</sup>。

代谢组学是继基因组学、转录组学及蛋白组学之

后出现的新兴组学技术,可间接反映肿瘤活性情况,代谢组的优势在于其操作更为简便快捷,但内源性代谢物变化错综复杂,探究出高特异性的代谢物仍是目前面临的重要挑战,再者,人体代谢因内外刺激随时发生着动态变化,探寻可重复性的代谢标志物是未来研究的重要方向。

因此,通过 CTCs、ctDNA、外泌体及肿瘤代谢标志物,实现对肺结节状态的早期诊断和预后评估(表 1)。然而不同生物标志物各有优势,如 CTCs 直接反映肿瘤存在和转移情况,ctDNA 可反映肿瘤遗传变异,作为肿瘤微环境传递介质的外泌体可反映肿瘤诊断的生物标志物,肿瘤代谢标志物可提示肿瘤代谢活跃状态。

表 1 各液体活检检测方法的差异

| 技术        | 检测原理                                                                     | 检测方法                                        | 优点                                             | 缺点                                                          |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| CTCs      | 肿瘤患者外周血循环中逃离宿主免疫杀伤而存活下来的肿瘤细胞                                             | 过滤法、密度梯度离心法、免疫磁珠分离法、微流体法等                   | 可分离完整的细胞,保留了完整的 DNA、RNA 和蛋白信息;可获得活细胞培养后进行功能性研究 | 检出率低,血液中 CTCs 数量总体较少,从大量的血液细胞中分离出 CTCs 技术难度高;检测方法较多,尚未进行统一化 |
| ctDNA     | 肿瘤细胞坏死、凋亡或主动脱落释放入循环系统中的 DNA 片段                                           | PCR、NGS                                     | 可获得肿瘤的遗传信息,对于早期诊断、个性化治疗指导都有重要意义                | 仅能针对一些已知基因突变的肿瘤进行检测;由于肿瘤的异质性及低灵敏性,可能会出现假阴性或假阳性结果            |
| 血清外泌体检测   | 作为肿瘤微环境的重要组成部分之一,肿瘤患者体液外泌体中含有丰富的核酸、蛋白质和脂质,可通过多途径促进肿瘤血管生成、免疫逃逸、细胞耐药及远处转移等 | 外泌体提取:差速离心、密度梯度离心、过滤法、免疫磁珠分离等;外泌体组分检测:PCR 法 | 数量更多,更易富集,灵敏性高;除用于诊断外,外泌体还有应用于治疗的潜力            | 检测成本较高,提取和纯化的要求较高                                           |
| 肿瘤代谢标志物检测 | 肿瘤的发生发展伴随着代谢重编程以适应肿瘤细胞的能量供应和蛋白表达,检测代谢物可实时反映代谢状态                          | ELISA 法、质谱检测、代谢组学                           | 操作便捷                                           | 人体代谢水平变化较大,目前尚缺乏高敏感性的代谢标志物                                  |

2 小结与展望

随着检测技术的飞速发展,越来越多的癌症早期筛技术被开发,有望改变肿瘤诊疗的新格局。癌症早期检测可有效改善患者的生存质量、减轻社会医疗经济负担,液体活检作为体外诊断的重要组成,有望成为肿瘤早诊新的突破。癌症在生长、坏死或凋亡的过程中可能会释放一些细胞或分子到体液中,通过检测相关癌信号可以发现早期癌症。与局部组织活检相比,液体活检具有无创性,而且可更具整体性地反映肿瘤状态。胸部 CT 检查可为肺癌的早期发现提供依据,液体活检可作为胸部 CT 的联合检测方法实现对肺结节良恶性的精准诊断,理论上,胸部 CT 可为肺结节生长提供宏观的形态特征分析,而液体活检可从微观层面提供细胞分子相关信息,二者相辅相成的联合诊疗

模式值得探索。

随着我国对癌症早筛的关注不断升温,液体活检的癌症早期筛技术使得肺结节良恶性鉴别成为可能。但目前液体活检所面临的挑战仍不容忽视,如关键技术的灵敏度、特异性有待进一步提升,在肺癌早期阶段,外周血中肿瘤细胞或 DNA 片段含量非常低,探索捕捉极低的肿瘤信号是提升液体活检技术灵敏度的重要问题,有研究显示通过深度测序可显著降低检测阈值。在液体活检中,可能存在正常细胞或分子、肿瘤异质性等多种因素的干扰,如何排除干扰因素获得特异性强的标志物是液体活检技术面临的另一个挑战。此外,目前临床上所应用的液体活检产品价格依旧很高,一定程度上限制了检测技术的推广与普及,因此,如何控制成本也是亟须解决的问题。

总之,虽然液体活检在肺结节良恶性诊断中取得了一定的进展,但检测技术的规范化尚需进一步统一标准。近年来,随着测序技术及生物信息技术飞速发展有望成为未来液体活检技术发展的重要支撑,而检测技术的有效性和实用性尚需开展大规模的临床研究进一步验证,从临床需求出发,经过技术的不断研发和改进,再回到临床应用验证,进而探索液体活检的临床应用价值,才能真正实现临床转化。

# 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] HONG Q Y, WU G M, QIAN G S, et al. Prevention and management of lung cancer in China[J]. Cancer, 2015, 121 Suppl 17: S3080-S3088.
- [3] YOTSUKURA M, ASAMURA H, MOTOI N, et al. Long-term prognosis of patients with resected adenocarcinoma in situ and minimally invasive adenocarcinoma of the lung[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(8): 1312-1320.
- [4] YANG W, QIAN F, TENG J, et al. Community-based lung cancer screening with low-dose CT in China: results of the baseline screening[J]. Lung Cancer, 2018, 117: 20-26.
- [5] 郝昭昭, 李多, 南岩东. 以肺磨玻璃结节为表现的肺腺癌发生机制研究进展[J/CD]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2023, 16(3): 435-437.
- [6] YANKELEVITZ D F, YIP R, HENSCHKE C I. Impact of duration of diagnostic workup on prognosis for early lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2023, 18(4): 527-537.
- [7] 陈阳育, 马卫东, 张翌玺, 等. 真实世界肺结节诊断与治疗现状的探索与分析[J]. 国际呼吸杂志, 2023, 43(5): 576-584.
- [8] 罗汶鑫, 杨澜, 王成弟, 等. 肺癌筛查与早期诊断的研究现状与挑战[J]. 中国科学: 生命科学, 2022, 52(11): 1603-1611.
- [9] LI L, JIANG H, ZENG B, et al. Liquid biopsy in lung cancer[J]. Clin Chim Acta, 2024, 554: 117757.
- [10] REN F, FEI Q, QIU K, et al. Liquid biopsy techniques and lung cancer: diagnosis, monitoring and evaluation[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2024, 43(1): 96.
- [11] ASHWORTH T R. A case of cancer in which cells similar to those in the tumors were seen in the blood after death[J]. Aust Med J, 1969, 14: 146-147.
- [12] JIN T, CHEN Y, CHEN Q Y, et al. Circulating tumor cells in peripheral blood as a diagnostic biomarker of breast cancer: a meta-analysis[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1103146.
- [13] WANG Z, ZHANG X C, FENG W N, et al. Circulating tumor cells dynamics during chemotherapy predict survival and response in advanced non-small-cell lung cancer patients[J]. Ther Adv Med Oncol, 2023, 15: 17588359231167818.
- [14] NAGRATH S, SEQUIST L V, MAHESWARAN S, et al.

Isolation of rare circulating tumour cells in cancer patients by microchip technology[J]. Nature, 2007, 450(7173): 1235-1239.

- [15] MAZZINI C, PINZANI P, SALVIANTI F, et al. Circulating tumor cells detection and counting in uveal melanomas by a filtration-based method[J]. Cancers (Basel), 2014, 6(1): 323-332.
- [16] GERTLER R, ROSENBERG R, FUEHRER K, et al. Detection of circulating tumor cells in blood using an optimized density gradient centrifugation[J]. Recent Results Cancer Res, 2003, 162: 149-155.
- [17] DABIGHI A, TOGHRAIE D. A new microfluidic device for separating circulating tumor cells based on their physical properties by using electrophoresis and dielectrophoresis forces within an electrical field[J]. Comput Methods Programs Biomed, 2020, 185: 105147.
- [18] BOYA M, CHU C H, LIU R X, et al. Circulating tumor cell enrichment technologies[J]. Recent Results Cancer Res, 2020, 215: 25-55.
- [19] TARTARONE A, ROSSI E, LEROSE R, et al. Possible applications of circulating tumor cells in patients with non small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2017, 107: 59-64.
- [20] GALLO M, DE LUCA A, MAIELLO M R, et al. Clinical utility of circulating tumor cells in patients with non-small-cell lung cancer[J]. Transl Lung Cancer Res, 2017, 6(4): 486-498.
- [21] 尤培林, 丁运, 郭天兴, 等. 循环肿瘤细胞联合低剂量螺旋CT对恶性孤立性肺结节病理浸润的预测价值[J]. 中华实验外科杂志, 2021, 38(2): 360-363.
- [22] 丁运, 尤培林, 郭天兴, 等. 循环肿瘤细胞在低剂量螺旋CT检出孤立性肺结节中的诊断价值[J]. 中华实验外科杂志, 2020, 37(7): 1331-1334.
- [23] WU C Y, FU J Y, WU C F, et al. Malignancy prediction capacity and possible prediction model of circulating tumor cells for suspicious pulmonary lesions[J]. J Pers Med, 2021, 11(6): 444.
- [24] TAN A C, LAI G G Y, SAW S P L, et al. Detection of circulating tumor DNA with ultradeep sequencing of plasma cell-free DNA for monitoring minimal residual disease and early detection of recurrence in early-stage lung cancer[J]. Cancer, 2024, 130(10): 1758-1765.
- [25] BEN-AMI R, WANG Q L, ZHANG J M, et al. Protein biomarkers and alternatively methylated cell-free DNA detect early stage pancreatic cancer[J]. Gut, 2024, 73(4): 639-648.
- [26] DENG Z Z, JI Y K, HAN B, et al. Early detection of hepatocellular carcinoma via no end-repair enzymatic methylation sequencing of cell-free DNA and pre-trained neural network[J]. Genome Med, 2023, 15(1): 93.
- [27] FU R, HUANG J, TIAN X R, et al. Postoperative circulating tumor DNA can refine risk stratification in resectable lung cancer: results from a multicenter study[J]. Mol Oncol, 2023, 17(5): 825-838.
- [28] LIANG W H, LIU D, LI M, et al. Evaluating the diagnos-

tic accuracy of a ctDNA methylation classifier for incidental lung nodules: protocol for a prospective, observational, and multicenter clinical trial of 10 560 cases[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2020, 9(5): 2016-2026.

[29] ABBOSH C, FRANKELL A M, HARRISON T, et al. Tracking early lung cancer metastatic dissemination in TRACERx using ctDNA[J]. *Nature*, 2023, 616 (7957): 553-562.

[30] ZILL O A, BANKS K C, FAIRCLOUGH S R, et al. The landscape of actionable genomic alterations in cell-free circulating tumor dna from 21,807 advanced cancer patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(15): 3528-3538.

[31] LEUNG M, FREIDIN M B, FREYDINA D V, et al. Blood-based circulating tumor DNA mutations as a diagnostic and prognostic biomarker for lung cancer [J]. *Cancer*, 2020, 126(8): 1804-1809.

[32] DIXSON A C, DAWSON T R, VIZIO D D, et al. Context-specific regulation of extracellular vesicle biogenesis and cargo selection[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(7): 454-476.

[33] YANG B B, XIN X Q, CAO X Q, et al. The diagnostic and prognostic value of exosomal microRNAs in lung cancer: a systematic review[J]. *Clin Transl Oncol*, 2024.

[34] ZHENG D, ZHU Y M, ZHANG J Y, et al. Identification and evaluation of circulating small extracellular vesicle microRNAs as diagnostic biomarkers for patients with indeterminate pulmonary nodules [J]. *J Nanobiotechnol*, 2022, 20(1): 172.

[35] JIN X, CHEN Y, CHEN H, et al. Evaluation of tumor-derived exosomal miRNA as potential diagnostic biomarkers for early-stage non-small cell lung cancer using next-generation sequencing [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23 (17): 5311-5319.

[36] SHEN J, LIU Z L, TODD N W, et al. Diagnosis of lung cancer in individuals with solitary pulmonary nodules by plasma microRNA biomarkers[J]. *BMC Cancer*, 2011, 11: 374.

[37] LI X, ZHANG Q, JIN X, et al. Combining serum miRNAs, CEA, and CYFRA21-1 with imaging and clinical features to distinguish benign and malignant pulmonary nodules: a pilot study : Xianfeng Li et al. : Combining biomarker, imaging, and clinical features to distinguish pulmonary nodules [J]. *World J Surg Oncol*, 2017, 15(1): 107.

[38] 郑晴晴, 王剑, 阳韬. 外泌体 miRNA 对肺结节的诊断进展[J/CD]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2023, 16(2): 293-295.

[39] 邹诗施, 李宁, 张天宇, 等. 肿瘤代谢标志物在肺癌液体活检中的研究进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2024, 27(2): 126-132.

[40] ADIR Y, TIRMAN S, ABRAMOVITCH S, et al. Novel non-invasive early detection of lung cancer using liquid immunobiopsy metabolic activity profiles[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67(7): 1135-1146.

[41] HUANG L, WANG L, HU X M, et al. Machine learning of serum metabolic patterns encodes early-stage lung adenocarcinoma[J]. *Nature Commun*, 2020, 11(1): 3556.

[42] GUAN X, DU Y, MA R, et al. Construction of the XGBoost model for early lung cancer prediction based on metabolic indices[J]. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2023, 23(1): 107.

(收稿日期: 2024-06-10 修回日期: 2024-09-10)

(上接第 106 页)

[34] IHUNNAH C A, WADA T, PHILIPS B J, et al. Estrogen sulfotransferase/SULT1E1 promotes human adipogenesis [J]. *Mol Cell Biol*, 2014, 34(9): 1682-1694.

[35] SATO A, WATANABE H, YAMAZAKI M, et al. Estrogen sulfotransferase is highly expressed in vascular endothelial cells overlying atherosclerotic plaques[J]. *Protein J*, 2022, 41(1): 179-188.

[36] XU Y, LIN X, XU J, et al. SULT1E1 inhibits cell proliferation and invasion by activating PPAR $\gamma$  in breast cancer [J]. *J Cancer*, 2018, 9(6): 1078-1087.

[37] CHAI J, FENG X, ZHANG L, et al. Hepatic expression of detoxification enzymes is decreased in human obstructive cholestasis due to gallstone biliary obstruction[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0120055.

[38] WUNSCH E, KLAKE M, WASIK U, et al. Liver expression of sulphotransferase 2A1 enzyme is impaired in patients with primary sclerosing cholangitis: lack of the response to enhanced expression of PXR [J]. *J Immunol Res*, 2015, 2015: 571353.

[39] STAUDINGER J L, MAHROKE A, PATEL G, et al. Pregnane X receptor signaling pathway and vitamin K: molecular mechanisms and clinical relevance in human health[J]. *Cells*, 2024, 13(8): 681.

[40] XIE Y, XIE W. The role of sulfotransferases in liver diseases[J]. *Drug Metab Dispos*, 2020, 48(9): 742-749.

[41] WANG X, CHEN Y, MENG H, et al. SREBPs as the potential target for solving the polypharmacy dilemma[J]. *Front Physiol*, 2023, 14: 1272540.

[42] WANG Y, PANDAK W M, LESNEFSKY E J, et al. 25-Hydroxycholesterol 3-sulfate recovers acetaminophen induced acute liver injury via stabilizing mitochondria in mouse models[J]. *Cells*, 2021, 10(11): 3027.

[43] ZHANG X, BAI Q, XU L, et al. Cytosolic sulfotransferase 2B1b promotes hepatocyte proliferation gene expression in vivo and in vitro[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 303(3): G344-G355.

[44] CHE G, WANG W, WANG J, et al. Sulfotransferase SULT2B1 facilitates colon cancer metastasis by promoting SCD1-mediated lipid metabolism [J]. *Clin Transl Med*, 2024, 14(2): e1587.

(收稿日期: 2024-07-10 修回日期: 2024-10-10)