

精准医学视角下胃癌早期诊断的研究现状与进展

陈长凯¹ 王静坤² 郭新文¹ 通讯作者

1.阿克苏地区第一人民医院消化内科

2.阿克苏地区第一人民医院乳腺外科

DOI:10.32629/bmtr.v8i3.20451

[摘要] 胃癌是全球高发病率和高死亡率的恶性肿瘤之一，早期诊断率低是预后不佳的主要原因。本文系统综述了循环肿瘤 DNA (ctDNA)、微小 RNA (miRNA) 及多蛋白联合标志物在胃癌早期筛查中的研究进展，并重点探讨了机器学习算法在生物标志物筛选、内镜图像智能分析及病理影像自动分类中的应用价值。研究表明，ctDNA 甲基化检测与 miRNA 联合面板可显著提升早期诊断效能；基于深度学习的内镜辅助系统在微小病灶识别方面已达专家级水平。未来应推动多中心研究与标准化体系建设，以期实现胃癌精准早筛与个性化干预。

[关键词] 胃癌；早期诊断；精准医学；生物标志物；人工智能

中图分类号：R735.2 文献标识码：A

Review: Current Status and Progress of Early Diagnosis of Gastric Cancer under Precision Medicine.

Changkai Chen¹, Jingkun Wang², Xinwen Guo¹ Corresponding Author

1 Department of Gastroenterology, First People's Hospital of Aksu Prefecture

2 Department of Breast Surgery, The First People's Hospital of Aksu Prefecture

[Abstract] Gastric cancer is one of the malignant tumors with the highest incidence and mortality rates worldwide, and the low rate of early diagnosis remains the primary contributor to its poor prognosis. This review systematically summarizes the research progress of circulating tumor DNA (ctDNA), microRNA (miRNA), and multi-protein combined biomarkers in the early screening of gastric cancer, with particular emphasis on the application value of machine learning algorithms in biomarker selection, intelligent endoscopic image analysis, and automated pathological image classification. Evidence indicates that ctDNA methylation detection combined with miRNA panels can significantly enhance early diagnostic efficacy, while deep learning-based endoscopic assistance systems have achieved expert-level performance in the precise identification of minor lesions. Future research should prioritize the advancement of multi-center large-sample validation and the establishment of standardized detection systems, with the ultimate goal of achieving precise early screening and personalized clinical intervention for gastric cancer.

[Key words] Gastric cancer; Early diagnosis; Precision medicine; Biomarkers; Artificial intelligence

引言

胃癌 (GC) 作为全球癌症相关死亡的主要原因之一，其发病率和死亡率居高不下^[1]。据估计，2020 年全球有约 100 万新发病例，使其成为第五大常见恶性肿瘤和第四大癌症死亡原因^[2]。胃癌的高死亡率通常与其晚期诊断有关，大多数患者在疾病进展到晚期时才就医，此时治疗选择和生存率均显著降低^[3]。早期检测对于改善患者的预后至关重要，因此识别可靠的生物标志物对于及时干预变得至关重要^[4]。近年来，分子生物学的进步促进了对各种生物标志物的探索，包括循环游离 DNA (cfDNA)、微小 RNA (miRNAs) 和基于

蛋白质的标志物^[5]，这些无创方法有助于胃癌的早期诊断，并提供对肿瘤动态和治疗反应的持续评估机会。生物标志物，如蛋白质、miRNA 等，是反映生物学过程的分子标志，其异常表达往往与疾病的发生发展密切相关。在胃癌领域，特定的 miRNAs 已被证实发生在肿瘤的发生、发展中扮演重要角色，如 miR-452-5p，其在早期胃癌中的表达水平显著上调，显示出作为液体活检诊断早期胃癌的潜在价值^[6]。单一生物标志物的应用往往面临局限，难以满足临床需求。近年来，机器学习与人工智能领域的快速发展为筛选最具诊断价值的组合提供了创新策略，能够快速处理并优化大量生物标志物数

据,提升诊断效率和可靠性。

本综述旨在回顾不同机器学习 (ML) 算法在胃癌生物标志物分析中的应用效果,特别是这些技术在胃癌早期诊断和精准医学中的关键角色。机器学习通过对大量医学数据进行学习,能够自动识别模式,为临床提供精准诊断工具。在胃癌的生物标志物分析中,AI 与现有技术的结合能够显著提高早期筛查的敏感性和特异性,并帮助医生在早期阶段发现潜在癌症迹象。通过本综述,我们希望为未来研究提供借鉴,推动机器学习与人工智能在胃癌早期诊断中的应用,促进精准医学的发展。

1 生物标志物在胃癌早期诊断中重要作用

生物标志物是可在体液中检测到的生物指标,提供对疾病进展的诊断和监测信息。近年来,分子生物学的进步促进了对 cfDNA、miRNAs 和蛋白质标志物的探索,这些标志物有潜力增强早期诊断和治疗监测^[7]。幽门螺杆菌 (*H. pylori*) 感染作为胃癌的重要风险因素已被充分记录^[7]。液体活检作为一种非侵入性的检测手段,能够克服组织活检的异质性限制,实时反映肿瘤的动态变化,在胃癌早期筛查中展现出巨大潜力。

1.1 循环肿瘤 DNA (ctDNA) 与甲基化检测

循环肿瘤 DNA (ctDNA) 是指肿瘤细胞凋亡、坏死或分泌到血液中的游离 DNA 片段。相比于正常细胞释放的 cfDNA, ctDNA 携带了原发肿瘤特异性的遗传学改变,如基因突变、拷贝数变异及 DNA 甲基化异常。聂宇魁等^[8]指出, ctDNA 作为一种高特异性的非侵入性生物标志物,其在血浆中的浓度与肿瘤负荷呈正相关,且半衰期极短 (约 1~2 小时),能够灵敏地反映体内微小残留病灶的存在。在分子机制层面, ctDNA 的检测优势在于其包含了肿瘤基因组的全面信息。Murtaza 等^[9]证实 ctDNA 分析可通过识别突变指导个性化治疗。CTCs 作为反映肿瘤生物特征及耐药机制的窗口, Yu 等^[10]强调其在揭示肿瘤异质性与转移潜力、辅助靶向治疗开发中的重要作用。国内毕艳娜^[11]利用 4D label-free 蛋白质组学技术,筛选出 PLOD3 和 CACYBP 作为胃-食管结合部癌早期候选标志物,并鉴定 CDK4 为关键蛋白,为该病的早期诊疗提供了重要的实验依据。

1.2 微小 RNA (miRNA) 的调控网络与诊断价值

微小 RNA (miRNA) 是一类大约 22 个核苷酸长的非编码 RNA 分子,它们主要通过参与 mRNA 的 3'非翻译区 (3' UTR) 结合来调控基因的表达,在转录后水平调控基因表达,参与细胞增殖、分化及凋亡等关键生物学过程。在胃癌中, miRNA 既可作为癌基因 (oncomiRs) 促进肿瘤发生,也可作为抑癌 miRNA 抑制肿瘤进展。Liu 和 Xiao^[12]详细阐述了 miRNA 在胃癌中的作用机制,指出如 miR-21、miR-155 等在胃癌组织

及血浆中显著过表达,它们通过下调 PTEN (磷酸酶和张力蛋白同源物) 等抑癌基因的表达,激活 PI3K/AKT 信号通路,从而增强癌细胞的侵袭和迁移能力;而 miR-34a 等则常呈现低表达。随着生物信息学与多组学整合技术的进步, miRNA 在精准治疗与预后评估中的价值日益凸显。为了验证 miRNA 作为临床标志物的可靠性, Zheng 等^[13]利用微阵列显著性分析 (SAM) 算法在大型多中心研究中筛选出 14 种差异表达 miRNA,其中 miR-21 和 miR-221 表现出显著的敏感性与特异性。该研究证实,经计算模型优化及多中心验证的生物标志物能更精准地预测胃癌风险,为建立非侵入性早期筛查体系提供了可靠依据。此外,国内马福超等^[9]的多中心研究证实,血浆 miRNA 作为液体活检工具具有高稳定性与特异性,能有效反映肿瘤动态;特别是 miR-452-5p,在胃癌早期诊断中显示出重要的临床应用前景。

1.3 蛋白标志物与多组学联合检测

虽然新型分子标志物层出不穷,但传统的血清蛋白标志物 (如 CEA、CA19-9、CA72-4) 在临床上仍广泛使用。然而,这些传统标志物在早期胃癌中的敏感性较低 (通常 <40%),限制了其筛查价值。为突破这一瓶颈,多标志物联合检测策略应运而生。吴珊珊等^[14]探讨了血清胸苷激酶 1 (TK1) 与传统肿瘤标志物 (CEA、CA125、CA19-9) 联合应用的价值。TK1 作为一种细胞增殖标志物,其血清水平与肿瘤细胞的增殖活性密切相关。该研究发现,将 TK1 纳入联合检测体系后,能够显著弥补传统标志物在敏感性上的不足,联合检测的阳性检出率显著高于单项检测。这种基于不同生物学特性的标志物互补策略,是提高早期诊断效能的有效途径。此外,粪便 DNA 检测技术代表了一种用于胃癌筛查和早期诊断的新方法。由于胃癌细胞脱落后会随消化道蠕动进入粪便,检测粪便中的肿瘤特异性 DNA 甲基化或突变成为可能。Kozak 等^[15]的研究发现,粪便 DNA 检测在胃癌筛查中具有较高的敏感性和特异性,且完全无创,患者依从性好,暗示其作为非侵入性筛查工具的可行性。

2 影像学技术提升胃癌早期诊断的有效性

随着计算机视觉技术的飞跃,人工智能在医学影像分析中的应用已从辅助角色转变为诊断流程中的关键一环。AI 不仅能提高诊断效率,还能识别出人眼难以察觉的微小病变特征。

2.1 内镜技术结合人工智能 (AI)

内镜检查是胃癌诊断的“金标准”,但传统的胃镜检查依赖医师的经验和技能,在识别微小病灶时具有局限性。深度学习算法,特别是卷积神经网络 (CNN),通过对海量内镜图像的训练,能够自动提取病灶特征并进行分类。Wang 等^[16]开发了一种基于 ResNet (残差网络) 和 YOLO (You Only

Look Once) 架构的深度学习网络。ResNet 通过深层网络结构保证了图像细节特征的有效提取, 而 YOLO 算法则实现了对视频流中病灶的实时检测与定位。该模型在病灶定位精度与灵敏度上显著优于传统方法, 有效降低了漏诊率, 标志着 AI 技术在胃镜辅助诊断领域取得了重要突破。Yao^[17]提出, 图像增强内镜 (IEE) 通过增强粘膜微血管和细胞结构的可视化水平, 使早期胃癌的病灶能够在内镜下更加清晰地显示。此外, Narrow Band Imaging (NBI) 技术通过特定波长的光增强血管和表面结构的对比, 能够在内镜下细化病变的可视化细节, 显著提高了早期诊断的效果。Song 和 Ang^[18]指出, NBI 在胃癌高危人群中更具早期发现潜力, 尤其适用于微小病变的初筛和诊断。这些技术的发展在减少诊断时间的同时, 也为精准医疗的实现提供了更多可能性。

2.2 影像学技术结合人工智能 (AI)

在术前分期和治疗方案制定中, 多层螺旋 CT (MDCT) 和 MRI 发挥着重要作用。然而, 对于淋巴结转移和微小浆膜浸润的判断, 传统影像学存在局限。Zhang 和 Yu^[19]指出, MRI 具备良好的软组织分辨率, 能够清晰显示胃壁的层次结构和肿瘤的浸润情况, 从而提高胃癌的早期诊断率。Zhang 等^[20]利用 (CNN) 构建了端到端的胃癌病理切片自动分类模型。该方法能有效识别早期病变的细微特征, 在处理复杂病理数据时表现出强适应性, 显著提升了早期癌变检出率, 为病理诊断提供了有力的辅助工具。

3 机器学习在生物标志物筛选与风险预测中的应用

面对基因组学、蛋白组学及临床数据产生的海量信息, 传统的统计学方法难以处理其中的复杂非线性关系。机器学习算法以其强大的数据挖掘能力, 成为精准医学研究的核心工具。

3.1 优化生物标志物检测

如何从成千上万个候选基因或蛋白中筛选出最具诊断价值的组合, 是标志物研究的难点。机器学习中的特征选择算法 (如 SVM-RFE、随机森林) 能够有效解决这一问题。Sun 等人^[21]的研究集中于血液生物标志物的检测, 特别是在无创筛查技术中的应用。研究团队利用机器学习算法对大量血液样本进行分析, 以检测胃癌相关的 miRNA 和蛋白质水平。Sun 等人指出, 利用 AI 算法, 可以实现高效的数据筛选和标志物分析, 显著提高了筛查的灵敏度和特异性。这种方法不仅增加了早期筛查的可行性, 还为高风险人群提供了方便快捷的检测手段。

3.2 基于电子健康记录 (EHR) 的风险分层

除了生物学数据, 患者的临床信息同样蕴含巨大价值, Chen 等人^[22]提出, 利用自然语言处理 (NLP) 技术可以从患者的病历记录中提取与胃癌相关的早期症状和风险因素。通

过机器学习模型对 EHR 数据进行分析, 能够预测患者的胃癌风险, 为临床决策提供数据支持。同时使用 AI 分析电子健康记录 (EHR), 识别与胃癌风险相关的症状和体征。通过 NLP 技术从患者的 EHR 中提取早期诊断信息, 有助于构建个性化的胃癌筛查策略, 能有效避免医疗资源的浪费。为临床医生提供精准的诊断支持。这一技术使得医生能够更加全面地了解患者的健康状况, 从而制定更具针对性的筛查策略。

4 总结与展望

随着精准医学的快速发展, 多组学数据的整合与机器学习技术的应用为胃癌早期诊断带来了新的突破。通过整合基因组学、转录组学和代谢组学数据, 研究者能够更全面地揭示胃癌的发生机制, 并识别出具有临床价值的生物标志物。结合机器学习算法, 这些标志物可转化为实际可用的诊断工具, 在图像识别、病理分析、多组学数据整合及电子健康记录挖掘等方面显著提升了筛查的敏感性与特异性。然而, 该领域的临床转化仍面临诸多挑战。生物标志物的检测方法、内参选择及 cutoff 值缺乏统一标准, 限制了跨实验室结果的可比性; 现有 AI 模型多基于特定数据集训练, 跨中心、跨设备场景下的鲁棒性有待验证; 此外, 医疗大数据的广泛应用也对患者基因隐私与数据安全保护提出了更高要求。

未来研究应着力于提升模型透明度、建立标准化筛查流程, 并在保障数据安全的前提下推动 AI 技术与临床实践的深度融合。随着上述挑战的逐步克服, AI 有望成为胃癌早期诊断的核心工具, 为精准医学和个性化治疗提供有力支撑, 最终改善患者预后。

[参考文献]

[1]Iwasaki H, Shimura T, Yamada T, et al. A novel urinary microRNA biomarker panel for detecting gastric cancer[J]. J Gastroenterol, 2019.

[2]Epplein M, Butt J, Zhang Y, et al. Validation of a blood biomarker for identification of individuals at high risk for gastric cancer[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2018, 27(7): 946-954.

[3]Zhu X, Ren L, Wang H, et al. Plasma microRNAs as potential new biomarkers for early detection of early gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(12): 1580-1591.

[4]Sung H, Ferlay J, Siegel R, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin, 2021, 71: 209-249.

[5]马福超, 刘爱群, 谢为舜, 等. 胃癌发生过程中风险

miRNAs 筛选及其诊断效能评价的多中心研究[J]. 中国癌症防治杂志, 2024, 16(2): 193-198.

[6] Jeske R, Reiningger D, Turgu B, et al. Development of *Helicobacter pylori* whole-proteome arrays and identification of serologic biomarkers for noncardia gastric cancer in the MCC-Spain study[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2020, 29(4): 843-853.

[7] So J, Kapoor R, Zhu F, et al. Development and validation of a serum microRNA biomarker panel for detecting gastric cancer in a high-risk population[J]. *Gut*, 2020, 69(5): 833-841.

[8] 聂宇魁, 余超, 郭勤平, 等. 循环肿瘤 DNA 在消化道肿瘤早期筛查中的研究进展[J]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2024, 16(2): 201-207.

[9] Murtaza M, Dawson SJ, Pogrebniak K, et al. Non-invasive analysis of acquired resistance to cancer therapy by sequencing of plasma DNA[J]. *Nature*, 2013, 497(7447): 108-112.

[10] Yu M, Stoecklein NH, et al. Circulating tumor cells and their detection in cancer[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2017, 42: 96-103.

[11] 毕艳娜. 基于全蛋白定量分析技术解析胃-食管结合部癌及癌前病变组织分子学特征[D]. 河北医科大学, 2023.

[12] Liu HS, Xiao HS. MicroRNAs as potential biomarkers for gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(25): 8133-8141.

[13] Zheng G, Xiong Y, Xu W, et al. A two-microRNA signature as a potential biomarker for early gastric cancer[J]. *Oncol Lett*, 2014, 7(4): 1148-1152.

[14] 吴珊珊, 颜见钦, 刘周发. 血清 TK1 联合 CEA、CA125、CA19-9 检查在消化道肿瘤风险筛查中的应用研究[J]. 中国医学创新, 2024, 21(24): 125-129.

[15] Kozak K, Bahl M, Kirtman B, et al. Fecal DNA testing for early detection of gastric cancer: A prospective

study[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(2): 255-262.

[16] Wang Y, Li J, Chen Y, et al. Deep learning-based image recognition in early gastric cancer detection: A clinical study[J]. *Gastrointest Endosc*, 2022, 96(5): 873-881

[17] Yao K. Image-enhanced endoscopy for early gastric cancer detection[J]. *Dig Endosc*, 2013, 25(Suppl 1): 16-23.

[18] Song L, Ang TL. Early detection of gastric cancer with narrow-band imaging (NBI) endoscopy[J]. *Clin Endosc*, 2014, 47(1): 36-39.

[19] Zhang X, Yu L. Magnetic resonance imaging and its application in early gastric cancer diagnosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(12): 1520-1531.

[20] Zhang L, Zhao S, Liu W, et al. Machine learning applications in pathological classification of early gastric cancer[J]. *J Clin Pathol*, 2021, 74(8): 533-540.

[21] Sun C, Wang H, Zhang Q, et al. Serum biomarkers and machine learning for early gastric cancer screening[J]. *Clin Chem*, 2020, 66(6): 776-786.

[22] Chen H, Zhang Z, Ma Y, et al. Natural language processing in EHR for early gastric cancer risk assessment: A machine learning approach[J]. *J Am Med Inform Assoc*, 2022, 29(4): 573-582.

作者简介:

陈长凯 (1992-), 男, 汉族, 新疆阿克苏市, 硕士在读, 主治医师, 阿克苏地区第一人民医院, 研究方向: 消化系统疾病。

郭新文 (1967-), 男, 汉族, 新疆阿克苏市, 本科, 主任医师, 阿克苏地区第一人民医院, 研究方向: 消化系统肿瘤。

基金项目:

1. 新疆人工智能影像辅助诊断重点实验室开放课题 (XJRGZN202423); 2. 新疆省阿克苏地区第一人民医院院级课题 (YJKT 2024-10); 3. 塔里木大学校长基金 (自然科学) 项目: 项目编号: TDZKYXYB202606。