

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH260636

液体活检在胰腺癌早期筛查诊断中的应用

陈俊宇, 赵攀, 李霄, 刘正才, 岳树强

空军军医大学西京医院综合外科, 西安 710032

通信作者: 岳树强, blanker36@163.com (ORCID: 0009-0009-1191-7651); 刘正才, xjgdwk@126.com (ORCID: 0000-0001-5046-440X)

摘要: 胰腺癌临床表现隐匿、恶性程度高,常规影像学检查与糖类抗原 19-9 检测对胰腺癌早期病变敏感度和特异度不足,早期诊断困难严重制约了胰腺癌患者的长期生存。液体活检以体液样本中循环肿瘤细胞、循环肿瘤 DNA、循环肿瘤微小 RNA、细胞外囊泡等标志物为检测靶标,具有无创、可连续监测等优势。本文系统综述液体活检在胰腺癌早期筛查诊断、复发预测和预后评估等方面的最新进展,以期为高危人群精准筛查与临床转化提供新思路 and 参考。

关键词: 胰腺肿瘤; 液体活组织检查; 肿瘤细胞, 循环; 循环肿瘤 DNA; 细胞外囊泡

基金项目: 陕西省重点研发计划(S2023-YF-YBSF-1094); 空军军医大学西京医院助推计划(XJZT24CY60)

Application of liquid biopsy in early screening and diagnosis of pancreatic cancer

CHEN Junyu, ZHAO Pan, LI Xiao, LIU Zhengcai, YUE Shuqiang

Department of General Surgery, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding authors: YUE Shuqiang, blanker36@163.com (ORCID: 0009-0009-1191-7651); LIU Zhengcai, xjgdwk@126.com (ORCID: 0000-0001-5046-440X)

Abstract: Pancreatic cancer is characterized by occult clinical manifestations and high malignancy, and conventional imaging examinations and carbohydrate antigen 19-9 lack sufficient sensitivity and specificity for detecting early-stage pancreatic cancer lesions. Difficulty in early diagnosis severely restricts the long-term survival of pancreatic cancer patients. Liquid biopsy targets the biomarkers in body fluid samples, including circulating tumor cells, circulating tumor DNA, circulating tumor microRNA, and extracellular vesicles, showing the advantages of noninvasiveness and continuous monitoring. This review systematically summarizes the latest advances in liquid biopsy for the early screening and diagnosis, recurrence prediction, and prognostic assessment of pancreatic cancer, aiming to provide new insights and references for precision screening of high-risk populations and the clinical translation of liquid biopsy.

Key words: Pancreatic Neoplasms; Liquid Biopsy; Neoplastic Cells, Circulating; Circulating Tumor DNA; Extracellular Vesicles

Research funding: Shaanxi Provincial Key Research and Development Program (S2023-YF-YBSF-1094); Talent-Driven Innovation Program of Xijing Hospital, Air Force Medical University (XJZT24CY60)

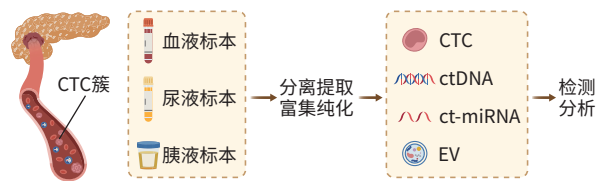
胰腺癌是一种恶性程度极高的肿瘤,其预后极差,5年生存率仅为14.3%^[1]。2022年中国胰腺癌总发病人数为11.87万,总死亡人数为10.63万,死亡人数在各类恶性肿瘤中位列第6^[2]。近30年来,中国胰腺癌的发病率、死亡率和疾病负担均呈上升趋势,该病已成为影响

我国居民健康的重大公共卫生问题之一。

胰腺癌早期无特殊临床症状,一旦出现腹部或腰背部疼痛、梗阻性黄疸和体重减轻等症状时,疾病多已进展至中晚期,仅有15%~20%的就诊患者符合外科手术指征^[3]。但对于完成根治性手术的胰腺癌患者,其术后

9个月内肿瘤复发率仍超过30%。而早期无症状确诊患者的生存预后和临床获益显著优于中晚期患者^[4-5]。因此,通过有效的早期筛查实现胰腺癌的“无症状期诊断”,是早期临床干预和提高患者长期生存率的关键。

传统影像学技术和血清标志物如糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9),在检测早期胰腺癌及癌前病变方面存在敏感度和特异度不足、成本效益比低等问题,限制了其在高危人群大规模筛查中的应用。近年来,随着肿瘤多组学研究和高通量测序技术的快速发展,液体活检技术迅速兴起,该技术通过从患者血液、尿液和胰液等体液样本中检测分析循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)、循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)、循环肿瘤微小RNA(circulating tumor microRNA, ct-miRNA)和细胞外囊泡(extracellular vesicle, EV),在胰腺癌早期检测领域展现显著潜力(图1)。本文旨在系统综述胰腺癌现有诊断技术的局限性,聚焦CTC、ctDNA等液体活检核心标志物的临床应用效能,并剖析其面临的技术瓶颈,以期优化胰腺癌早期筛查诊治体系提供理论依据和参考。



注:在胰腺癌发生发展过程中,肿瘤细胞释放DNA、miRNA、外泌体等生物活性物质,肿瘤细胞(簇)亦可通过主动侵袭或被动脱落进入循环。液体活检通过采集血液等体液标本经过分离提取、富集纯化等步骤获取CTC、ctDNA、ct-miRNA、EV等标志物进行检测分析以实现早期筛查、诊断等目的。CTC,循环肿瘤细胞;ctDNA,循环肿瘤DNA;ct-miRNA,循环肿瘤微小RNA;EV,细胞外囊泡。

图1 液体活检技术在胰腺癌早筛诊断中的应用

Figure 1 Application of liquid biopsy in early screening and diagnosis of pancreatic cancer

1 胰腺癌与早期筛查

1.1 胰腺癌的发生与组织病理学特点 胰腺最常见的上皮性恶性肿瘤是胰腺导管腺癌(pancreatic adenocarcinoma, PDAC),约占所有胰腺癌病例的90%^[6],胰腺神经内分泌肿瘤、导管内乳头状黏液性肿瘤(intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN)相关的浸润性癌以及黏液性囊性肿瘤(mucinous cystic neoplasm, MCN)相关的浸润性癌等相对少见。PDAC主要起源于胰腺导管上皮细胞或其前体细胞,在环境致癌因素和遗

传易感性的共同作用下,经过基因突变的累积发展为癌变。原癌基因KRAS的高频突变是驱动PDAC发生的关键事件^[7],而后关键抑癌基因如周期蛋白依赖性激酶抑制因子2A、肿瘤蛋白P53基因、SMAD4、乳腺癌易感基因2发生失活性突变或缺失,其他如B-Raf原癌基因、蛋白激酶B、转化生长因子 β 通路相关基因、表观遗传调控因子等也在PDAC中被检出部分突变,这些遗传突变共同促进了导管上皮细胞的恶性转化^[3,8]。

PDAC的癌前病变包括胰腺上皮内瘤变(pancreatic intra-epithelial neoplasia, PanIN)、IPMN和MCN。其中,PanIN是起源于小叶内胰导管的显微镜下非浸润性导管上皮增生性病变,其直径通常<5 mm,常规影像学检查难以发现。PanIN按异型程度由轻到重分为PanIN-1、PanIN-2和PanIN-3共3级,PanIN-1和PanIN-2进展为PDAC的风险相对较低,而PanIN-3因结构更复杂、细胞学异型性更显著,进展为PDAC的风险显著高于PanIN-1和PanIN-2,被认为是PDAC直接的癌前病变^[9]。IPMN和MCN是可通过影像技术检出的囊性肿瘤性病变,其中IPMN是最常见的胰腺囊肿,占有胰腺囊肿的50%以上,多起源于主胰管或分支胰管,以导管内乳头状生长、分化不良的柱状上皮和分泌黏液为特征^[10]。不同亚型IPMN的恶性进展率存在显著差异,相较于分支导管型IPMN,主胰管和混合型IPMN的恶变率更高。MCN常位于胰体尾部,呈分隔性囊性结构,囊性上皮可分泌黏蛋白,但其囊性结构不与胰管系统相通,且具有独特的卵巢样间质,主要发生于中年女性^[11]。多数IPMN和MCN呈稳定状态,但部分亚型可能从低级别转化为高级别异型增生,最终进展为浸润性癌。

1.2 胰腺癌的早期筛查 Yachida等^[12]利用胰腺癌遗传突变信息构建预测模型,结果显示,PDAC从癌前病变PanIN发展为浸润癌平均需要11.7年。另有研究指出,临床患者从无明确肿瘤征象、经磁共振胰胆管造影检出主胰管狭窄进展到确诊为胰腺癌的中位时间为26个月^[13]。此前胰腺癌早期影像学监测的研究认为,主胰管异常可能是胰腺癌最早期的影像学表现之一^[14]。上述研究表明,胰腺癌从癌前病变发展到临床确诊存在较长的时间窗。因此,为改善疾病生存预后、早期实施临床干预、降低胰腺癌相关病死率,建立更加精准有效的胰腺癌早期筛查诊断策略显得尤为重要。

胰腺癌在普通人群中的发病率较低,美国国家综合癌症网络、国际胰腺癌筛查联盟、美国胃肠病学会均不推荐在普通人群中进行胰腺癌早期筛查,目前仅支持对

高危人群进行早期筛查。高危人群主要包括具有胰腺癌家族史的个体,如家族性胰腺癌家族中有超过2例一级亲属患病者;特定遗传综合征携带者,例如携带STK11突变的黑斑息肉综合征患者、携带PRSS1突变的遗传性胰腺炎患者,以及携带CDKN2A、BRCA1、BRCA2、PALB2、ATM或林奇综合征相关基因突变的个体等。据估计,此类人群在胰腺癌患者中占5%~10%^[15]。我国专家共识则进一步将50岁以上新发糖尿病伴体重减轻或血糖失控者、慢性胰腺炎患者、胰腺囊性肿瘤患者纳入胰腺癌高危人群,并推荐对这3类人群进行早期筛查^[16]。

1.3 常规诊断技术在胰腺癌早期筛查中的应用 目前,胰腺癌的临床诊断主要依靠磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)/磁共振胰胆管造影、超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)、增强计算机体层成像等影像学检查,结合胰腺癌典型症状群和CA19-9等肿瘤标志物水平进行综合诊断,并用于评估肿瘤分期与可切除性。尽管这些技术的广泛应用显著提高了胰腺癌的诊断率,但在早期筛查检测方面,尤其是针对<10 mm的胰腺癌和高度异型增生的癌前病变,常规诊断技术仍存在明显局限。

多数胰腺实性肿瘤起源于PanIN,但这种显微镜下的病理改变通常不会体现在影像中,仅有小部分存在非特异性胰腺实质异常。常规计算机体层成像对微小肿瘤和边缘不清或具有等衰减特征的肿瘤敏感度不高,在检测癌前病变和I期患者肿瘤成像方面效果并不理想。MRI虽较计算机体层成像有更高的对比度,在不同成像窗口下对良恶性鉴别、病变侵袭范围确定更有优势,但仍难以可靠地检测和区分PanIN^[17]。EUS具有高成像分辨率,对胰腺微小病变的检测敏感度更高,但在不使用造影剂的条件下,难以准确区分胰腺癌与其他局灶性病变^[18]。EUS引导下的细针穿刺活检技术,对于存在可疑病变和手术适应证不确定的患者具有更高的临床诊断价值,但其属于侵入性有创检查,存在出血、肿瘤播散等风险。基于EUS开发的对比增强谐波成像EUS、EUS弹性成像等新兴技术为胰腺癌早期筛查诊断提供了新的工具,但尚需开展更广泛的临床研究和技术推广工作。

据统计,13.5%~30%的普通人群患有胰腺囊性病变,其中以IPMN最为常见。《2024年京都IPMN循证指南》^[19]提出了IPMN可能恶变的相关影像学特征(≥ 3 cm的囊肿、壁结节增强、囊壁增厚、主胰管大小为5~10 mm、

主胰管口径突变伴远端腺体萎缩、淋巴结肿大和囊肿快速增长 >2.5 mm/年),作为IPMN相关高级别异型增生或癌变的预测指标^[20]。值得注意的是,IPMN中仅有小部分具有这一恶性转化的潜力,大部分IPMN稳定存在,而目前尚无法单靠影像特征判别病变良恶性趋势。尽管MRI对囊性病灶的识别具有一定优势,但由于分辨率限制和运动伪影干扰,其对早期可疑病变的可视化效果并不理想。因此,获得更多肿瘤来源的生物信息有助于辅助临床决策和提高患者获益水平。

肿瘤标志物在肿瘤的早期发现、疗效监测和预后评估等方面发挥重要作用。CA19-9是一种由唾液酸、岩藻糖、半乳糖和N-乙酰氨基葡萄糖组成的四糖,广泛存在于肿瘤细胞中。CA19-9的升高可以反映胰腺癌组织糖基化特异性改变,与肿瘤血源性转移、癌性改变和免疫抑制等有关,因而在临床诊断中广泛应用。但CA19-9对胰腺癌的特异性有限,5%~10%的胰腺癌患者为Lewis抗原阴性;且CA19-9水平会受到胰腺炎、胆汁淤积等疾病的影响,甚至在无恶性肿瘤或胰胆疾病的情况下也会升高^[21]。因此,探索具有更高特异度、敏感度的肿瘤标志物,或建立联合检测策略,对于疾病早期筛查诊断、复发监测和预后评估具有重要意义。

2 液体活检技术

液体活检是一种基于对肿瘤发生发展过程中细胞分子和遗传突变的认识,在体液循环中对CTC、ctDNA等生物标志物进行靶向检测的分析技术。对易获取的体液样本进行采集分析,能够有效规避传统组织活检存在的操作有创、可能漏检、难以反复采样等缺陷,以微创的方式实施动态监测,为早期诊断和个体精准化诊疗提供关键信息(表1),具有替代组织活检的巨大潜力。

2.1 CTC CTC是从原发肿瘤(或转移位点)被动脱落或主动侵袭进入血液循环中的肿瘤细胞,其能代表肿瘤发展过程中具有侵袭、转移等恶性生物学行为的肿瘤细胞亚群,并动态反映肿瘤内部的时空异质性^[28-29]。研究发现,CTC最重要的特征是上皮-间充质转化,经过转化后的原位肿瘤细胞侵袭转移能力增强,可进一步以CTC簇的形式进入血液循环,并表现出干细胞样特性^[30]。Zhu等^[22]通过结合肿瘤近端液体活检和惯性微流控活检,实现门静脉CTC富集,检出率较外周血大幅提高,联合门静脉CTC、外周血CTC和CA19-9用于诊断时,敏感度与特异度分别为80.8%和92.3%;在CA19-9阴性患者中,诊断的平均准确率从常规CA19-9检测的47.1%提升

表 1 不同液体活检技术对胰腺癌早期筛查诊断的临床应用效能

Table 1 Clinical performance of different assay techniques for early screening and diagnosis of pancreatic cancer

检验技术	方法	研究对象	诊断策略	敏感度 (%)	特异度 (%)	AUC	参考文献
CTC	惯性微流控 CTC 富集结合机器学习分析技术	良性胰腺疾病 13 例、胰腺癌 26 例 (I/II 期 13 例、III/IV 期 13 例)	联合门静脉 CTC、外周血 CTC 和 CA19-9	80.80	92.30	0.944	[22]
ctDNA	cfDNA 甲基化定量检测分析	对照组 95 例、慢性胰腺炎 8 例、胰腺癌 39 例 (I 期 8 例、II A 期 9 例、II B 期 20 例、III/IV 期 2 例)	cfDNA 双基因 (ADAMTS1、BNC1) 甲基化水平	97.4	91.6	0.95	[23]
	基于 NGS 技术对 ctDNA 中抑癌基因甲基化水平的检测分析	健康对照 20 例、胰腺良性疾病 39 例、胰腺癌 43 例 (I 期 11 例、II 期 18 例、III 期 10 例、IV 期 4 例)	联合 ctDNA 四基因 (RASSF1A、EYA2、p16、ppENK) 甲基化水平和 CA19-9	100	77.81	0.96	[24]
ct-miRNA	基于机器学习对 ct-miRNA 和外泌体 miRNA 的测序分析和定量检测	非疾病对照 124 例 (测序组 57 例、分析组 67 例)、I/II 期胰腺癌 135 例 (测序组 44 例、分析组 91 例)	联合 13-miRNA (5 种循环游离 miRNA 和 8 种循环外泌体 RNA) 与 CA19-9	93	—	0.99	[25]
EV	基于外泌体 lncRNA 全转录组测序和定量检测	对照组 70 例、胰腺癌 78 例 (I/II 期 59 例、III/IV 期 19 例)	4 种外泌体 lncRNA (LINC01268、INC02802、AC124854.1、L132657.1) 组合	72	89	0.847 6	[26]
	MACS 外泌体表面标志物检测分析技术	对照组 51 例、胰腺炎 21 例、胰腺癌 48 例	联合外泌体表面标志物 CD40、CD25 和 CA19-9	84.3	87.7	0.92	[27]

注:CTC,循环肿瘤细胞;ctDNA,循环肿瘤 DNA;ct-miRNA,循环肿瘤微小 RNA;EV,细胞外囊泡;cfDNA,细胞游离 DNA;NGS,下一代 DNA 测序;MACS,磁性细胞分选技术;lncRNA,长链非编码 RNA;CA19-9,糖类抗原 19-9;AUC,曲线下面积。

至 87.1%。多项 Meta 分析在早期和晚期胰腺癌患者中探索 CTC 检出对临床生存预后的影响,发现 CTC 阳性患者的总生存期和无进展生存期更短,且 CTC 水平能够在治疗过程中动态反映生存预后^[31-32]。Javed 等^[33]选取胰腺癌术后 12 个月内无复发的患者,在术后 9~15 个月连续进行 CTC 检测,并定义了上皮 CTC 和移行 CTC (transitional CTC, trCTC) 两种细胞亚群。通过对共表达间充质和上皮标志物的 trCTC 进行检测分析,发现 trCTC 阳性与较高的术后复发率和晚期复发风险相关, trCTC 阳性患者和阴性患者的人月复发率分别为 10.3% 和 3.1%,中位复发时间分别为 3.9 个月和 27.1 个月。该结果提示,处于上皮-间充质转化中间状态的 CTC 亚群——trCTC,可能在胰腺癌术后复发中发挥重要作用。上述研究均表明,CTC 对胰腺癌的早期筛查诊断与预后评估具有重要意义,具备一定临床转化应用前景。

除 CTC 外,其他针对肿瘤相关细胞的检测亦受到关注。近期,Götze 等^[34]基于对转移性胰腺癌患者血样中肿瘤基质相关生物标志物的检测分析,发现循环肿瘤相关成纤维细胞和透明质酸水平升高与中位总生存期显著缩短相关。Cheng 等^[35]回顾性检测晚期胰腺癌患者血液样本,证实 ctDNA Kras^{G12V} 突变状态与循环调节性 T 细胞水平相关,且二者均与患者预后总生存期缩短显著

相关。然而,循环肿瘤相关成纤维细胞、调节性 T 细胞等肿瘤相关细胞能否应用于胰腺癌早期诊断和跟踪管理,仍需在早期患者队列中进一步验证。

2.2 ctDNA 人体体液环境中游离的双链 DNA 片段称为细胞游离 DNA (cell-free DNA, cfDNA),其主要来源于细胞凋亡,浓度水平受 DNA 释放与清除过程之间平衡的影响。受肿瘤恶性增殖影响,肿瘤患者体内 cfDNA 的浓度明显升高。由于 cfDNA 本身缺乏特异性,通过识别肿瘤高频突变序列和表观修饰特征,能够发现藏匿于 cfDNA 中肿瘤细胞衍生的 ctDNA。ctDNA 片段通常较 cfDNA 更短,其浓度水平与疾病进展、肿瘤负荷等多因素相关^[36-37]。通过核酸测序和体外扩增技术检测分析 ctDNA,有望成为肿瘤早期筛查和临床诊断的新路径。

ctDNA 检测中最常见的是体细胞基因突变。如前所述,KRAS 突变在胰腺肿瘤中广泛存在,超过 95% 的突变集中于 G12D、G12V、G12R、Q61H 等位点,使其成为胰腺癌 ctDNA 检测分析的核心靶点。Theparee 等^[38]对 81 例术前胰腺癌患者进行 ctDNA 检测,其中 25 例患者 (30.9%) 检出 KRAS 和/或 TP53 突变,这些患者肿瘤多为低分化状态,且中位生存期较未检出者更短 (10.5 个月 vs 18 个月, $P=0.019$),预后更差。Sellahewa 等^[39]使用液滴数字聚合酶链反应提取分析了 81 例胰腺癌患者和

30例良性胰腺疾病患者的血浆 ctDNA,其中63%的胰腺癌患者 ctDNA 和76%的肿瘤原发灶中检测到 KRAS^{G12/13} 突变。尽管总体敏感度不高,但该研究中 ctDNA 特异度达到了100%,证实 ctDNA 水平与肿瘤大小、分期具有相关性,高水平 ctDNA 提示患者肿瘤处于晚期、临床预后更差。一项纳入15项前瞻性研究的 Meta 分析,针对胰腺癌患者术前、术后携带 KRAS 突变的 ctDNA 在患者早期复发和预后预测方面的分析结果证实,可切除胰腺癌围手术期 ctDNA KRAS 突变是早期复发和不良预后的重要标志物^[40]。以上研究均反映 ctDNA 携带的遗传突变信息能够较好地反映肿瘤恶性程度和进展状态,与患者生存预后密切相关。

DNA 甲基化在肿瘤发生和发展中发挥重要作用,且在肿瘤早期即已多见。因此,表观遗传修饰是早期检测癌症的有力靶标。有研究者采用甲基化特异性聚合酶链反应结合甲基化磁珠技术,在胰腺癌早期肿瘤组织中确定了 ADAMTS1 和 BNC1 两种高度敏感的生物标志物,将 ctDNA 中 ADAMTS1 和 BNC1 基因 DNA 甲基化作为检测策略应用于胰腺癌早期诊断,双基因组诊断的受试者操作特征曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.95(95% 置信区间:0.90~0.98),敏感度为97.4%,特异度为91.6%,而在相同队列中单独使用 CA19-9 诊断的 AUC 仅为0.571。但诊断策略在区分慢性胰腺炎和胰腺癌患者方面未表现出明显优势^[23,41]。Xin 等^[24]则采用下一代 DNA 测序(next-generation sequencing, NGS)技术对胰腺癌患者 ctDNA 中 NPTX2、RASSF1A、EYA2、p16 和 ppENK 共5个候选抑癌基因甲基化水平进行检测,发现 ctDNA RASSF1A、EYA2、p16 和 ppENK 4种抑癌基因与 CA19-9 联合诊断时,敏感度达100%,特异度达77.8%;EYA2、p16、ppENK 3种基因与 CA19-9 联合用于胰腺良性疾病和胰腺癌的鉴别诊断时,准确性得到有效提高。

2.3 ct-miRNA 微小 RNA(microRNA, miRNA)是一组能够在转录后或翻译时调节基因表达的小分子非编码 RNA,参与细胞增殖、分化、代谢和 DNA 损伤修复等过程,在维持人体生理功能稳态中发挥重要作用^[42]。既往研究表明,miRNA 通过沉默肿瘤相关原癌基因/抑癌基因参与肿瘤发生和恶性进展的细胞分子过程,并在肿瘤患者中表现为 miRNA 表达失调。miRNA 通常通过囊泡或与蛋白质、脂蛋白等结合分泌,具有良好的生化稳定性,可以采用逆转录定量聚合酶链反应、原位杂交、NGS 和 miRNA 微阵列等多种方法定量检测血样 miRNA 水平,因而被视为潜在的肿瘤生物标志物^[43]。

Nakamura 等^[25]提取早期胰腺癌患者和健康对照的血浆游离 miRNA 及外泌体 miRNA,并进行 miRNA 测序和实时定量 PCR 验证,筛选出由13种 miRNA 构成的组合诊断策略,其在早期胰腺癌诊断中的 AUC 达0.93,敏感度和特异度分别达到80%和91%,这一转录组特征不仅能与 CA19-9 结合显著提升诊断效能,还能明显提高对 CA19-9 阴性患者的检出率。Treekitkarnmongkol 等^[44]开发的 3-miRNA 组合(let-7i-5p、miR-130a-3p 和 miR-221-3p)在早期诊断中展现出一定优势,且在急性胰腺炎、慢性胰腺炎和黄疸等疾病人群中表现出良好的稳健性;该组合还能够弥补 ctDNA 检出率低、假阴性率高的不足,并在影像学亚型疾病分层中提供辅助信息。另外,在对患者确诊前血液样本的检测分析中发现,3-miRNA 组合诊断的 AUC 随确诊时间临近而逐渐升高(确诊前6~12个月为0.78,确诊前0~3个月升至0.92),支持 3-miRNA 作为早期特征性生物标志物组合为胰腺癌早期诊断提供重要信息。Buchholz 等^[45]在一项多中心前瞻性队列研究中对146例胰腺癌患者术后血清样本进行检测分析,开发了一种包含7种基因标记特征(CLDN3、PLAC8、18S rRNA、CFL1、miR-320a、miR-375 和 CA19-9)的多分析物生物标志物面板,用于肿瘤复发随访监测,其诊断敏感度达98%、特异度为84%,该面板能够在临床或影像学诊断数月之前提示肿瘤复发,表明 ct-miRNA 及转录组特征在胰腺癌病程长期管理中具有重要应用价值。

2.4 EV 细胞分泌的 EV 携带有 DNA、RNA、脂质和代谢物等多种生物活性物质,是介导细胞间通讯的重要载体。外泌体是 EV 中的一种,其携带的核酸、信号分子等物质能够对靶细胞进行重编程,参与免疫反应、代谢性疾病和中枢神经系统疾病等病理生理过程^[46]。在肿瘤微环境中,外泌体也是调控细胞间相互作用以及微环境重塑的重要介质。越来越多的研究表明,外泌体在肿瘤早期诊断和治疗监测中具有重要潜力^[47]。

国内一项多阶段、多中心研究对8种癌症共818例患者血浆外泌体的转录组特征进行分析,构建了12个基因相应转录组特征的多癌/单癌诊断模型,在多癌种诊断分类、单癌种诊断中均表现出较好稳健性,其中胰腺癌的 AUC 达0.977^[48]。另一项多中心研究从胰腺癌、慢性胰腺炎、其他胰腺肿瘤患者和健康人群的血浆中提取外泌体并进行对比分析,筛选出6种有显著差异性的循环外泌体 miRNA(miR-130a-3p、miR-1228、miR-21-5p、miR-223-3p、miR-7975 和 miR-8069),组合诊断 AUC 为

0.929,与CA19-9联合用于诊断时AUC进一步提升至0.947^[49]。He等^[26]使用全转录组测序分析技术检测分析了胰腺癌患者血浆来源的外泌体长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)谱系,鉴定出4种有显著差异表达的lncRNA,其联合诊断的敏感度为0.72,特异度为0.89,AUC为0.847 6。David等^[27]通过多重流式细胞术对胰腺癌患者和非胰腺癌消化系统疾病患者、健康人群的血浆外泌体进行检测分析,在对37种外泌体表面蛋白进行筛选后,发现将外泌体表面标志物CD40、CD25作为靶标并将二者结合用于区分胰腺癌与临床对照时,AUC为0.827;进一步联合CA19-9后,AUC可提高至0.92。

2.5 其他液体活检技术 除血液外,胰液、尿液等体液因与胰腺组织直接接触或取样便利,成为血液液体活检的重要补充。通过检测EUS引导下细针穿刺活检获取的胰液,其内含的肿瘤相关分子有助于早期预警肿瘤的发生进展,Engels等^[50]开展的一项前瞻性多中心研究在胰液中鉴定出3种DNA甲基化标志物组合,可用于诊断胰腺癌,联合血清CA19-9展现出较高诊断价值(AUC=0.95,95%置信区间:0.92~0.98),并且对于早期患者也具有高敏感度。尿液相对于其他体液更易于获取,有望成为普通人群肿瘤无创筛查的便利工具。Baba等^[51]通过检测尿液EV miRNA并进行测序分析,利用机器学习开发了一种胰腺癌诊断模型,其在训练集和测试集中的AUC分别为0.972和0.963,敏感度分别为93.9%和77.8%,特异度分别为91.7%和95.7%;该方法对早期胰腺癌具有更高诊断敏感度(分别为97.0%和77.8%),显著优于CA19-9(37.5%)。然而,Ito等^[52]在研究血浆和尿液中ctDNA甲基化谱能否作为胰腺癌检测的潜在生物标志物时,发现尿液ctDNA在PDAC患者和非癌症患者中并未显示出显著的甲基化差异,该研究可能存在样本量较少的局限性,未来仍需开展更大规模队列研究验证。

2.6 液体活检技术的应用瓶颈 尽管多组学技术的应用进展深化了对胰腺癌生物学特征的理解,但从癌前病变向早期癌变演变的具体分子轨迹及肿瘤异质性尚不明确。目前多数认识源于动物模型,一定程度上制约了液体活检在早期诊断中的精准应用。

当前CTC检测技术主要依赖物理特性(如密度梯度离心法)、表面抗体特征(如CellSearch平台)或复合技术(如ScreenCell膜过滤法、Nano Velcro Chip)进行富集。而基于物理特性的方法易导致CTC丢失或损伤,特异度有限,早期检出率仅为24%~40%。CellSearch平台作为首个美国食品药品监督管理局批准的CTC检测方法,通

过EpCAM⁺/panCK⁺/CD45⁻标志物分离CTC,仍会丢失上皮-间充质转化表型(如Vimentin⁺)的肿瘤细胞,其在不同阶段PDAC中的检出率为7%~48%。尽管采用负向富集去白细胞策略和新型微流控技术有助于提高检出敏感度,但其标准化与重复性仍是临床推广的关键障碍^[53-54]。

ctDNA因在胰腺癌早期释放至外周循环的含量低、半衰期短,其检出率在既往研究中存在显著差异,且部分突变或表观遗传改变缺乏肿瘤特异性,限制了其单独用于早期筛查。当前,在NGS、液滴数字聚合酶链反应和靶向甲基化测序等技术的支持下,ctDNA检测能够更精准地捕获胰腺癌早期分子特征,但检测成本、体系标准化及临床规模验证仍是转化过程中面临的主要问题。

ct-miRNA因与蛋白结合或存在于外泌体中而稳定性较高,检出率优于ctDNA,并能动态反映组织基因表达特征与肿瘤负荷。基于NGS和机器学习构建的多miRNA组合模型显示出较好的诊断潜力,但仍需在前瞻性队列中进一步验证其临床效应与经济收益。

作为新兴肿瘤标志物,以外泌体为代表的EV在早期阶段丰度低,且其分离方法、标志物选择及分析流程尚未统一,制约了其临床转化进程。

总体而言,液体活检技术仍处于快速发展阶段,当前瓶颈不仅包括技术本身的敏感度与特异度,更涉及检测流程标准化、成本控制、大样本前瞻性验证以及临床指南整合等转化环节。未来通过多模态标志物联合分析,并开展多中心、大样本临床研究,有望逐步推动液体活检在胰腺癌早期筛查中的实际应用。

3 小结与展望

胰腺癌早期诊断困难是导致其预后极差的主要原因,而传统手术及放化疗效果有限,因此建立高效的早期筛查体系是改善患者预后的关键突破口。液体活检技术凭借其微创、动态监测等优势,能通过多组学技术捕捉肿瘤早期关键特征并解析肿瘤异质性,有望实现个体化评估肿瘤恶性程度、治疗响应及复发风险,为克服传统影像学与有创活检的局限性提供了新路径。尽管当前液体活检仍面临CTC富集效率低、ctDNA检测敏感度不足以及外泌体分离标准化欠缺等技术瓶颈,但其在早期筛查诊断等方面的潜在价值已得到充分验证。未来需结合大规模临床队列验证、多组学分析以及数据分析模型开发,构建高敏感度、高特异度的联合早期筛查诊断与评估预测平台,从而推动胰腺癌“筛查-诊断-治疗”精准化体系的建立与完善。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 陈俊宇负责设计论文框架,起草论文;赵攀、李霄负责论文修改;岳树强、刘正才负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] FELISMINO TC, RODRIGUES D, BRITO A, et al. Evolving survival patterns in pancreatic adenocarcinoma: A 23-year retrospective observational analysis[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2025, 16(3): 1280-1286. DOI: 10.21037/jgo-2024-942.
- [2] YI LX, FANG HL, LI JY, et al. Incidence and mortality of pancreatic cancer in the world and China in 2022[J]. *Acad J Nav Med Univ*, 2024, 45(12): 1470-1477. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240630. 易丽夏, 方涵露, 李婧怡, 等. 2022年全球和中国胰腺癌发病及死亡分析[J]. *海军军医大学学报*, 2024, 45(12): 1470-1477. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240630.
- [3] STOOP TF, JAVED AA, OBA A, et al. Pancreatic cancer[J]. *Lancet*, 2025, 405(10485): 1182-1202. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)00261-2.
- [4] LIU WK, TANG BJ, WANG F, et al. Predicting early recurrence for resected pancreatic ductal adenocarcinoma: A multicenter retrospective study in China[J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(6): 3055-3069.
- [5] BLACKFORD AL, CANTO MI, DBOUK M, et al. Pancreatic cancer surveillance and survival of high-risk individuals[J]. *JAMA Oncol*, 2024, 10(8): 1087-1096. DOI: 10.1001/jamaoncol.2024.1930.
- [6] ZHANG TP, YE LY, WANG YY. Development and practice of precise treatment of pancreatic cancer[J]. *Chin J Dig Surg*, 2025, 24(5): 567-573. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20250411-00147. 张太平, 叶力源, 王苑阳. 胰腺癌精准治疗的发展与实践[J]. *中华消化外科杂志*, 2025, 24(5): 567-573. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20250411-00147.
- [7] ZHENG BL, PENG J, MENG Y. Effect of KRAS gene mutation on clinical prognosis of resectable pancreatic cancer[J/OL]. *Chin J Hepatic Surg (Electronic Edition)*, 2025, 14(3): 456-462. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2025.03.019. 郑秉礼, 彭洁, 孟堉. KRAS基因突变对可切除胰腺癌临床预后的影响[J/OL]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2025, 14(3): 456-462. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2025.03.019.
- [8] LILLY AC, ASTSATUROV I, GOLEMIS EA. Intrapancreatic fat, pancreatitis, and pancreatic cancer[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2023, 80(8): 206. DOI: 10.1007/s00018-023-04855-z.
- [9] PIAN LL, SONG MH, WANG TF, et al. Identification and analysis of pancreatic intraepithelial neoplasia: Opportunities and challenges[J]. *Front Endocrinol*, 2025, 15: 1401829. DOI: 10.3389/fendo.2024.1401829.
- [10] GARDNER TB, PARK WG, ALLEN PJ. Diagnosis and management of pancreatic cysts[J]. *Gastroenterology*, 2024, 167(3): 454-468. DOI: 10.1053/j.gastro.2024.02.041.
- [11] BOJANAPU S, KASI A. Pancreatic mucinous cystadenoma (archived)[M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.
- [12] YACHIDA S, JONES S, BOZIC I, et al. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer[J]. *Nature*, 2010, 467(7319): 1114-1117. DOI: 10.1038/nature09515.
- [13] YAMAO K, TSURUSAKI M, TAKASHIMA K, et al. Analysis of progression time in pancreatic cancer including carcinoma in situ based on magnetic resonance cholangiopancreatography findings[J]. *Diagnostics*, 2021, 11(10): 1858. DOI: 10.3390/diagnostics11101858.
- [14] SAGAMI R, YAMAO K, NAKAHODO J, et al. Pre-operative imaging and pathological diagnosis of localized high-grade pancreatic intraepithelial neoplasia without invasive carcinoma[J]. *Cancers*, 2021, 13(5): 945. DOI: 10.3390/cancers13050945.
- [15] HELLER M, MANN DA, KATONA BW. Current approaches of pancreatic cancer surveillance in high-risk individuals[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2025, 56(1): 61. DOI: 10.1007/s12029-025-01184-1.
- [16] Pancreatic Disease Collaborative Group, Chinese Society of Digestive Endoscopy. Chinese consensus on the early screening and surveillance for pancreatic cancer in high-risk individuals (2021, Nanjing)[J]. *J Clin Hepatol*, 2022, 38(5): 1016-1022. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.05.008. 中华医学会消化内镜学分会胰腺疾病协作组. 中国胰腺癌高危人群早期筛查和监测共识意见(2021, 南京)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(5): 1016-1022. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.05.008.
- [17] ZHAO J, WANG JH, GU YL, et al. Diagnostic methods for pancreatic cancer and their clinical applications (Review)[J]. *Oncol Lett*, 2025, 30(1): 370. DOI: 10.3892/ol.2025.15116.
- [18] PAWELEC N, DURKO Ł, MALECKA-WOJCIESKO E. Changes connected to early chronic pancreatitis and early pancreatic cancer in endoscopic ultrasonography (EUS): Clinical implications[J]. *Cancers*, 2025, 17(11): 1891. DOI: 10.3390/cancers17111891.
- [19] OHTSUKA T, FERNANDEZ-DEL CASTILLO C, FURUKAWA T, et al. International evidence-based Kyoto guidelines for the management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas[J]. *Pancreatology*, 2024, 24(2): 255-270. DOI: 10.1016/j.pan.2023.12.009.
- [20] JUNG P, KIM S, HYUN C, et al. Imaging-based surveillance in patients with initially detected pancreatic cystic lesions[J]. *Eur J Radiol*, 2025, 187: 112102. DOI: 10.1016/j.ejrad.2025.112102.
- [21] PIENKOWSKI T, WAWRZAK-PIENKOWSKA K, TANKIEWICZ-KWEDLO A, et al. Leveraging glycosylation for early detection and therapeutic target discovery in pancreatic cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1): 227. DOI: 10.1038/s41419-025-07517-z.
- [22] ZHU ZX, ZHANG YX, ZHANG WJ, et al. High-throughput enrichment of portal venous circulating tumor cells for highly sensitive diagnosis of CA19-9-negative pancreatic cancer patients using inertial microfluidics[J]. *Biosens Bioelectron*, 2024, 259: 116411. DOI: 10.1016/j.bios.2024.116411.
- [23] EISSA MAL, LERNER L, ABDELFAH E, et al. Promoter methylation of ADAMTS1 and BNC1 as potential biomarkers for early detection of pancreatic cancer in blood[J]. *Clin Epigenetics*, 2019, 11(1): 59. DOI: 10.1186/s13148-019-0650-0.
- [24] XIN WP, TU SJ, YI SQ, et al. Clinical significance of tumor suppressor genes methylation in circulating tumor DNA of patients with pancreatic cancer[J]. *Gene*, 2024, 897: 148078. DOI: 10.1016/j.gene.2023.148078.
- [25] NAKAMURA K, ZHU ZX, ROY S, et al. An exosome-based transcriptomic signature for noninvasive, early detection of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: A multicenter cohort study[J]. *Gastroenterology*, 2022, 163(5): 1252-1266. e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.06.090.
- [26] HE XM, CHEN LT, DI Y, et al. Plasma-derived exosomal long non-coding RNAs of pancreatic cancer patients as novel blood-based biomarkers of disease[J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 961. DOI: 10.1186/s12885-024-12755-z.
- [27] DAVID P, KOUHESTANI D, HANSEN FJ, et al. Exosomal CD40, CD25, and serum CA19-9 as combinatory novel liquid biopsy biomarker for the diagnosis and prognosis of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(4): 1500. DOI: 10.3390/ijms26041500.
- [28] RING A, NGUYEN-STRÄULI BD, WICKI A, et al. Biology, vulnerabilities and clinical applications of circulating tumour cells[J]. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23(2): 95-111. DOI: 10.1038/s41568-022-00536-4.
- [29] SUN YF, ZHOU J, FAN J, et al. Single-cell RNA sequencing reveals spatial heterogeneity and immune evasion of circulating tumor cells[J]. *Cancer Biol Med*, 2021, 18(4): 934-936. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2021.0466.
- [30] YASUI K, SAITO T, UEDA S, et al. Sequential changes in circulating tumor cells in the peripheral blood of pancreatic cancer patients

- with preoperative chemotherapy using a new immunocytology-based, light microscopic CTC detection platform[J]. *Diagnostics*, 2025, 15(6): 752. DOI: 10.3390/diagnostics15060752.
- [31] WANG Y, YU XJ, HARTMANN D, et al. Circulating tumor cells in peripheral blood of pancreatic cancer patients and their prognostic role: A systematic review and meta-analysis[J]. *HPB*, 2020, 22(5): 660-669. DOI: 10.1016/j.hpb.2019.11.003.
- [32] ZHANG ZH, BAO YW, ZHAO YJ, et al. Circulating tumor cells as potential prognostic biomarkers for early-stage pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. *World J Clin Oncol*, 2023, 14(11): 504-517. DOI: 10.5306/wjco.v14.i11.504.
- [33] JAVED AA, DING D, HASANAIN A, et al. Persistent circulating tumor cells at 1 year after oncologic resection predict late recurrence in pancreatic cancer[J]. *Ann Surg*, 2023, 277(6): 859-865. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005708.
- [34] GÖTZE J, MEIßNER K, PEREIRA-VEIGA T, et al. Identification and characterization of tumor and stromal derived liquid biopsy analytes in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2025, 44(1): 14. DOI: 10.1186/s13046-024-03262-x.
- [35] CHENG H, LUO GP, JIN KZ, et al. Kras mutation correlating with circulating regulatory T cells predicts the prognosis of advanced pancreatic cancer patients[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(6): 2153-2159. DOI: 10.1002/cam4.2895.
- [36] MA LW, GUO HL, ZHAO YX, et al. Liquid biopsy in cancer current: Status, challenges and future prospects[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 336. DOI: 10.1038/s41392-024-02021-w.
- [37] HAO MD, YANG YZ, WANG MD, et al. Application strategy of circulating tumor DNA in entire process of precision medicine for hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Dig Surg*, 2025, 24(1): 86-92. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20241224-00578.
- 赫明达, 杨钰泽, 王明达, 等. 循环肿瘤DNA在肝细胞癌精准医疗全程中的应用策略[J]. *中华消化外科杂志*, 2025, 24(1): 86-92. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20241224-00578.
- [38] THEPAREE T, AKROUSH M, SABATINI LM, et al. Cell free DNA in patients with pancreatic adenocarcinoma: Clinicopathologic correlations[J]. *Sci Rep*, 2024, 14: 15744. DOI: 10.1038/s41598-024-65562-8.
- [39] SELLAHEWA R, MOGHADDAM SM, LUNDY J, et al. Circulating tumor DNA is an accurate diagnostic tool and strong prognostic marker in pancreatic cancer[J]. *Pancreas*, 2023, 52(3): e188-e195. DOI: 10.1097/MPA.0000000000002239.
- [40] ALQAHTANI A, ALLOGHBI A, COFFIN P, et al. Prognostic utility of preoperative and postoperative KRAS-mutated circulating tumor DNA (ctDNA) in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis[J]. *Surg Oncol*, 2023, 51: 102007. DOI: 10.1016/j.suronc.2023.102007.
- [41] YI JM, GUZZETTA AA, BAILEY VJ, et al. Novel methylation biomarker panel for the early detection of pancreatic cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(23): 6544-6555. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3224.
- [42] KATHURIA-PRAKASH N, DAVE P, GARCIA L, et al. microRNAs in genitourinary malignancies: An exciting frontier of cancer diagnostics and therapeutics[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(17): 9499. DOI: 10.3390/ijms25179499.
- [43] BESTARI MB, JOEWONO IR, SYAM AF. A quest for survival: A review of the early biomarkers of pancreatic cancer and the most effective approaches at present[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(3): 364. DOI: 10.3390/biom14030364.
- [44] TREEKITKARNMONGKOL W, DAI JL, LIU SY, et al. Blood-based microRNA biomarker signature of early-stage pancreatic ductal adenocarcinoma with lead-time trajectory in prediagnostic samples[J]. *Gastro Hep Adv*, 2024, 3(8): 1098-1115. DOI: 10.1016/j.gas-tha.2024.08.002.
- [45] BUCHHOLZ M, LAUSSER L, SCHENK M, et al. Combined analysis of a serum mRNA/miRNA marker signature and CA 19-9 for timely and accurate diagnosis of recurrence after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma: A prospective multicenter cohort study[J]. *United European Gastroenterol J*, 2025, 13(3): 353-363. DOI: 10.1002/ueg2.12676.
- [46] KALLURI R, LEBLEU VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. *Science*, 2020, 367(6478): eaau6977. DOI: 10.1126/science.aau6977.
- [47] TONG XY, TAN K, BAI LL, et al. Application of exosomes in diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Chin J Hepatic Surg(Electronic Edition)*, 2024, 13(3): 384-388. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2024.03.021.
- 仝心语, 谭凯, 白亮亮, 等. 外泌体在肝细胞癌诊疗中的应用[J/OL]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2024, 13(3): 384-388. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2024.03.021.
- [48] WANG FB, WANG CB, CHEN SH, et al. Identification of blood-derived exosomal tumor RNA signatures as noninvasive diagnostic biomarkers for multi-cancer: A multi-phase, multi-center study[J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 60. DOI: 10.1186/s12943-025-02271-4.
- [49] YANG G, QIU JD, XU JW, et al. Using a microRNA panel of circulating exosomes for diagnosis of pancreatic cancer: Multicentre case-control study[J]. *Br J Surg*, 2023, 110(8): 908-912. DOI: 10.1093/bjs/znac375.
- [50] ENGELS MML, BERGER CK, MAHONEY DW, et al. Multimodal pancreatic cancer detection using methylated DNA biomarkers in pancreatic juice and plasma CA 19-9: A prospective multicenter study[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2025, 23(5): 766-775. DOI: 10.1016/j.cgh.2024.07.048.
- [51] BABA S, KAWASAKI T, HIRANO S, et al. A noninvasive urinary microRNA-based assay for the detection of pancreatic cancer from early to late stages: A case control study[J]. *EClinicalMedicine*, 2024, 78: 102936. DOI: 10.1016/j.eclinm.2024.102936.
- [52] ITO T, IWASAWA T, SAKURABA S, et al. Plasma and urine circulating tumor DNA methylation profiles for non-invasive pancreatic ductal adenocarcinoma detection: Significant findings in plasma only[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(11): 4972. DOI: 10.3390/ijms26114972.
- [53] YEO D, BASTIAN A, STRAUSS H, et al. Exploring the clinical utility of pancreatic cancer circulating tumor cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1671. DOI: 10.3390/ijms23031671.
- [54] VELPULA T, BUDDOLLA V. Enhancing detection and monitoring of circulating tumor cells: Integrative approaches in liquid biopsy advances[J]. *J Liq Biopsy*, 2025, 8: 100297. DOI: 10.1016/j.jlb.2025.100297.

收稿日期: 2025-09-22; 录用日期: 2025-12-10

本文编辑: 王亚南

引证本文: CHEN JY, ZHAO P, LI X, et al. Application of liquid biopsy in early screening and diagnosis of pancreatic cancer [J]. *J Clin Hepatol*, 2026, 42(6): 1481-1488.

陈俊宇, 赵攀, 李霄, 等. 液体活检在胰腺癌早期筛查诊断中的应用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2026, 42(6): 1481-1488.