

# 胃液和胃洗液生物标志物在胃癌检测中的可行性研究进展

付 玮 宁 静 综述 丁士刚\* 审校

(北京大学第三医院消化科, 北京 100191)

文献标识: A 文章编号: 1009-6604(2025)02-0103-06

doi: 10.3969/j.issn.1009-6604.2025.02.008

胃癌是全球癌症相关死亡的主要原因之一,在全球癌症排名中,胃癌发病率排第 5 位,死亡率排第 4 位<sup>[1]</sup>。我国胃癌的发病率和死亡率均居恶性肿瘤第 3 位,严重危害国人健康<sup>[2]</sup>。胃癌 5 年生存率仅 25%~30%,但对于及时接受治疗的早期胃癌患者,其术后 5 年生存率可以显著提高至 95% 以上,因此早期发现及治疗是胃癌防治的重要措施<sup>[3]</sup>。胃镜是胃癌筛查的重要手段,胃镜下表现及活检病理是目前诊断胃癌的主要措施。然而内镜判读准确度不足、活检样本代表性不足等因素可能影响胃癌筛查效率<sup>[4]</sup>。因此,多维度评估胃癌的发生变得尤为迫切。胃癌的“液体活检”技术是近年来诊断领域的一大亮点。胃液是由胃黏膜层产生的强酸性液体,具有器官特异性,其中含有多多种胃癌组织释放的肿瘤相关成分,是胃癌“液体活检”的重要样本。胃洗液是通过胃管或胃镜下应用生理盐水冲洗胃黏膜后获得的液体样本,酸性明显低于胃液,可用于检出胃液中易被破坏的 DNA 等物质,也是胃癌“液体活检”的重要检测物。本文旨在对胃液和胃洗液中胃癌标志物检测的诊断试验进行临床效能评估与文献总结。

## 1 RNA

RNA 分为编码性 RNA 和非编码性 RNA 2 种类型。编码性 RNA 主要用于翻译蛋白质,且在胃液环境中的稳定性较差,因此,目前尚无将其作为胃癌生

物标志物的研究报道。非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 构成人类基因组转录产物的大部分,占比超过 98%<sup>[5]</sup>。ncRNA 虽不参与蛋白质编码,但能够在 RNA 水平行使多种生物学功能。根据核苷酸长度,ncRNA 可分为短 ncRNA,包括微小 RNA (microRNA, miRNA)、Piwi 蛋白相互作用 RNA (PIWI-interacting RNAs, piRNA) 等,以及长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA)<sup>[6]</sup>。ncRNA 稳定性强,能够与蛋白质相结合,或被包裹在细胞外囊泡中,可以在胃液的强酸性环境中存在且可被检测,是胃液液体活检的重要样本之一。

### 1.1 miRNA

miRNA 长度为 21~25 个核苷酸,在酸性条件下稳定性强,是潜在的胃液肿瘤标记物。Cui 等<sup>[7]</sup>通过胃镜收集经活检病理诊断的 42 例胃癌及 99 例非胃癌患者的胃液样本,提取并通过实时荧光定量 PCR (quantitative real-time PCR, qRT-PCR) 检测胃液中多种 miRNA。与非胃癌患者相比,胃癌患者胃液中 miR-21、miR-106a 水平均显著降低,其中 miR-21 诊断胃癌的 ROC 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.969 (95% CI: 0.940~0.998),敏感性为 85.7%,特异性为 97.8%。Shao 等<sup>[8]</sup>通过胃镜获取活检病理诊断的 62 例胃癌及 142 例非胃癌患者的胃液样本,miR-133a 在胃癌患者胃液中下降,诊断胃癌的 AUC 为 0.907 (95% CI: 0.857~0.957),敏感性为 85.9%,特异性为 84.8%。Yu 等<sup>[9]</sup>收集经

\* 通讯作者, E-mail: dingshigang222@163.com

活检病理诊断的 42 例胃癌及 99 例非胃癌患者的胃液样本,检测其中 miR-129-1-3p、miR-129-2-3p 水平,结果显示二者均在胃癌患者胃液中水平下降,但二者对于胃癌诊断的 AUC 均较低,miR-129-1-3p 敏感性 45.20%,特异性 83.80%,AUC 为 0.639(95% CI: 0.536 ~ 0.742),miR-129-2-3p 敏感性 42.90%,特异性 85.90%,AUC 为 0.651(95% CI: 0.550 ~ 0.753),对预测胃癌发生的能力不佳。

外泌体是由细胞分泌的一种细胞外囊泡,能够携带 DNA、RNA、蛋白质等生物分子,在肿瘤侵袭、转移等过程中发挥作用。血液、尿液等体液来源的外泌体在多种实体肿瘤的诊断展现出显著优势<sup>[10]</sup>。胃液中的外泌体也可稳定存在,可通过超速离心等方法将其分离,并通过纳米粒子跟踪分析、透射电子显微镜以及 Western blot 检测外泌体标记蛋白的方法验证,进而对外泌体所携带的成分进行分析<sup>[11,12]</sup>。Skryabin 等<sup>[13]</sup>在胃镜下获取活检病理诊断的 7 例胃癌及 6 例非胃癌患者胃液,分离外泌体并利用 qRT-PCR 检测 miRNA 水平,结果显示在胃癌患者胃液外泌体中,miR-135b-3p 和 miR-199a-3p 水平显著增加,分别增加 4.29、3.97 倍( $P < 0.05$ ),miR-451a 水平减少 3.78 倍( $P < 0.05$ ),提示其在胃癌发生过程中发挥作用,但对胃癌发生的预测仍需更多研究探索。

### 1.2 piRNA

piRNA 是一类长度为 26 ~ 31 个核苷酸的非编码 RNA,在生殖细胞中特异性高表达,因能特异性地与动物细胞中 Piwi 蛋白结合而得名。piRNA 能够参与胃癌的发生<sup>[14]</sup>。Zhou 等<sup>[15]</sup>通过胃镜收集 66 例胃癌和 66 例非胃癌患者的胃液,piR-1245 在胃癌患者胃液中明显升高,对胃癌诊断 AUC 为 0.907(95% CI: 0.857 ~ 0.957),敏感性为 90.9%,特异性为 74.2%,相较于胃液中传统肿瘤标记物 CEA(AUC 为 0.642,95% CI: 0.544 ~ 0.741)、CA724(AUC 为 0.673,95% CI: 0.578 ~ 0.766)具有更高的诊断效能,在胃癌诊断评估中具有重要价值。

### 1.3 lncRNA

lncRNA 是长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA,在胃癌发生发展过程中参与多个信号通路的转导,发挥重要作用<sup>[16]</sup>。胃液中多种 lncRNA 能够稳定存在,并能通过 qRT-PCR 进行检测。在胃癌发

生过程中胃液中多个 lncRNA 表达水平发生变化,有作为生物标志物的潜能。Shao 等<sup>[17,18]</sup>检测病理诊断的 39 例胃癌和 91 例非胃癌患者胃液中 lncRNA AA174084、lncRNA 线粒体 RNA 加工核酸内切酶 RNA 组分(RNA component of mitochondrial RNA processing endoribonuclease, RMRP)的水平,结果显示 lncRNA AA174084 在胃癌患者胃液中水平明显高于非胃癌患者,对胃癌诊断的 AUC 为 0.848(95% CI: 0.776 ~ 0.921),拥有较高的特异性(93%),但敏感性较低(46%)。与之相似,lncRNA RMRP 在胃癌患者胃液中水平显著高于非胃癌患者,对胃癌诊断的 AUC 为 0.699(95% CI: 0.593 ~ 0.805),敏感性 56.4%,特异性 75.4%。值得注意的是,胃液中 lncRNA AA174084 对于胃癌的诊断效能优于其在胃癌组织中的诊断效能(AUC = 0.676,95% CI: 0.612 ~ 0.740),胃癌与非胃癌患者血浆中 lncRNA AA174084 水平无显著差异。同样,lncRNA RMRP 在胃液中对胃癌的诊断效能也优于其在血浆中的诊断效能(AUC 为 0.639,95% CI: 0.555 ~ 0.723)。这些结果提示胃液样本作为胃癌液体活检的潜力及重要性,为胃癌的诊断提供新的潜在生物标志物。Yang 等<sup>[19]</sup>检测病理诊断 39 例胃癌和 91 例非胃癌患者胃液中 lncRNA ABHD11-AS1 水平,结果显示其在胃癌患者胃液中水平明显高于非胃癌患者,对胃癌诊断的 AUC 为 0.653,特异性为 93.4%,敏感性为 41.0%;在 7 例早期胃癌及 32 例进展期胃癌中,胃液 lncRNA ABHD11-AS1 阳性率均不高于胃液 CEA 及血清 CEA,但将三者结合能够提高对早期及进展期胃癌的检出率。此外,Yuan 等<sup>[20]</sup>、Pang 等<sup>[21]</sup>、Chen 等<sup>[22]</sup>、Fei 等<sup>[23]</sup>研究结果表明在胃癌患者胃液中 lncRNA 浆细胞瘤变异体易位 1(plasmacytoma variant translocation 1, PVT1)、长链非编码 RNA 00152(long intergenic non-protein coding RNA 00152, LINC00152)、H19 水平较非胃癌患者更高,LINC00982 水平较非胃癌患者更低,上述 lncRNA 对胃癌的诊断价值尚待进一步探索。

## 2 DNA 甲基化分析

异常的 DNA 甲基化在胃癌发生过程中发挥重要作用,检测 DNA 甲基化有助于判断胃癌的发生。胃液的强酸性环境会导致 DNA 变性,因此,无法将

DNA 作为胃液活检的检测物。然而,胃癌组织细胞间连接松散,通过冲刷胃黏膜所获得的胃洗液则能够获得足够脱落细胞,以供分析其 DNA 信息。Watanabe 等<sup>[24]</sup>报道患者行胃镜检查前吞服含碳酸氢钠、蛋白酶等成分的混合液体预处理,通过胃镜下冲洗胃内各部位黏膜获得胃洗液标本。留取胃黏膜活检病理诊断的 20 例胃癌和 48 例非胃癌患者的胃洗液,对其中 DNA 进行甲基化分析,结果显示胃洗液中 *MINT25*、*RORA*、*GDNF*、*ADAM23*、*PRDM5*、*MLF1* 这 6 种基因的甲基化增加能够提示胃癌发生。*MINT25* 基因甲基化对胃癌预测效果最强, AUC 达 0.961,敏感性和特异性分别为 90%、95.8%。此外,*MINT25* 基因甲基化与其他基因甲基化组合,对胃癌也有很好的预测能力。此外,6 例早期胃癌样本中 *MINT25*、*PRDM5* 甲基化阳性率达 83.3% (5/6),提示其具有对早期胃癌的检测能力。值得注意的是,*MINT25*、*GDNF*、*ADAM23*、*PRDM5*、*MLF1* 基因甲基化水平在胃洗液和肿瘤活检组织的相关性强( $r \geq 0.7$ ,  $P \leq 0.001$ ),表明上述基因甲基化在胃洗液与胃活检组织的相似性。胃洗液是区别于黏膜活检的另一种组织细胞获取方式,获取细胞的来源较局部组织活检更广泛,且能获得的 DNA 量较组织样本多,因此,对胃洗液进行 DNA 相关检测是胃癌筛查的重要方法之一<sup>[25]</sup>。Yamamoto 等<sup>[26]</sup>纳入活检病理诊断的 70 例早期胃癌和 32 例非胃癌,在胃镜检查前吞服包含二甲基聚硅氧烷、碳酸氢钠和蛋白酶的溶液,通过胃镜获得胃液标本。通过焦磷酸盐分析检测胃液外泌体 DNA,结果显示早期胃癌中 *BARHL2* 甲基化水平明显升高,胃癌患者 *BARHL2* 甲基化水平为  $(28.4 \pm 13.0)\%$ ,非胃癌对照组为  $(7.8 \pm 2.7)\%$ 。*BARHL2* 甲基化区分胃癌与非胃癌患者的 AUC 为 0.923,灵敏度为 90%,特异度为 100%,预测胃癌发生能力良好,且不受胃黏膜萎缩或幽门螺杆菌感染的影响。上述结果表明,基因甲基化在胃洗液样本中,或在胃液外泌体中能够起到预测胃癌发生的作用。

### 3 氨基酸和蛋白质

#### 3.1 氨基酸

胃癌发生过程中细胞氨基酸代谢发生重大变化,胃液中氨基酸水平与胃癌发生前存在差异<sup>[27]</sup>。

荧光光谱是一种用于研究生物样本中内源性荧光物质特性的生物光谱技术。胃液在经过特定波长的光激发后也可发出荧光光谱,与其中的蛋白质、氨基酸等内源性代谢产物有关。Zhou 等<sup>[28]</sup>收集活检病理诊断的 132 例胃癌和 1374 例非胃癌患者的胃液,比较不同的稀释比例及 pH 值下对胃癌诊断的 AUC,利用 pH = 9 的磷酸盐缓冲液将胃液稀释 62.5 倍,并以 288 nm 紫外线作为激发波长,检测荧光中第 1 个强度最高的峰值,以峰值  $\geq 76.5$  作为区分胃癌与非胃癌的最佳阈值,可以提示胃癌发生,诊断敏感性 83.2%,特异性 80.7%,能够较好地区分胃癌和非胃癌患者。基于质谱分析、激发及发射波长,研究者分析第 1 个强度最高峰值可能与胃液中 L-色氨酸或其类似物相关。Liu 等<sup>[29]</sup>收集活检病理诊断的 47 例胃癌和 83 例非胃癌患者的胃液样本,利用氨基酸分析仪检测胃液中 34 种氨基酸,结果显示 14 种氨基酸水平存在显著差异。液相色谱-串联质谱检测结果显示苏氨酸、亮氨酸和丝氨酸差异最大;苏氨酸诊断胃癌发生的 AUC 为 0.901 (95% CI: 0.831 ~ 0.972),敏感性为 93.8%,特异性为 78.9%;亮氨酸诊断胃癌发生的 AUC 为 0.868 (95% CI: 0.803 ~ 0.933),敏感性为 71.9%,特异性为 86.8%;丝氨酸诊断胃癌发生的 AUC 为 0.871 (95% CI: 0.786 ~ 0.955),敏感性为 81.3%,特异性为 84.2%。将这 3 种氨基酸联合分析对诊断胃癌的 AUC 为 0.900 (95% CI: 0.831 ~ 0.969),提示胃液中氨基酸水平具有作为诊断胃癌标志物的潜在价值。

#### 3.2 蛋白质

胃液黏蛋白(mucin, Muc)是一类高分子量糖蛋白,在胃黏膜炎症、肿瘤发生等过程中表达发生变化<sup>[30]</sup>。谷培等<sup>[31]</sup>通过胃镜收集活检病理诊断的 97 例胃癌和 97 例非胃癌的胃液,利用酶联免疫吸附法检测胃液中 Muc-1、Muc-2、Muc-5AC、Muc-6 水平,结果显示 Muc-1、Muc-2 在胃癌患者胃液中水平低于非胃癌组, Muc-5AC、Muc-6 在胃癌患者胃液中水平高于非胃癌组,差异均有统计学意义。在胃癌诊断方面, Muc-1、Muc-2、Muc-5AC、Muc-6 的 AUC 分别是 0.899 (95% CI: 0.859 ~ 0.931)、0.878 (95% CI: 0.835 ~ 0.914)、0.896 (95% CI: 0.855 ~ 0.928)、0.856 (95% CI: 0.810 ~ 0.894),对胃癌诊断具有一定价值。



Wu 等<sup>[32]</sup>通过胃镜收集活检病理诊断 70 例胃癌及 17 例非胃癌患者的胃液,胃液蛋白质组分析显示胃液中多种蛋白质表达水平发生变化,进一步采用 Western blot 进行验证,结果显示胃癌患者胃液中胃蛋白酶 A、胃蛋白酶、胃脂肪酶、胰抑素 D 含量更低,弹性蛋白酶 3A 含量更高。在预测胃癌发生方面,胃蛋白酶 A 的 AUC 为 0.961(敏感性 90.0%,特异性 100%),胃蛋白酶的 AUC 为 0.934(敏感性 88.6%,特异性 94.1%),胃脂肪酶的 AUC 为 0.885(敏感性 78.6%,特异性 94.1%)。上述 3 种蛋白是胃内特异性表达的蛋白质,在胃癌发生后表达水平下降,对胃癌发生具有良好的预测能力。弹性蛋白酶 3A 对胃癌预测的 AUC 为 0.850(敏感性 72.9%,特异性 88.2%),胰抑素 D 的 AUC 为 0.788(敏感性 91.4%,特异性 64.7%),将上述 5 种蛋白综合评估胃癌发生的 AUC 为 0.903,敏感性 90.0%,特异性为 76.5%,具有较高的预测价值。

突触核蛋白  $\gamma$ (synuclein gamma, SNCG) 是一种神经元蛋白,在多种肿瘤中表达升高。Pan 等<sup>[33]</sup>通过胃镜收集病理诊断的 87 例胃癌、38 例胃癌前病变和 44 例健康志愿者的胃液及血清,通过酶联免疫吸附测定检测 SNCG 水平,结果显示 SNCG 在胃液和血清中水平随着胃癌发生逐渐升高[胃癌组 ( $9.773 \pm 0.125$ ) ng/ml,对照组 ( $7.771 \pm 0.133$ ) ng/ml],差异具有统计学意义。与健康志愿者相比,SNCG 在胃液中预测胃癌发生的 AUC 为 0.920(95% CI: 0.869 ~ 0.971,敏感性 83.9%,特异性 90.9%),在血清中 AUC 为 0.924(95% CI: 0.871 ~ 0.976,敏感性 95.4%,特异性 86.4%),在胃液中预测早期胃癌发生的 AUC 为 0.725(95% CI: 0.612 ~ 0.838,敏感性 84.2%,特异性 59.1%),在血清中 AUC 为 0.721(95% CI: 0.610 ~ 0.833,敏感性 50.0%,特异性 90.9%)。上述结果表明,SNCG 是一种新发现的对胃癌发生具有预测能力的蛋白,在胃液及血清中对胃癌发生的预测效能相似,同时也能提示对早期胃癌的发生。

Hsu 等<sup>[34]</sup>通过胃镜收集活检病理诊断的 22 例胃癌和 90 例非胃癌患者的胃液样本,利用酶联免疫吸附法测定胃液  $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶浓度,结果显示其在胃癌患者胃液中水平 ( $1560 \pm 7$ )  $\mu\text{g}/\text{dl}$  明显高于健康人 ( $36 \pm 7$ )  $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、胃溃疡患者 ( $562 \pm 92$ )

$\mu\text{g}/\text{dl}$ 、十二指肠溃疡患者 ( $90 \pm 23$ )  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ,识别胃癌的 AUC 为 0.96(95% CI: 0.92 ~ 0.99),敏感性、特异性分别为 96% 和 92%。Wu 等<sup>[35]</sup>报道胃镜下收集病理诊断 21 例进展期胃癌、22 例早期胃癌和 17 例胃炎患者的胃液,通过 Western blot 检测钙黏蛋白 S100A9、胃内因子和  $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶水平。结果显示钙黏蛋白 S100A9 水平随着胃癌进展逐渐升高,对早期胃癌发生预测 AUC 为 0.75,预测胃癌进展的 AUC 为 0.78,胃内因子水平随着胃癌进展逐渐降低,对预测胃癌进展的 AUC 为 0.83, $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶水平在早期胃癌患者胃液中较明显升高,对早期胃癌发生预测的 AUC 为 0.71,但在进展期胃癌中其水平与胃炎患者无明显差异。S100A9 与  $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶结合预测早期胃癌的 AUC 为 0.81,S100A9 与胃内因子结合预测胃癌进展的 AUC 为 0.92。胃癌患者胃液中多种蛋白质具有预测早期胃癌发生及进展期胃癌的能力,有成为胃癌生物标志物的潜能。

#### 4 总结与展望

肿瘤的早期诊断和治疗对于患者预后的改善显著,液体活检技术一直是胃癌早期诊断领域的研究热点<sup>[36]</sup>。胃液因具有器官特异性和无创性等优势成为胃癌液体活检的重要样本来源。胃液中存在多种对胃癌诊断效能优异的 ncRNA、氨基酸及蛋白质,为胃癌筛查提供有力支持。胃洗液是由胃镜或胃管向胃内注入生理盐水后获得的液体,优势在于能够有效避免胃液强酸性对样本中 DNA 的破坏,可用于检测 DNA 甲基化。此外,胃洗液能够获取胃内更大范围的组织细胞,一定程度上弥补胃黏膜活检范围相对局限的不足,为胃癌诊断提供更全面的细胞学信息<sup>[37]</sup>。胃洗液中 DNA 甲基化在胃癌诊断方面具有较高效能。

然而,胃液和胃洗液作为液体活检的样本仍存在一些不足。由于唾液、胆汁反流等因素影响,胃液的成分相较于血液样本更为复杂,异质性更高。胃液及胃洗液需通过内镜检查获取,相较于其他体液获取更困难。胃洗液的获取方法会影响其中部分标志物的检测结果,在标本采集及处理方法、取样前的患者准备等方面均需要进行标准化,以增强样本的质量及检测的可靠性。此外,当前针对胃液和胃洗

液生物样本的检测主要局限于小规模样本研究,迫切需要通过扩大临床研究规模和深度来进一步验证和优化这些检测方法。综上,胃液及胃洗液作为胃癌液体活检的重要检测物,具有较大应用潜力,为胃癌筛查提供更多方法,是胃癌早期诊断领域的重要研究方向。

## 参考文献

- 1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, 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(3):209–249.
- 2 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会胃癌临床诊疗指南(2021 版). *中华医学杂志*, 2022, 102(16):1169–1189.
- 3 Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, et al. Gastric cancer. *Lancet*, 2020, 396(10251):635–648.
- 4 Machlowska J, Baj J, Sitarz M, et al. Gastric cancer: Epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11):4012.
- 5 Yuan L, Xu ZY, Ruan SM, et al. Long non-coding RNAs towards precision medicine in gastric cancer: early diagnosis, treatment, and drug resistance. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):96.
- 6 Slack FJ, Chinnaiyan AM. The role of non-coding rnas in oncology. *Cell*, 2019, 179(5):1033–1055.
- 7 Cui L, Zhang X, Ye G, et al. Gastric juice microRNAs as potential biomarkers for the screening of gastric cancer. *Cancer*, 2013, 119(9):1618–1626.
- 8 Shao J, Fang PH, He B, et al. Downregulated microRNA-133a in gastric juice as a clinicopathological biomarker for gastric cancer screening. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(5):2719–2722.
- 9 Yu X, Luo L, Wu Y, et al. Gastric juice miR-129 as a potential biomarker for screening gastric cancer. *Med Oncol*, 2013, 30(1):365.
- 10 Tang XH, Guo T, Gao XY, et al. Exosome-derived noncoding RNAs in gastric cancer: functions and clinical applications. *Mol Cancer*, 2021, 20(1):99.
- 11 Irmer B, Chandrabalan S, Maas L, et al. Extracellular vesicles in liquid biopsies as biomarkers for solid tumors. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(4):1307.
- 12 Kagota S, Taniguchi K, Lee SW, et al. Analysis of extracellular vesicles in gastric juice from gastric cancer patients. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(4):953.
- 13 Skryabin GO, Vinokurova SV, Galetsky SA, et al. Isolation and characterization of extracellular vesicles from gastric juice. *Cancers*, 2022, 14(14):3314.
- 14 Vinasco-Sandoval T, Moreira FC, F Vidal A, et al. Global analyses of expressed piwi-interacting RNAs in gastric cancer. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20):7656.
- 15 Zhou X, Liu J, Meng A, et al. Gastric juice piR-1245: A promising prognostic biomarker for gastric cancer. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(4):e23131.
- 16 Elimam H, Abdel Mageed SS, Hatawsh A, et al. Unraveling the influence of LncRNA in gastric cancer pathogenesis: a comprehensive review focus on signaling pathways interplay. *Med Oncol*, 2024, 41(9):218.
- 17 Shao Y, Ye M, Jiang X, et al. Gastric juice long noncoding RNA used as a tumor marker for screening gastric cancer. *Cancer*, 2014, 120(21):3320–3328.
- 18 Shao Y, Ye M, Li Q, et al. LncRNA-RMRP promotes carcinogenesis by acting as a miR-206 sponge and is used as a novel biomarker for gastric cancer. *Oncotarget*, 2016, 7(25):37812–37824.
- 19 Yang Y, Shao Y, Zhu M, et al. Using gastric juice lncRNA-ABHD11-AS1 as a novel type of biomarker in the screening of gastric cancer. *Tumour Biol*, 2016, 37(1):1183–1188.
- 20 Yuan CL, Li H, Zhu L, et al. Aberrant expression of long noncoding RNA PVT1 and its diagnostic and prognostic significance in patients with gastric cancer. *Neoplasma*, 2016, 63(3):442–449.
- 21 Pang Q, Ge J, Shao Y, et al. Increased expression of long intergenic non-coding RNA LINC00152 in gastric cancer and its clinical significance. *Tumour Biol*, 2014, 35(6):5441–5447.
- 22 Chen JS, Wang YF, Zhang XQ, et al. H19 serves as a diagnostic biomarker and up-regulation of H19 expression contributes to poor prognosis in patients with gastric cancer. *Neoplasma*, 2016, 63(2):223–230.
- 23 Fei ZH, Yu XJ, Zhou M, et al. Upregulated expression of long non-coding RNA LINC00982 regulates cell proliferation and its clinical relevance in patients with gastric cancer. *Tumour Biol*, 2016, 37(2):1983–1993.
- 24 Watanabe Y, Kim HS, Castoro RJ, et al. Sensitive and specific detection of early gastric cancer with DNA methylation analysis of gastric washes. *Gastroenterology*, 2009, 136(7):2149–2158.
- 25 Pizzi MP, Bartelli TF, Pelosof AG, et al. Identification of DNA mutations in gastric washes from gastric adenocarcinoma patients: Possible implications for liquid biopsies and patient follow-up. *Int J Cancer*, 2019, 145(4):1090–1098.
- 26 Yamamoto H, Watanabe Y, Oikawa R, et al. BARHL2 methylation using gastric wash DNA or gastric juice exosomal DNA is a useful marker for early detection of gastric cancer in an H. pylori-Independent manner. *Clin Transl Gastroenterol*, 2016, 7(7):e184.
- 27 Balonov I, Mattis M, Jarmusch S, et al. Metabolomic profiling of upper GI malignancies in blood and tissue: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2024, 150(7):331.

28

Zhou LY, Lin SR, Li Y, et al. The intrinsic fluorescence spectrum of dilute gastric juice as a novel diagnostic tool for gastric cancer. J Dig Dis,2011,12(4):279 – 285.

29

Liu J, Lin S, Li Z, et al. Free amino acid profiling of gastric juice as a method for discovering potential biomarkers of early gastric cancer. Int J Clin Exp Pathol,2018,11(5):2323 – 2336.

30

Arai J, Hayakawa Y, Tateno H, et al. The role of gastric mucins and mucin-related glycans in gastric cancers. Cancer Sci,2024,115(9):2853 – 2861.

31

谷 培,牛晓蕾,王立美,等. 胃液粘蛋白表达水平对胃癌诊断价值分析. 临床军医杂志,2024,52(7):709 – 711,714.

32

Wu W, Yong WW, Chung MC. A simple biomarker scoring matrix for early gastric cancer detection. Proteomics, 2016, 16 ( 22 ): 2921 – 2930.

33

Pan Y, Zheng Y, Yang J, et al. A new biomarker for the early diagnosis of gastric cancer: Gastric juice- and serum-derived SNCG. Future Oncol,2022,18(28):3179 – 3190.

34

Hsu PI, Chen CH, Hsiao M, et al. Diagnosis of gastric malignancy using gastric juice alpha1-antitrypsin. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,2010,19(2):405 – 411.

35

Wu W, Juan WC, Liang CR, et al. S100A9, GIF and AAT as potential combinatorial biomarkers in gastric cancer diagnosis and prognosis. Proteomics Clin Appl,2012,6(3 – 4):152 – 162.

36

Zhang Z, Wu H, Chong W, et al. Liquid biopsy in gastric cancer: predictive and prognostic biomarkers. Cell Death Dis, 2022, 13 ( 10 ):903.

37

Virgilio E, Giarnieri E, Montagnini M, et al. Analyzing gastric lavage of gastric cancer patients: A prospective observational study on cytopathology and determination of intragastric CEA, CA19. 9, CA72. 4, and CA50. Acta Cytol,2016,60(2):161 – 166.

( 收稿日期:2024 – 08 – 17 )

( 修回日期:2024 – 12 – 11 )

( 责任编辑:李贺琼 )