·肿瘤研究与诊疗前沿交叉技术·
DOI:10.16262/j.cnki.1000-8217.20250227.001

肿瘤生物标志物高灵敏组学检测技术*

乔思圆[1] 程 林[2] 韩 达[1,2**]

1. 上海交通大学医学院 分子医学研究院,上海 200127
2. 中国科学院 杭州医学研究所,杭州 310022

[摘 要] 肿瘤生物标志物是一类由肿瘤细胞或宿主对肿瘤反应产生的物质。与传统的组织活检等检测方法相比,基于肿瘤生物标志物的液体活检技术展现出低侵入性、高便利性等优势,在临床肿瘤诊断中起到了不可替代的作用。近年来,随着组学研究的快速发展和检测技术的不断完善,高灵敏的检测技术使得体液中的肿瘤生物标志物能够被静态检测和动态监测,这不仅深化了我们对肿瘤微环境变化的理解,也为癌症的早期诊断、进展监测和疗效评估提供了关键信息。本文旨在从组学视角对肿瘤生物标志物的高敏感检测技术进行综述,并探讨这些技术的原理、特点以及在癌症诊疗中的应用价值。

[关键词] 肿瘤生物标志物;高灵敏检测;组学技术;液体活检;精准诊疗

癌症是全球主要死亡原因之一,由于其日益增长的发病率和死亡率正严重威胁公众健康[1],因而癌症的早发现、早诊断、早治疗显得至关重要。为了提高癌症诊疗的准确性与及时性,基于肿瘤生物标志物的液体活检已逐渐成为研究热点。各类高敏感技术不仅有助于实现低丰度标志物的高效检测,也能为临床提供实时的肿瘤生物学信息,从而推动精准医疗的发展,提升患者的生存率与生活质量。本文从基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学四个层面深入探讨了肿瘤生物标志物检测的高敏感技术及其在临床诊疗中的重要性。

1 肿瘤生物标志物概述

1.1 肿瘤生物标志物的定义与特征

肿瘤生物标志物存在于肿瘤组织或体液中,是由恶性肿瘤细胞异常产生,或是宿主由于受到肿瘤刺激而产生的一类物质,它们的存在与否或含量变化可以辅助肿瘤的诊断、治疗、预后等[2]。在癌症进展中,肿瘤生物标志物会随着时间的推移或治疗强度的改变而呈现动态变化。其中,基于组织采样的局限性,体液肿瘤生物标志物展现出易于获取、侵入性小等特点,显著提高了患者依从性,而且通过综合反映肿瘤异质性,为癌症治疗提供了更为全面的依据[3]。作为一种新兴技术,液体活检能实时监测癌症进展与治疗反应,而且检测成本较低、操作流程快速。因此,本文将围绕基于肿瘤生物标志物的液体活检这一领域,深入探讨高灵敏检测技术的发展与应用。

1.2 肿瘤生物标志物的分类

结合遗传中心法则,肿瘤生物标志物可基于DNA、RNA、蛋白质、代谢物进行分类,其检测技术涵盖了基因组学、转录组学、蛋白质组学与代谢组学研究领域(图 1)。其中,基因组学聚焦于肿瘤基因突变的研究,从而有助于理解癌症驱动机制、合理预

收稿日期:2024-11-17;修回日期:2025-02-16
* 本文根据国家自然科学基金委员会第 373 期“双清论坛”讨论的内容整理。
** 通信作者,Email: dahan@sjtu.edu.cn
本文受到国家自然科学基金项目(22225402)的资助。

引用格式:乔思圆,程林,韩达. 肿瘤生物标志物高灵敏组学检测技术. 中国科学基金,2025,39(1):162—173.
Qiao SY, Cheng L, Han D. Highly sensitive omics-based detection technologies for tumor biomarkers. Bulletin of National Natural Science Foundation of China, 2025, 39(1): 162-173. (in Chinese)

测治疗效果[4]。目前，循环游离 DNA（Circulating Cell-free DNA，cfDNA）和循环肿瘤细胞（Circulating Tumor Cell，CTC）在肿瘤诊断和病程监测方面展现出深远的应用前景。基于转录组学的肿瘤生物标志物将基因结构与功能特性相联系，从 RNA 层面揭示了多样的基因表达信息与复杂的调控机制[5]。通过分析蛋白质类标志物的表达、修饰与相互作用，蛋白质组学能综合反映肿瘤细胞的生物学功能与状态[6]，从而为癌症诊疗提供关键靶点。此外，代谢组学能够准确反映分子表型，实时评估细胞状态[7]。因此，基于这四类组学的肿瘤生物标志物研究在癌症的早期诊断、进展监测、治疗选择及预后评估等方面具有重要的科学价值。

2　基因组学技术

肿瘤基因组通常存在多种突变，包括单核苷酸变异、插入和缺失突变、拷贝数变异等。这些突变不仅是肿瘤发生与进展过程中关键的驱动因素，也为肿瘤生物标志物的研究提供了重要的分子依据。因此，肿瘤基因组学研究能系统地揭示癌症的分子驱动机制与肿瘤异质性的生物学基础，而高灵敏的检测技术则为基因类肿瘤生物标志物的检测与癌症诊疗提供了高效的新方案。

2.1　微滴式数字聚合酶链式反应（Droplet Digital Polymerase Chain Reaction，ddPCR）

ddPCR 属于第三代 PCR 技术，包括样本分散、靶标扩增、信号检测三个环节。具体而言，ddPCR 通过微流控技术生成数以万计纳升或皮升级的油包水液滴。每一液滴都作为一个独立的 PCR 反应单元，或不含核酸靶标，或含有至少一个核酸靶标。经扩增后，对每一液滴进行检测。若产生荧光信号，则判读为阳性，反之则为阴性。最终根据阳性反应比例和泊松分布原理可以计算得到靶标的初始模板拷贝数[8]（图 2）。

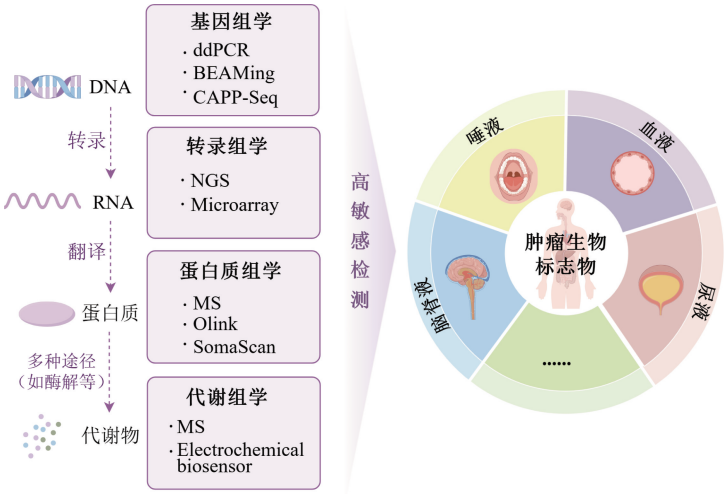

图 1　不同组学技术在肿瘤生物标志物检测领域的分类

Fig. 1　Classification of Different Omics Techniques in the Field of Tumor Biomarker Detection

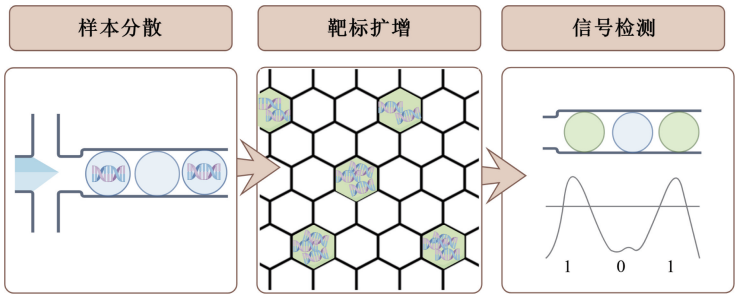

图 2　ddPCR 技术原理示意图

Fig. 2　Technical Principle Diagram of ddPCR

相比于常规 PCR 与实时荧光定量 PCR，ddPCR 利用微滴化方法继而检测每一条模板“单分子扩增”后产生的荧光信号。不仅实现了信号放大，同时显著减少了非靶标 DNA 的干扰。而且，ddPCR 无需标准曲线即可直接得到靶标的拷贝数，实现肿瘤生物标志物的绝对定量[9]。凭借其灵活性和多重检测能力，该技术也能同时分析多个靶标，从而显著提升检测效率[10]。在人乳头状瘤病毒相关性口咽癌（Human Papillomavirus-associated Oropharyngeal Cancer，HPV＋OPC）研究方面，ddPCR 技术已被应用于唾液样本中 cfDNA 的定量检测。研究结果显示其中位水平为 10.6 copies/ng，检测范围从 0 copy/ng 到 12 656 copies/ng，展现了该技术在 HPV＋OPC 早期诊断和预后监测方面的高敏感性与重要临床价值[11]。此外，ddPCR 在血浆样本中也能检测到单一拷贝的 HPV16 ctDNA，为宫颈癌的早期诊断提供了有力工具[12]。

然而，在样本前处理方面，该技术流程缺乏统一的标准，从而可能影响结果的一致性[10]。而液滴生成与结果读取步骤一定程度上也可能增加检测周转时间与假阳性风险[13]。因此，为了提升肿瘤生物标志物检测的可靠性和准确性，需要进一步优化检测时间并聚焦于临床验证和标准化工作。

2.2 磁珠乳液扩增法（Beads，Emulsion，Amplification and Magnetics，BEAMing）

BEAMing 技术结合了数字 PCR 与流式细胞术。首先对油包水液滴中结合在磁珠上的 DNA 模板进行扩增。经过破乳作用后，磁珠上的扩增产物与荧光探针相结合，发出红色或绿色荧光。利用流式细胞仪便能对磁珠进行分类与计数，进而获取靶标 DNA 的拷贝数[14]。

BEAMing 技术利用乳状液形成的独立反应室能实现单分子扩增。而且大量扩增产物可持续附着于磁珠上，便于后续磁性分离和纯化[15]，这也增强了 DNA 与探针结合后发出的荧光信号。结合信号放大策略与高分辨率的流式细胞术，BEAMing 技术在检测低丰度遗传变异中表现出极高的灵敏度，可检测低至 0.01％的突变[15]。此外，磁珠的易操作性使得 BEAMing 技术在自动化和高通量应用中更为便捷。在急性髓系白血病中，异柠檬酸脱氢酶 1（Isocitrate Dehydrogenase 1，IDH1）突变是一种与不良预后相关的肿瘤生物标志物。BEAMing 技术能以 0.02％至 0.04％的最低检测限检测到血浆中的 IDH1 突变，其敏感性比下一代测序技术（Next-generation Sequencing，NGS）高出 50 至 100 倍[16]。此外，即使 cfDNA 输入量大于 15 ng 且突变等位基因频率（Mutant Allele Fraction，MAF）仅为 0.1％时，BEAMing 技术也能检测到血浆中 p.T790M 表皮生长因子受体突变（Epidermal Growth Factor Receptor，EGFR），从而有助于非小细胞肺癌（Noninvasive Method for Non-small Cell Lung Cancer，NSCLC）的预后评估与治疗监测[17]。

作为商业化平台，BEAMing 技术所需设备简单且展现出高敏感性，但对于未知突变的检测能力有限[15]。与 ddPCR 相比，BEAMing 技术检测通量较高，但操作步骤较为复杂。此外，由于高通量检测的成本效益较低[18]，BEAMing 技术更适用于小规模研究或特定场景下基因肿瘤标志物的分析。

2.3 癌症个体化深度测序技术（Cancer Personalized Profiling by Deep Sequencing，CAPP-Seq）

ddPCR 和 BEAMing 技术只能依赖特异性探针检测已知突变，而 CAPP-Seq 在检测已知变异的同时也能识别新的突变类型[15]。作为一种用于定量检测 ctDNA 的高灵敏技术，CAPP-Seq 通过特异性寡核苷酸探针精准捕获突变的 ctDNA 片段，随后将富集得到的片段进行深度测序分析[19]。

CAPP-Seq 技术通过其独特的集成数字错误抑制（Integrated Digital Error Suppression，iDES）技术显著提升了肿瘤生物标志物检测的灵敏度与准确性。该技术利用分子条形码策略为每个 DNA 分子分配了独特标识，确保测序过程中对每个分子的精准追踪，进而通过背景噪音抛光技术识别并消除测序误差，尤其是在低频突变的检测中可显著提高结果准确性[20]。此外，CAPP-Seq 采用了高效的富集策略与高覆盖率的深度测序，能够显著提升突变 DNA 的相对丰度，并进一步确保了对极低频率突变的检测能力。在 NSCLC 早期筛查过程中，通过 CAPP-Seq panel 能检测到低至 0.002％的变异等位基因频率（Variant Allel Frequency，VAF），甚至能在 10^6 个分子中检测到约 3 个肿瘤突变分子[19]。

相比于 ddPCR 与 BEAMing，CAPP-Seq 技术通过靶向富集能高效处理复杂样本，且对于低频突变的检测灵敏度更高。然而，特异性探针的限制使得检测结果难以综合反映肿瘤信息，深度测序也显著增加了检测成本和技术门槛，同时 CAPP-Seq 需要大量样本，存在交叉污染的风险[21]。

3 转录组学技术

转录组学通过对不同时间、不同条件甚至单细

胞水平的转录产物进行深入分析，不仅揭示了基因结构变化与功能效应之间的关联，同时更加全面地反映了转录网络与相关信号通路。作为肿瘤生物标志物，信使 RNA（Messenger RNA，mRNA）、微小 RNA（MicroRNA，miRNA）、长链非编码 RNA（Long Non-coding RNA，lncRNA）等转录产物的研究为肿瘤的诊断、分型、治疗选择及预后评估提供了重要依据。随着高灵敏技术的发展，转录组学技术在癌症诊断与个性化治疗领域发挥着日益重要的作用。

3.1　下一代测序技术（Next-Generation Sequencing，NGS）

NGS 技术可以对转录组进行全面的定性与定量分析。首先，RNA 分子逆转录形成 cDNA。单个 cDNA 分子经过文库制备与簇扩增过程，不仅提供了足够的模板量，也有效增强了信号强度。通过新添加的碱基所带有的特定标记能有效识别序列，并结合可逆终止末端机制实现了边合成边测序。最后运用生物信息学技术便可对转录组相关特性进行分析[22]（图 3）。

基于 NGS 的测序平台能够高效检测血液中不同类型的 RNA 分子，是研究 RNA 类肿瘤生物标志物的核心技术之一，有助于实现肺癌、肝细胞癌等癌症的早期筛查与治疗指导。作为 mRNA 的重要特征，多聚腺苷酸（Polyadenosine，poly（A））在转录调控中具有关键作用。不仅会影响 mRNA 的稳定性与翻译效率，也与肿瘤的发生与发展密切相关。其中，TAIL-seq 技术通过去除核糖体 RNA（Ribosomal RNA，rRNA）并结合特殊的荧光标记方法，从 mRNA 3′端直接进行测序，因而可以高效分析 mRNA 尾部修饰的动态变化[23]。而 PAL-seq 技术通过荧光标记的链霉亲和素与生物素标记的 dUTP 相结合，在无需去除 rRNA 的前提下便可实现 poly（A）长度的测定，进一步提升了检测效率与检测灵敏度[24]。此外，Illumina TruSeq 和 Bioo Scientific NEXTflex 是 miRNA 测序（MicroRNA Sequencing，miRNA-seq）的常见平台。在测序深度达到 5×10^7 读长时，miRNA-seq 能够在血清样本中检测出超过 650 种 miRNA，显著增强了低丰度 miRNA 的检测灵敏度[25]。研究表明，微小 RNA-7（MicroRNA-7，miR-7）能够作为 NSCLC 治疗的新型靶点[26]，利用 miRNA-seq 技术则可精确检测血液中 miR-7 的表达水平及其动态变化，从而为 NSCLC 的精准治疗提供新的策略。NGS 技术不依赖于特异性探针，因而可用于检测未知转录本，同时该技术以高通量、高灵敏等优势为体液肿瘤生物标志物检测提供了有力工具[27]。然而，由于基因簇复制的协同性会随着读长的增加而逐渐下降，进而影响到测序质量，因此 NGS 读长通常较短。此外，巨大的数据量往往对计算方法提出了更高要求，使得结果分析较为复杂[22]。

3.2　微阵列技术

微阵列技术依赖于靶标与其特异性探针之间的核酸杂交。首先在玻璃等固体表面固定大量已知序列的 DNA 探针。当探针捕获靶标并与之杂交后，可通过杂交信号强度来分析基因表达水平，获取体液样本中的转录组表达谱，从而实现肿瘤生物标志物的检测[28]。

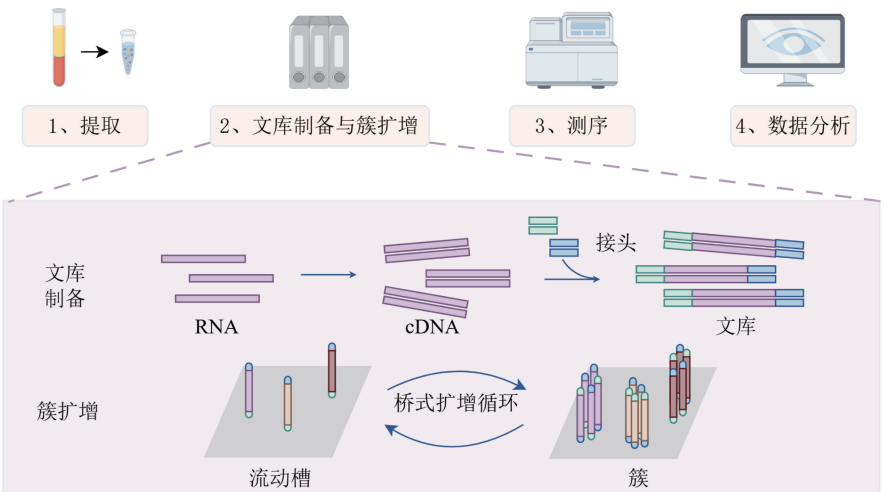

图 3　NGS 技术原理示意图

Fig. 3　Technical Principle Diagram of NGS

由于固体表面 DNA 探针的高密度分布以及荧光信号的放大策略，微阵列技术能够灵敏地捕捉到低丰度转录本的表达变化，从而成为肿瘤生物标志物检测的重要工具，且成功应用于乳腺癌和卵巢癌等癌症研究，为预后评估和治疗反应预测提供了重要依据。随着靶标分子标记方法的不断改进，微阵列技术的检测敏感性正不断提升。例如，Zhang 等[29]研发的基于 RNA 延伸与 DNA 聚合酶标记的微流控 RNA 芯片，其最低检测限可达 1.0 pM。此外，采用特异性剪接位点探针与外切酶预处理的微阵列芯片能够高度特异性识别并结合靶标，从而实现样本中环状 RNA（Circular RNA，circRNA）表达的精准检测，并且不受靶标 RNA 丰度的影响。该技术不仅提升了检测准确性与灵敏度，也避免了测序过程中复杂的建库步骤。Arraystar 公司所提供的微阵列 Human CircRNA microarray V2 可检测到 13 617 种 circRNA 表达，为肿瘤标志物的发现和研究提供了强有力的支持[30]。

尽管微阵列技术操作简单、成本较低，但其只能检测和定量分析阵列上预设的 RNA，并且难以区分高度相似的靶标片段，因而其检测范围不及 NGS。此外，微阵列技术需要较多 RNA 样品，并且在探针设计等实验步骤上存在显著的技术差异，进而可能影响肿瘤标志物检测的准确性与特异性[31]。而微阵列生成的大量数据通常需借助实时荧光定量 PCR（Quantitative Real-time PCR，qPCR）等其他方法来实证，其结果输出往往离不开复杂的数据处理与分析。

4 蛋白质组学技术

通过分析细胞内蛋白质亚型、相互作用等信息，蛋白质组学能够反映基因组复杂的功能特性，并且精确揭示细胞的活动状态，这为进一步明确癌症发病机制、识别潜在治疗靶点奠定了坚实的基础。目前，质谱技术是蛋白质类肿瘤生物标志物检测的常用方法。近年来，新技术的开创与应用也推动了高灵敏检测领域的快速发展。

4.1 质谱（Mass Spectrometry，MS）

在质谱技术中，电喷雾电离（Electrospray Ionization，ESI）或基质辅助激光解吸电离（Matrix Assisted Laser Desorption Ionization，MALDI）质谱是目前最适用于进行大分子检测的方法。其他质谱技术往往由于样本的加热汽化过程而无法适用于高极性、难挥发或热不稳定的大分子化合物。样本经过 ESI 或 MALDI 电离源后可以生成带电离子，这些离子在加速电场推动下形成离子束。随后通过质量分析器，在磁场或电场作用下进行分离。最后根据离子质荷比生成质谱图，用于蛋白质的检测[32]（图 4）。质谱技术不需要预设可能存在的蛋白质，因而为早期肿瘤生物标志物的发现提供了有力工具[33]。

近年来，质谱已被广泛应用于如癌胚抗原、糖类抗原 125 等多种肿瘤标志物的检测，从而在胃癌、卵巢癌等癌症诊疗领域具有广阔的应用前景。其高效的离子化技术显著提高了在肿瘤蛋白组学检测领域的灵敏度和适用性。作为蛋白质组学的常见技术，

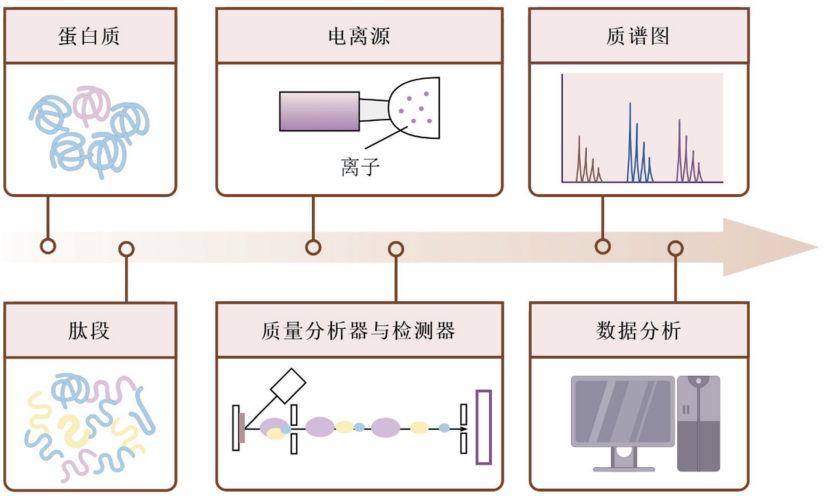

图 4 质谱技术原理示意图

Fig. 4 Technical Principle Diagram of Mass Spectrometry Technology

液相色谱—质谱（Liquid Chromatography-Mass Spectrometry，LC-MS）通过样本在固定相和流动相之间的分配与吸附作用实现了高效分离，并与高选择性、高灵敏度的质谱相结合，形成了连续的检测体系。而液相色谱—串联质谱（Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry，LC-MS/MS）在此基础上增添了多级质谱分析，从而可以鉴定大量极性与非极性化合物，展现出了高通量、高稳定性、高灵敏性的特点[34,35]。Zheng 等[36]采用 50 μm 分离柱内径与 100 nL/min 流速的纳米 LC-MS 技术在单个 HeLa 细胞中成功鉴定出约 1 700 个蛋白。Iliuk 等[37]则通过 LC-MS/MS 技术在仅仅 1 mL 的血浆样本中成功鉴定了 1 593 种磷酸化蛋白。这些蛋白质可作为潜在生物标志物，为肾细胞癌的早期检测和连续监测提供了重要依据。

尽管质谱技术具有卓越的敏感性并且可以同时检测大量蛋白质，但在分析蛋白质翻译后修饰方面仍存在限制，且需要复杂的样本前处理流程以及重型仪器的辅助[33]。此外，为了提高检测结果的准确性和可重复性，需要在确保蛋白质覆盖深度的同时充分衡量样本内部和个体间的变异[38]。

4.2　Olink 技术

Olink 具有独特的邻位延伸技术（Proximity Extension Assay，PEA），利用配对抗体特异性结合靶蛋白，再将蛋白信号转化为核酸信号来进行检测。具体而言，每一个靶蛋白对应一对特异性抗体，且每对抗体与一对匹配的寡核苷酸相偶联。当抗体结合到靶蛋白的邻位后，与寡核苷酸进行杂交，并在 DNA 聚合酶作用下延伸，最后杂交 DNA 可作为靶蛋白的“条形码”，由 qPCR 或 NGS 平台定量检测[39]（图 5）。由于配对抗体必须在极其接近的情况下才可引发寡核苷酸的杂交与延伸，随后又将蛋白信号放大为核酸信号来进行检测，因而有效减少了由非特异性结合引起的误差，增强了对低丰度蛋白的检测能力，其灵敏度可达到 pg/mL 数量级[40]，也确保了更高的特异性和准确性。

作为蛋白质类肿瘤生物标志物检测的高灵敏平台，Olink 同时具有高特异性、高通量以及高动态范围，能够在极低丰度的情况下实现精准检测。Davies 团队[41]利用 Olink Explore-3072 平台分析了 496 个肺癌患者的血浆样本，成功鉴定出 240 种蛋白质，这些蛋白质在肺癌患者中的丰度显著低于非肺癌患者。Ahamed 团队[42]则利用 Olink Immuno-oncology Panel 对 92 种血浆蛋白进行定量分析，结果表明 5 种血浆蛋白（CD83、颗粒酶 A、颗粒酶 B、CD8A、基质金属蛋白酶 12）组合在早期和晚期原发性肺癌的诊断中展现出良好的诊断潜力。Liu 团队[43]通过 Olink Proteomics Panel 发现了转移性前列腺癌患者中显著升高的 9 种蛋白，其中多效生长因子（Pleiotrophin，PTN）有望作为预后不良的生物标志物。

相比于质谱技术，Olink 能够在体液中检测到更多的低丰度蛋白质类肿瘤生物标志物，且具有更好的重现性[44]，但在多重蛋白检测方面成本相对较高，检测性能容易受到技术因素与非特异性噪声的影响，从而导致检测结果相关性降低。此外，虽然 PEA 环节显著优化了反应稳定性，但不同的实验条件仍然会导致板内和板间产生较大的变异，从而可能影响检测结果的一致性[45]。

4.3　SomaScan 技术

SomaScan 技术采用慢解离速率修饰适配体（Slow Off-rate Modified Aptamer，SOMAmer）靶向捕获目标蛋白质，再通过 SOMAmer 所带的荧光基团进行荧光信号的检测，从而实现蛋白质的相对定量分析[46]。该技术核心在于通过指数富集的配体系统进化技术（Systematic Evolution of Ligands by Exponential Enrichment，SELEX）从随机序列库中筛选 SOMAmer。每一 SOMAmer 不仅具有特定的碱基序列，而且碱基上带有特殊的修饰基团，使得 SOMAmer 核酸链与靶蛋白之间产生强而特异的亲

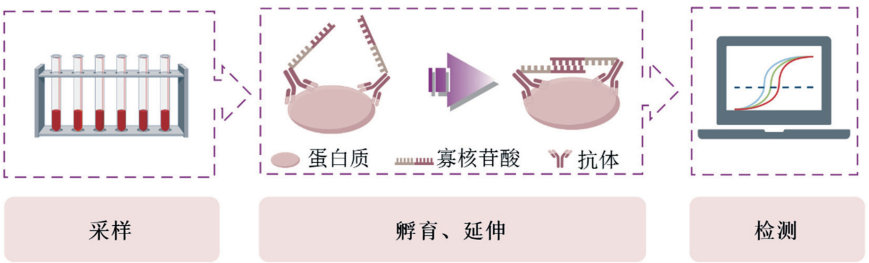

图 5　Olink 技术原理示意图

Fig. 5　Technical Principle Diagram of Olink Technology

和力[47]，而荧光信号的放大策略进一步提高了检测的灵敏度。

目前，SomaScan 技术可实现多达 11 000 种蛋白质的检测，甚至在仅仅 50 μL 体液中便可检测到上千种蛋白质[45]，且动态范围可以从飞摩尔到微摩尔水平，变异系数（Coefficient of Variation，CV）低至 5%[46]，显著优于传统质谱分析技术。Mysona 等利用 SomaScan 对卵巢癌（Ovarian Cancer，OC）患者的血清样本进行了 1129 种蛋白质的筛选分析，并通过 Luminex 多重分析验证了其中 26 种蛋白质。在此基础上，结合临床因素构建了浆液性高级别卵巢癌评分（Serous High Grade Ovarian Cancer Score，SHOCS），该评分模型包含脑源性神经营养因子和血小板衍生生长因子等低丰度蛋白，能够有效预测高级别浆液性卵巢癌患者的复发风险[48]。Tsim 等则对 638 例疑似胸膜恶性肿瘤患者和 110 例石棉暴露者进行研究，发现 SomaScan 技术在鉴别石棉暴露者是否患有恶性胸膜间皮瘤（Malignant Pleural Mesothelioma，MPM）方面敏感性达 75%，证实了 SomaScan 作为石棉暴露者 MPM 筛查工具的潜力，此外，通过 SomaScan 检测，MPM 患者体内的间皮素浓度范围为 1.0 nM 至 7.69 nM，显著高于非 MPM 患者，进一步证实了该检测技术的高灵敏度[49]。

因此，SomaScan 技术凭借高灵敏、高稳定的靶向蛋白质检测能力已经成为肿瘤生物标志物检测的重要工具。在样本需求量方面，SomaScan 技术明显低于质谱分析，且高通量优势使其在检测效率上显著优于 Olink。然而，当该技术应用于高通量蛋白质检测时，可能会出现交叉反应。而且低荧光信号的情况下更容易受到背景噪音的干扰，从而影响结果准确性[50]。

5 代谢组学技术

肿瘤的发生与发展往往伴随着一系列代谢变化。其中，嘌呤、嘧啶等小分子代谢物与生物表型密切相关，为肿瘤的早期检测提供了重要依据，同时也能实时反映肿瘤的生物学信息，为发现治疗靶点提供了新思路[51]。因而，基于代谢组学的肿瘤生物标志物高灵敏检测技术在癌症的诊断、治疗、预后等方面具有重要的应用价值。

5.1 质谱

在代谢组学研究中，质谱图上峰的位置与强度能够提供代谢物的质量、相对丰度等信息，从而实现代谢物的鉴定和定量分析[52]。常见的质谱技术包括气相色谱—质谱（Gas Chromatography Mass Spectrometry，GC-MS）和液相色谱—质谱等。

GC-MS 在进行色谱分离时一般采用惰性气体作为流动相，尤其适用于检测脂肪酸等小分子或不带电荷的分子[53]。此外，通常需要对样本进行衍生化处理，从而显著提升代谢物的稳定性和挥发性。结合预先构建的质谱数据库，GC-MS 可实现挥发性代谢物的高效鉴定，显著简化了分析流程[54]。Jajin 等[55]利用 GC-MS 对甲状腺髓样癌（Medullary Thyroid Cancer，MTC）患者血浆样本进行分析，筛选出 13 种差异显著的代谢物分子，并发现亚油酸、亚麻酸和亮氨酸等低丰度代谢物可作为 MTC 的早期诊断标志物。此外，利用基于固相微萃取技术的 GC-MS 进行非靶向分析，可准确鉴定肺癌细胞所释放的特征挥发性有机化合物。其中，羟基丁酮在肺癌细胞中的水平比正常细胞显著高出 2.60 至 3.29 倍，展现出 GC-MS 在肿瘤相关低丰度代谢物检测中的高灵敏度和高效性[56]。然而，GC-MS 检测范围通常有限，且难以检测到分子离子，这一局限性会增加对未知代谢物的鉴定难度[57]。

LC-MS 则利用液体作为流动相，且流动相与样本中的组分有亲和作用，可用于极性与非极性代谢物的检测[58]。其覆盖范围广泛，灵敏度可达 pg/mL 级[59]。Sun 等[60]通过 LC-MS 对 1 251 例个体的血浆和粪便样本进行非靶向代谢组学研究，结合机器学习算法构建了结直肠癌诊断模型。该模型包含羟基脂肪酸支链脂肪酸酯（Fatty Acyl Esters of Hydroxy Fatty Acid，FAHFA）等 17 种代谢物，以 96.3%的高敏感性实现早期结直肠癌的高效检测。Yin 等[61]则通过 LC-MS/MS 对 2-羟基戊二酸（2-hydroxyglutarate，2-HG）进行定量分析检测，明确了其作为脑瘤生物标志物的潜力，且灵敏度可达 0.150 μM。在代谢组学领域，LC-MS 凭借高效色谱分离能力与高灵敏、高通量的特点为癌症早期诊断提供了有力工具。然而，由于设备成本高昂、检测流程耗时等局限性，该技术的临床大规模应用面临着显著挑战[59]。

5.2 电化学生物传感器

电化学生物传感器通过多种形式的检测探针将生物识别与电化学信号转换相结合，可实现代谢物的高效检测。其常见类型主要包括直接电化学检测、酶催化电化学检测、核酸适体介导的电化学检测。具体而言，当生物识别分子与靶标代谢物发生特异性结合后会引发电子转移，产生电流变化等电化学反应，从而生成可测量的电信号（图 6）。经过信号放大与数据处理后，可用于确定靶标代谢物的存在与否及其浓度信息[62]。电化学生物传感器能

够直接在复杂的生物样本中进行实时、快速的原位检测，从而为监测生物体内的代谢活动提供了一种灵敏且可靠的方法。

通过监测葡萄糖、乳酸等代谢物，电化学生物传感器能实时反映肿瘤代谢动态，为癌症治疗提供有力依据。近年来，随着纳米技术等前沿科技的发展，电化学生物传感器在灵敏度和选择性方面都得到了显著提升。作为一种抑制性神经递质，甘氨酸(Glycine，Gly)是脑瘤的潜在生物标志物。Hussain 等[63]基于新型 Fe3O4@ZnO 纳米颗粒开发的电化学生物传感器，对 Gly 的检测灵敏度高达 316.46 pM/(μM·cm^2)，而检测限和定量限分别为 13.5 pM 和 450.0 μM。Liu 等在柔性丝网印刷电极中利用二茂铁和牛血清白蛋白/酶复合物进行了特殊处理，从而研制出一种双通道电化学生物传感器。该传感器能同时检测唾液中的葡萄糖和乳酸，灵敏度分别达到 18.7 μA/(mM·cm^2)和 21.8 μA/(mM·cm^2)[64]。此外，利用生物酶、贵金属催化材料等催化剂能显著增强肿瘤生物标志物痕量检测的灵敏度与准确性[65]。例如，具有高催化活性的 Ag-Cu 双金属催化剂可加速化学反应并引发显著的电流响应，从而为肿瘤标志物检测提供更为灵敏的电化学信号[66]。

相比于质谱，电化学生物传感器成本更低且检测速度更快，但需充分评估生物识别元件的稳定性与检测结果的可重复性。例如，生物酶对酸碱条件敏感，且保存温度较为严格[65]。此外，大多传感器在肿瘤生物标志物检测方面仍局限于单一靶标，因而为了实现高效的临床肿瘤检测，亟需在确保特异性的基础上聚焦于多靶标研究。

6　肿瘤生物标志物检测面临的挑战

不同高灵敏检测技术适用于不同样本类型，且涵盖多种肿瘤标志物，为癌症的早期诊断、治疗选择、预后评估等方面提供了重要支持(表 1)。然而，从基础研究到临床应用，肿瘤生物标志物检测仍然面临着一系列复杂的挑战。

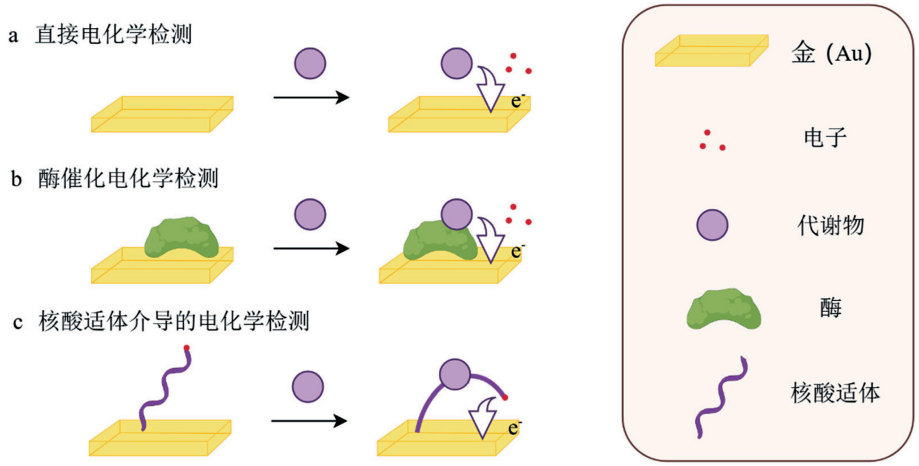

图 6　电化学生物传感器原理示意图

Fig. 6　Technical Principle Diagram of Electrochemical Biosensor

表 1　不同检测技术适用的样本类型与所能检测的肿瘤生物标志物

Table 1　Sample Types Applicable to Different Detection Techniques and Tumor Biomarkers that can be Detected

检测技术	样本类型	肿瘤生物标志物
ddPCR	血液、尿液	EGFR 突变、HPV16 ctDNA 等
BEAMing	血液、脑脊液	IDH1 突变、EGFR 突变等
CAPP-Seq	血液、脑脊液	BRCA1 突变、MET 扩增等
NGS	血液、尿液、唾液、脑脊液、胸腔积液	miR-7、ROS1 融合基因等
微阵列技术	血液、尿液、唾液、脑脊液、关节液	miR-21、hsa_circRNA_104264 等
MS	血液、尿液、唾液、脑脊液	FAHFA、糖类抗原 125 等
Olink	血液、尿液、脑脊液	CD83、PTN、颗粒酶 A 等
SomaScan	血液、尿液、脑脊液	间皮素、血小板衍生生长因子等
电化学生物传感器	血液、唾液、尿液、胸腔积液	乳酸、谷氨酰胺等

首先，肿瘤细胞在癌症的不同亚型或不同阶段中存在显著差异，且标志物含量可能受到癌症分期、患者遗传背景等多因素影响[2]。因而在癌症诊疗中，亟需联合多种典型标志物并准确评估其与临床病症的关联。

再者，许多肿瘤生物标志物在体液中处于痕量水平[65]。尽管现有技术在检测灵敏度方面取得了显著进展，但仍需通过优化成本效益和方法性能来提高结果的可靠性与技术的可及性。例如，BEAMing 技术由于磁珠和探针的多重结合，可能引入非特异性信号。此外，CAPP-Seq 与 Olink 技术检测成本较高，而 NGS、SomaScan 与微阵列技术则涉及复杂的生物信息学分析。因而这些挑战限制了相关技术在资源有限地区的应用。

此外，为了进一步提升肿瘤标志物的实际价值，制定统一的监管指南与标准也至关重要。目前，美国食品药品监督管理局已针对人类表皮生长因子受体-2 等多种标志物检测发布了指导文件，从而确保了检测方法的科学性与可靠性。然而，如 ddPCR 与质谱等检测技术仍然缺乏标准化的操作流程和完善的质量控制体系。

7 总结与展望

肿瘤生物标志物检测在癌症诊疗领域发挥着至关重要的作用。相比于组织活检和成像技术等传统检测方式，体液肿瘤生物标志物检测能实时动态地反映肿瘤的分子特征，避免了侵入性与辐射暴露的风险。而基于基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学的高敏感技术能够实现低丰度标志物的高效检测，推动了癌症的精准诊断与治疗。然而，各类技术的实际应用仍然面临重要挑战。首先，由于临床决策的可靠性一定程度上依赖于检测结果的稳定和可重复性，因而需要进一步加强技术标准化[67]。其次，各类组学研究往往涉及复杂的化学结构与庞大的数据量，因此数据处理的效率和准确性至关重要。数据分析不仅依赖于高效的算法，也需要实现针对不同癌症、不同应用场景下的改进与优化[51]。此外，为了避免资源浪费或过度诊疗，需要在人群筛查等大规模应用中进一步衡量成本效益和检测的假阳性风险[2]。

目前，如机器学习、深度学习等人工智能技术以客观、多元、高效、可重复性等优势在肿瘤生物标志物检测方面展现出巨大的应用前景，并且广泛应用于癌症诊断模型建立、诊断结果分析等领域。以卵巢癌为例，人工智能驱动的血液 cfDNA 全基因组片段化分析能够与癌症抗原 125 和人附睾蛋白 4 这两种标志物相结合，以此构建的机器学习模型便能够为卵巢癌的早期筛查与无创诊断提供可行的新方案[68]。未来，人工智能的深入应用有望进一步提升肿瘤生物标志物检测的灵敏度，自动化平台的发展也将有助于减少技术操作误差，优化检测效率与准确性。因此，随着各类技术的不断发展，肿瘤生物标志物的高敏感检测将为癌症的早期诊断和疗效评估提供更有力的支持，进而推动精准医疗的快速发展。

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: A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71(3): 209—249.

[2] Zhou Y, Tao L, Qiu JH, et al. Tumor biomarkers for diagnosis, prognosis and targeted therapy. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2024, 9(1): 132.

[3] Connal S, Cameron JM, Sala A, et al. Liquid biopsies: the future of cancer early detection. Journal of Translational Medicine, 2023, 21(1): 118.

[4] Wang DF, Liu BL, Zhang ZM. Accelerating the understanding of cancer biology through the lens of genomics. Cell, 2023, 186(8): 1755—1771.

[5] Transcriptome Core Group PCAWG, Calabrese C, Davidson NR, et al. Genomic basis for RNA alterations in cancer. Nature, 2020, 578(7793): 129—136.

[6] Cui M, Cheng C, Zhang LJ. High-throughput proteomics: a methodological mini-review. Laboratory Investigation, 2022, 102(11): 1170—1181.

[7] Liang LF, Sun F, Wang HB, et al. Metabolomics, metabolic flux analysis and cancer pharmacology. Pharmacology & Therapeutics, 2021, 224: 107827.

[8] Hindson CM, Chevillet JR, Briggs HA, et al. Absolute quantification by droplet digital PCR versus analog real-time PCR. Nature Methods, 2013, 10(10): 1003—1005.

[9] Hou Y, Chen SL, Zheng YJ, et al. Droplet-based digital PCR (ddPCR) and its applications. TrAC Trends in Analytical Chemistry, 2023, 158: 116897.

[10] Olmedillas-López S, Olivera-Salazar R, García-Arranz M, et al. Current and emerging applications of droplet digital PCR in oncology: an updated review. Molecular Diagnosis & Therapy, 2022, 26(1): 61—87.

[11] Hanna GJ, Lau CJ, Mahmood U, et al. Salivary HPV DNA informs locoregional disease status in advanced HPV-associated oropharyngeal cancer. Oral Oncology, 2019, 95: 120—126.

[12] Galati L, Combes JD, Le Calvez-Kelm F, et al. Detection of circulating HPV16 DNA as a biomarker for cervical cancer by a bead-based HPV genotyping assay. Microbiology Spectrum, 2022, 10(2): e0148021.

[13] Chung HJ, Hur M, Yoon S, et al. Performance evaluation of the QXDx BCR-ABL %IS droplet digital PCR assay. Annals of Laboratory Medicine, 2020, 40(1): 72—75.

[14] Cabezas-Camarero S, García-Barberán V, Pérez-Alfayate R, et al. Detection of IDH1 mutations in plasma using BEAMing technology in patients with gliomas. Cancers, 2022, 14(12): 2891.

[15] Li HZ, Jing CW, Wu JZ, et al. Circulating tumor DNA detection: a potential tool for colorectal cancer management. Oncology Letters, 2018, 17(2): 1409.

[16] Roboz GJ, DiNardo CD, Stein EM, et al. Ivosidenib induces deep durable remissions in patients with newly diagnosed IDH1-mutant acute myeloid leukemia. Blood, 2020, 135(7): 463—471.

[17] Garcia J, Wozny AS, Geiguer F, et al. Profiling of circulating tumor DNA in plasma of non-small cell lung cancer patients, monitoring of epidermal growth factor receptor p. T790M mutated allelic fraction using beads, emulsion, amplification, and magnetics companion assay and evaluation in future application in mimicking circulating tumor cells. Cancer Medicine, 2019, 8(8): 3685—3697.

[18] Vessies DL, Greuter ME, van Rooijen KL, et al. Performance of four platforms for KRAS mutation detection in plasma cell-free DNA: ddPCR, Idylla, COBAS z480 and BEAMing. Scientific Reports, 2020, 10(1): 8122.

[19] Chabon JJ, Hamilton EG, Kurtz DM, et al. Integrating genomic features for non-invasive early lung cancer detection. Nature, 2020, 580(7802): 245—251.

[20] Newman AM, Lovejoy AF, Klass DM, et al. Integrated digital error suppression for improved detection of circulating tumor DNA. Nature Biotechnology, 2016, 34(5): 547—555.

[21] Jung D, Jain P, Yao YX, et al. Advances in the assessment of minimal residual disease in mantle cell lymphoma. Journal of Hematology & Oncology, 2020, 13(1): 127.

[22] Pereira R, Oliveira J, Sousa M. Bioinformatics and computational tools for next-generation sequencing analysis in clinical genetics. Journal of Clinical Medicine, 2020, 9(1): 132.

[23] Chang H, Lim J, Ha MJ, et al. TAIL-seq: genome-wide determination of poly (A) tail length and 3′ end modifications. Molecular Cell, 2014, 53(6): 1044—1052.

[24] Subtelny AO, Eichhorn SW, Chen GR, et al. Poly(A)-tail profiling reveals an embryonic switch in translational control. Nature, 2014, 508: 66—71.

[25] Hong LZ, Zhou LH, Zou RY, et al. Systematic evaluation of multiple qPCR platforms, NanoString and miRNA-Seq for microRNA biomarker discovery in human biofluids. Scientific Reports, 2021, 11(1): 4435.

[26] Su T, Huang SC, Zhang YM, et al. miR-7/TGF-β2 axis sustains acidic tumor microenvironment-induced lung cancer metastasis. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2022, 12(2): 821—837.

[27] 汝昆.《二代测序技术在血液肿瘤中的应用中国专家共识(2018 年版)》解读. 临床血液学杂志, 2019, 32(5): 341—343, 347.
Ru K. Interpretation of "Expert consensus on the application of next generation sequencing in hematological neoplasms (2018)". Journal of Clinical Hematology, 2019, 32(5): 341—343, 347. (in Chinese)

[28] 任禹珂, 王超, 屈哲, 等. microRNA 检测方法的研究进展. 药物评价研究, 2021, 44(8): 1793—1799.
Ren YK, Wang C, Qu Z, et al. Research advances in detection of MicroRNA. Drug Evaluation Research, 2021, 44(8): 1793—1799. (in Chinese)

[29] Zhang S, Chen JY, Liu D, et al. A novel microfluidic RNA chip for direct, single-nucleotide specific, rapid and partially-degraded RNA detection. Talanta, 2022, 239: 122974.

[30] Shi YG, Shang JD. Circular RNA expression profiling by microarray-a technical and practical perspective. Biomolecules, 2023, 13(4): 679.

[31] Chung J, Xiao S, Gao Y, et al. Recent technologies towards diagnostic and therapeutic applications of circulating nucleic acids in colorectal cancers. International Journal of Molecular Sciences, 2024, 25(16): 8703.

[32] Domon B, Aebersold R. Mass spectrometry and protein analysis. Science, 2006, 312(5771): 212—217.

[33] Ding ZY, Wang N, Ji N, et al. Proteomics technologies for cancer liquid biopsies. Molecular Cancer, 2022, 21(1): 53.

[34] Al-Daffaie FM, Al-Mudhafar SF, Alhomsi A, et al. Metabolomics and proteomics in prostate cancer research: overview, analytical techniques, data analysis, and recent clinical applications. International Journal of Molecular Sciences, 2024, 25(10): 5071.

[35] 贺毅, 梁旭俊, 张鹏飞. 基于液相色谱—串联质谱的单细胞蛋白质组学方法推动肿瘤诊断研究. 中华检验医学杂志, 2021, 44(8): 755—763.
He Y, Liang XJ, Zhang PF. The single-cell proteomics methods based on liquid chromatography tandem mass spectrometry promote tumor diagnosis research. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2021, 44(8): 755—763. (in Chinese)

[36] Zheng RS, Matzinger M, Mayer RL, et al. A high-sensitivity low-nanoflow LC-MS configuration for high-throughput sample-limited proteomics. Analytical Chemistry, 2023, 95(51): 18673—18678.

[37] Iliuk A, Wu XF, Li L, et al. Plasma-derived extracellular vesicle phosphoproteomics through chemical affinity purification. Journal of Proteome Research, 2020, 19(7): 2563—2574.

[38] Bhawal R, Oberg AL, Zhang S, et al. Challenges and opportunities in clinical applications of blood-based proteomics in cancer. Cancers, 2020, 12(9): 2428.

[39] Jordan HA, Thomas SN. Novel proteomic technologies to address gaps in pre-clinical ovarian cancer biomarker discovery efforts. Expert Review of Proteomics, 2023, 20(12): 439—450.

[40] Jalaleddini K, Jakimovski D, Keshavan A, et al. Proteomic signatures of physical, cognitive, and imaging outcomes in multiple sclerosis. Annals of Clinical and Translational Neurology, 2024, 11(3): 729—743.

[41] Davies MPA, Sato T, Ashoor H, et al. Plasma protein biomarkers for early prediction of lung cancer. eBioMedicine, 2023, 93: 104686.

[42] Ahamed MT, Forshed J, Levitsky A, et al. Multiplex plasma protein assays as a diagnostic tool for lung cancer. Cancer Science, 2024, 115(10): 3439—3454.

[43] Liu SQ, Shen M, Hsu EC, et al. Discovery of PTN as a serum-based biomarker of pro-metastatic prostate cancer. British Journal of Cancer, 2021, 124(5): 896—900.

[44] Petrera A, von Toerne C, Behler J, et al. Multiplatform approach for plasma proteomics: Complementarity of olink proximity extension assay technology to mass spectrometry-based protein profiling. Journal of Proteome Research, 2020, 20(1): 751—762.

[45] Puerta R, Cano A, García-González P, et al. Head-to-head comparison of aptamer- and antibody-based proteomic platforms in human cerebrospinal fluid samples from a real-world memory clinic cohort. (2024-07-18)/[2024-10-29]. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.07.18.24310563v1.

[46] Gold L, Ayers D, Bertino J, et al. Aptamer-based multiplexed proteomic technology for biomarker discovery. PLoS One, 2010, 5(12): e15004.

[47] Huang J, Chen XX, FU XK, et al. Advances in aptamer-based biomarker discovery. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2021, doi: 10.3389/fcell.2021.659760.

[48] Mysona D, Pyrzak A, Purohit S, et al. A combined score of clinical factors and serum proteins can predict time to recurrence in high grade serous ovarian cancer. Gynecologic Oncology, 2019, 152(3): 574—580.

[49] Tsim S, Alexander L, Kelly C, et al. Serum proteomics and plasma fibulin-3 in differentiation of mesothelioma from asbestos-exposed controls and patients with other pleural diseases. Journal of Thoracic Oncology, 2021, 16(10): 1705—1717.

[50] Candia J, Daya GN, Tanaka T, et al. Assessment of variability in the plasma 7k SomaScan proteomics assay. Scientific Reports, 2022, 12(1): 17147.

[51] 冉冰冰，梁楠，孙辉. 组学技术在肿瘤精准诊疗中应用的研究进展：从单组学分析到多组学整合. 中国肿瘤生物治疗杂志，2019，26(12)：1297—1304.
Ran BB, Liang N, Sun H. Advances of omics analysis technology in precise diagnosis and treatment of tumor: from single level analysis to multi-omics integrative approaches. Chinses Journal of Cancer Biotherapy, 2019, 26(12): 1297—1304. (in Chinese)

[52] 黄锐，纪翔，熊丹. 代谢组学技术在恶性肿瘤诊疗研究中的进展及应用. 临床检验杂志，2023，41(11)：854—857.
Huang R, Ji X, Xiong D. Progress and application of metabolomics technology in the diagnosis and treatment of malignant tumors. Chinese Journal of Clinical Laboratory Science, 2023, 41(11): 854—857. (in Chinese)

[53] Chiu HH, Kuo CH. Gas chromatography-mass spectrometry-based analytical strategies for fatty acid analysis in biological samples. Journal of Food and Drug Analysis, 2020, 28(1): 60—73.

[54] Wang ZY, Zhu HY, Xiong W. Advances in mass spectrometry-based multi-scale metabolomic methodologies and their applications in biological and clinical investigations. Science Bulletin, 2023, 68(19): 2268—2284.

[55] Jajin MG, Abooshahab R, Hooshmand K, et al. Gas chromatography-mass spectrometry-based untargeted metabolomics reveals metabolic perturbations in medullary thyroid carcinoma. Scientific Reports, 2022, 12(1): 8397.

[56] Chu YJ, Ge DL, Zhou JJ, et al. Controlling glycolysis to generate characteristic volatile organic compounds of lung cancer cells. Scientific Reports, 2024, 14(1): 16561.

[57] Silva C, Perestrelo R, Silva P, et al. Breast cancer metabolomics: from analytical platforms to multivariate data analysis. A review. Metabolites, 2019, 9(5): 102.

[58] Zhou J, Zhong L. Applications of liquid chromatography-mass spectrometry based metabolomics in predictive and personalized medicine. Frontiers in Molecular Biosciences, 2022, doi: 10.3389/fmolb.2022.1049016

[59] 金静怡，裘福荣，张珏. 液相色谱串联质谱技术在精准医疗中的应用进展. 中华预防医学杂志，2022，56(11)：1675—1684.
Jin JY, Qiu FR, Zhang Y. Application progress of liquid chromatography tandem mass spectrometry in precision medicine. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2022, 56(11): 1675—1684. (in Chinese)

[60] Sun Y, Zhang X, Hang D, et al. Integrative plasma and fecal metabolomics identify functional metabolites in adenoma-colorectal cancer progression and as early diagnostic biomarkers. Cancer Cell, 2024, 42(8): 1386—1400.e8.

[61] Yin F, Keller J, Kraus D, et al. A double surrogate approach for the quantitation of 2-Hydroxyglutarate—An oncometabolite in human brain tumors *via* LC-MS/MS. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2020, 179: 112916.

[62] Sanko V, Kuralay F. Label-free electrochemical biosensor platforms for cancer diagnosis: recent achievements and challenges. Biosensors, 2023, 13(3): 333.

[63] Hussain MM, Asiri AM, Rahman MM. Simultaneous detection of l-aspartic acid and *Glycine* using wet-chemically prepared Fe_3O_4@ZnO nanoparticles: real sample analysis. RSC Advances, 2020, 10(33): 19276—19289.

[64] Liu MY, Yang MQ, Wang MX, et al. A flexible dual-analyte electrochemical biosensor for salivary glucose and lactate detection. Biosensors, 2022, 12(4): 210.

[65] 李万超，马占芳. 催化反应增强痕量肿瘤标志物电化学检测性能研究进展. 首都师范大学学报(自然科学版)，2024，45(3)：64—73.
Li WC, Ma ZF. Progress in enhancing the electrochemical detection performance of trace tumor markers based on catalytic reactions. Journal of Capital Normal University (Natural Sciences Edition), 2024, 45(3): 64—73. (in Chinese)

[66] Li WC, Feng JJ, Xiong QC, et al. A novel electrochemical sensor based on HER overpotential of Ag-Cu bimetallic catalyst. Sensors and Actuators B: Chemical, 2023, 393: 134312.

[67] Oto J, Plana E, Sánchez-González JV, et al. Urinary microRNAs: looking for a new tool in diagnosis, prognosis, and monitoring of renal cancer. Current Urology Reports, 2020, 21(2): 11.

[68] Medina JE, Annapragada AV, Lof P, et al. Early detection of ovarian cancer using cell-free DNA fragmentomes and protein biomarkers. Cancer Discovery, 2025, 15(1): 105—118.

Highly Sensitive Omics-based Detection Technologies for Tumor Biomarkers

Siyuan Qiao[1]　Lin Cheng[2]　Da Han[1,2*]

1. *Institute of Molecular Medicine, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China*
2. *Hangzhou Institute of Medicine, Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China*

Abstract　Tumor biomarkers are substances produced by tumor cells or the body's responses to tumors. Compared with traditional detection methods such as tissue biopsy, liquid biopsy based on tumor biomarkers offers advantages such as low invasiveness and high convenience, which plays an irreplaceable role in clinical tumor diagnosis. In recent years, with the rapid development of omics research and continuous improvements in detection technologies, highly sensitive technologies have enabled the static detection and dynamic monitoring of tumor biomarkers in body fluids. It not only deepens our understanding of changes in the tumor microenvironment, but also provides crucial information for early diagnosis, progression monitoring and efficacy evaluation of cancers. Herein, we aim to review highly sensitive detection technologies for tumor biomarkers from the perspective of omics and discuss the principles, characteristics and clinical application values of these technologies in cancer diagnosis and treatment.

Keywords　tumor biomarkers; highly sensitive detection; omics technology; liquid biopsy; precise theranostics

韩　达　研究员，博士生导师，主要从事核酸化学与分子诊断研究，开发智能核酸工具应用于解决细胞分析与疾病诊断等生物医学难点问题。

乔思圆　上海交通大学医学院 2024 级直博生，本科专业为医学检验技术，研究生专业为临床检验诊断学。

（责任编辑　贾祖冰　张　强）

* Corresponding Author, Email: dahan@sjtu.edu.cn