

· 肿瘤早防早筛早诊 ·

DOI:10.16262/j.cnki.1000-8217.20250227.004

## 肿瘤早筛早诊与监测标志物<sup>\*</sup>

王玉珏<sup>1,2†</sup>

聂萌<sup>3†</sup>

徐依朋<sup>1,2,4</sup>

莫子贤<sup>5</sup>

胡泽平<sup>1,2\* \*</sup>

1. 清华大学药学院, 北京 100084
2. 清华—北大生命科学联合中心, 北京 100084
3. 首都医科大学公共卫生学院, 北京 100069
4. 北京大学前沿交叉学科研究院, 北京 100871
5. 苏州大学药学院, 苏州 215123

**[摘要]** 肿瘤标志物是实现肿瘤早筛、早诊和动态监测的关键工具,对精准医学的发展具有重要推动作用。本文系统梳理了肿瘤标志物的定义、分类及其科学与临床价值,重点回顾了基因、蛋白和代谢标志物在早筛、早诊和监测领域的最新研究进展,揭示其在肿瘤发生与进展中的生物学意义及应用潜力。同时,本文深入分析了肿瘤标志物研究未来5~10年亟待解决的关键科学问题和技术挑战,建议在建立标准化临床大队列、利用新技术开发高特异性标志物,以及人工智能驱动的多组学数据深度整合与挖掘等方面实现关键突破。通过理论创新与技术突破的协同推进,肿瘤标志物研究有望在未来为精准医学和肿瘤临床管理提供新动力,为患者的早期诊断和长期健康管理带来切实益处。

**[关键词]** 肿瘤标志物;精准医学;肿瘤早筛与早诊;肿瘤动态监测;标准化大队列;人工智能

### 1 肿瘤标志物的研究意义

近年来,我国癌症发病率持续上升,严重威胁居民身体健康。面对严峻的癌症防控形势,早期诊断和早期治疗成为降低癌症死亡率的关键环节,有助于提高癌症治愈率,减轻社会医疗负担,是国家健康战略需求的重要部分。

肿瘤标志物是指在肿瘤发生、发展、转移等过程中,由肿瘤细胞自身或是因机体对肿瘤反应而产生的与肿瘤相关的分子或物质。这些物质能够在体液(如血液、尿液、唾液等)或者肿瘤组织中被检测到,包括基因和遗传标志物、蛋白质、激素、酶、代谢

物等,并且与肿瘤的发生、分期、预后和治疗反应等具有一定的关联性<sup>[1,2]</sup>。因此,针对肿瘤标志物的研究具有广泛的科学价值和临床意义。一方面,它能够推动肿瘤生物学的深入理解,揭示肿瘤发生和进展的分子机制,为发现新型潜在治疗靶点提供理论依据。另一方面,肿瘤标志物能够为癌症早期筛查和诊断、预后和疗效监测等方面提供重要依据。例如,肿瘤标志物能够在肿瘤发展的早期阶段通过血液、尿液或其他体液检测出异常,帮助实现早期筛查和早期诊断。鉴于肿瘤患者存在显著的个体差异,肿瘤标志物可作为现有技术的补充,帮助更加精确地评估患者的肿瘤分期、肿瘤负荷和预后风险。此

收稿日期:2024-11-29;修回日期:2025-02-20

† 共同第一作者。

\* 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: zeping\_hu@tsinghua.edu.cn

本文受到国家自然科学基金项目(82430088,92057209)的资助。

引用格式:王玉珏,聂萌,徐依朋,等. 肿瘤早筛早诊与监测标志物. 中国科学基金, 2025, 39(1): 80-90.

Wang YJ, Nie M, Xu YP, et al. Biomarkers for early cancer screening, diagnosis, and dynamic monitoring. Bulletin of National Natural Science Foundation of China, 2025, 39(1): 80-90. (in Chinese)

外,肿瘤标志物在治疗过程中进行动态监测有助于评估治疗反应以及监测肿瘤的复发或转移,进而评估患者的生存期和疾病进展,从而为个体化治疗方案的制定提供重要基础<sup>[3]</sup>。

《“健康中国 2030”规划纲要》中提出,要完善癌症防治体系,强化癌症筛查和早诊早治能力,提升规范诊疗水平。研究肿瘤标志物有助于提升癌症患者的生存率,降低癌症治疗的社会负担,提高医疗服务的可及性。因此,发现新型肿瘤生物标志物是实现精准医疗和国民健康的关键部分。

## 2 肿瘤标志物的研究进展

### 2.1 早筛标志物的研究进展

肿瘤早期筛查,是指对尚未出现异常症状的目标人群进行肿瘤或肿瘤前病变的鉴别,提前发现高危人群,有助于提高癌症生存率。传统的肿瘤早筛方式包括医学影像学检查和组织活检等,然而,由于侵入性强、敏感性低、价格高等特点,上述临床检测方法不适于尚无症状人群的大规模筛查。

在过去,基于血液的蛋白质肿瘤标志物检测在肿瘤早期筛查中得到广泛应用(表 1),这些蛋白质肿瘤标志物包括与前列腺癌有关的前列腺特异性抗原(PSA)、与消化道肿瘤相关的癌胚抗原(CEA)以及肝细胞癌有关的甲胎蛋白(AFP)等,可以实现相关癌症的早期筛查<sup>[4-6]</sup>。上述基于血液的蛋白质肿瘤标志物具有非侵入性、可及性高的优势,然而,单一标志物的检测灵敏度仍相对较低,具有局限性。近期,一项研究建立了一项基于人工智能技术的含 7 种特异性蛋白质肿瘤标志物的 OncoSeek 检测技术,可以实现无创、稳健和高效的泛癌种早期筛查,展现出极高的敏感性<sup>[7]</sup>。因此,在未来开发基于多蛋白肿瘤标志物组合,建立高可及性的通用型筛查技术至关重要。

随着液体活检技术快速发展,利用体液样本(血液、尿液、唾液等)检测循环肿瘤细胞(CTC)、循环肿瘤 DNA(ctDNA)、循环游离 DNA(cfDNA)、蛋白质和代谢物以及其他生物标志物,能够实现更加精准的癌症早期筛查<sup>[8-11]</sup>。其中,ctDNA 作为一种重要的液体活检手段,具有无创或微创、可反复采集和克服瘤内异质性等优势,在癌症筛查中显示出巨大潜力<sup>[12,13]</sup>。此外,cfDNA 作为一种新型非侵入性诊断技术,在多种类型癌症中均显示出广泛的适用性、高灵敏度和特异性<sup>[14]</sup>。例如,Galleri 技术通过检测血

液中 cfDNA 的肿瘤特异性信号能够同时检测 50 多种癌症类型,实现泛癌种早期筛查<sup>[15]</sup>。此外,一项研究通过对 cfDNA 进行突变和甲基化改变的多重分析,在肝癌的早期诊断中展现出潜在价值<sup>[16]</sup>。

代谢异常是肿瘤的重要特征之一,越来越多的研究证实小分子代谢物可作为新型肿瘤标志物。例如,游离糖胺聚糖作为一种代谢性肿瘤标志物,用于 14 种类型癌症的早期筛查<sup>[17]</sup>。此外,在多种癌症中,异柠檬酸脱氢酶(IDH1/2)突变可导致肿瘤中 2-羟基戊二酸(2-HG)的异常积累,因此,2-HG 水平升高可作为临床 IDH 突变癌症的无创筛查肿瘤标志物<sup>[18]</sup>。值得注意的是,肿瘤来源外泌体作为一种由细胞膜通过内吞作用形成的纳米级泡囊,可通过携带细胞内的蛋白质、脂质、mRNA、miRNA 和 DNA 等成分,与其他细胞交流并参与多种生物学过程,如细胞迁移和肿瘤转移等。外泌体中的特定分子,如肿瘤特异性蛋白质(CEA、CA-125、CA19-9 等)和 miRNA,可在肿瘤早期被检测到。因此,外泌体检测也已成为潜在的肿瘤早期筛查标志物<sup>[19]</sup>。

### 2.2 早期辅助诊断标志物的研究进展

肿瘤早期诊断是提高治疗效果、改善患者预后的关键。早期辅助诊断标志物能够通过反映肿瘤特异性分子变化辅助对早期病变的诊断,提高肿瘤诊断的准确性,弥补传统影像学或组织病理学的局限性。

基因辅助诊断标志物包括检测肿瘤相关基因的突变、拷贝数变化或表观遗传修饰,是肿瘤早期诊断的重要手段。例如,乳腺癌易感基因(BRCA1/2)的基因突变检测极大促进了乳腺癌和卵巢癌等相关肿瘤发病风险的评估,已经广泛应用于早期筛查和预防决策中,并推动了针对 DNA 修复酶(PARP)抑制剂的开发和应用,并可协助制定精准诊疗方案<sup>[20-22]</sup>。此外,TP53 突变在多种癌症的早期诊断中具有重要作用,尤其适合无创液体活检检测<sup>[23]</sup>。近年,基于肿瘤相关基因甲基化修饰的肿瘤标志物研究进展迅速,例如,Septin9 甲基化检测已被批准用于结直肠癌的早期诊断<sup>[24]</sup>。

基于蛋白质的肿瘤标志物在肿瘤辅助诊断中具有潜在价值,但其单独用于早期诊断仍存在敏感性和特异性不足的局限性。例如,细胞角蛋白片段(CYFRA21-1)对非小细胞肺癌的辅助诊断具有一定意义,但其单独用于早期筛查时敏感度和特异性尚无法满足临床需求<sup>[25]</sup>。近年来的研究更倾向于采用多标志物联用策略,如将 CYFRA21-1 与

proGRP、CEA 联合并结合低剂量 CT 影像,可显著提升肺小结节良恶性鉴别能力。相较而言,卵巢癌相关标志物人附睾蛋白 4(HE4)在早期诊断中的应用更为突出——其联合 CA125 检测时,能有效区分卵巢癌与良性妇科疾病,为高危人群分层提供了有力工具<sup>[26]</sup>。血清降钙素(Calcitonin)作为一类多肽类激素,在甲状腺髓样癌的早期诊断中展现特异性和敏感性<sup>[27]</sup>。此外,乳酸是肿瘤细胞糖酵解(“沃伯格效应”)的典型产物,而乳酸脱氢酶(LDH)已被证明在淋巴瘤、骨髓瘤、白血病等多种癌症中的具有早期诊断价值<sup>[28]</sup>。近期,国内一项研究利用血清蛋白质组学结合机器学习开发了蛋白质肿瘤标志物组合,在改善肝癌早期诊断中具有巨大潜力<sup>[29]</sup>。不仅如此,研究发现基于机器学习和血浆脂质组学开发的新型人工智能辅助代谢性肿瘤标志物,促进实现早期肺癌的诊断<sup>[30]</sup>。另一项研究则发现基于代谢组学构建的机器学习模型能够助力胃癌的早期诊断<sup>[31]</sup>。

### 2.3 监测标志物的研究进展

肿瘤监测生物标志物用于追踪肿瘤患者的疾病进展,包括肿瘤治疗过程中监测肿瘤活动、评估治疗效果、预测复发和转移,通过评估纵向动态变化,为个性化治疗提供实时依据。例如,定期检测肿瘤患者的标志物水平能够帮助医生判断肿瘤是否对治疗产生抗性,或是否出现了新的转移灶。

基因监测标志物通过检测基因突变、拷贝数变异或 DNA 甲基化模式等,为肿瘤的动态评估和治疗策略调整提供了关键信息。以表皮生长因子受体(EGFR)突变为例,通过组织标本或液体活检技术监测非小细胞肺癌患者治疗过程中药物响应,为及时调整靶向治疗方案提供依据<sup>[32]</sup>。Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因(KRAS)突变也是典型监测标志物,在预测转移性结直肠癌患者对 FTD/TPI 化疗的疗效方面具有重要意义<sup>[33]</sup>。此外,同源性磷酸酶—张力蛋白基因(PTEN)突变是前列腺癌、乳腺癌等多种癌症中的常见突变,该突变和癌症的进展和耐药性密切相关<sup>[34,35]</sup>。除了基因突变,拷贝数变异能够

反映肿瘤细胞基因组的不稳定性,进而影响肿瘤的发生、进展和耐药性。例如,人表皮生长因子受体-2(HER2)基因拷贝数异常是乳腺癌的重要监测标志物,可用于预测靶向治疗反应<sup>[36]</sup>。值得注意的是,一项研究显示肝癌原发灶 7 个拷贝数改变可作为原发肝癌手术切除后发生肝外转移的独立预测因素<sup>[37]</sup>。近年来,DNA 甲基化的状态变化,如乳腺癌易感基因 1(BRCA1)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 2A(CDKN2A)等基因甲基化可用于乳腺癌、肺癌等的动态监测,并展现出较高的灵敏度<sup>[38-41]</sup>。

蛋白监测标志物在肿瘤进展追踪和疗效评估中发挥了重要作用,因其直接反映了肿瘤细胞的功能变化。在肿瘤进展追踪方面,CEA 是消化系统肿瘤常用的监测标志物,如结直肠癌,其水平升高通常提示复发或转移的风险<sup>[5]</sup>。而在疗效评估方面,AFP 用于肝细胞癌患者的术后复发监测,被广泛应用于动态评估治疗效果<sup>[42]</sup>。近年来,PD-L1 作为免疫治疗的关键蛋白标志物,虽然可以指导治疗选择,但目前的技术手段仅能通过静态检测反映 PD-L1 的基线水平,难以实时监测其动态变化以反映免疫治疗的长期效果<sup>[43]</sup>。同时,循环肿瘤细胞(CTCs)中的特定蛋白(如 EpCAM、Vimentin、N-cadherin 等)被证明对于肿瘤转移的动态监测具有潜在价值<sup>[44]</sup>。

在肿瘤监测中,代谢性肿瘤标志物能够为评估肿瘤治疗效果、复发和转移等方面提供重要信息。其中,乳酸作为经典的代谢性标志物,其在血液中的浓度与肿瘤负荷、肿瘤侵袭性和治疗反应等相关<sup>[45,46]</sup>。此外,在 IDH 突变的脑肿瘤和血液系统肿瘤中,2-HG 也是评估治疗反应和跟踪突变的重要标志物<sup>[47]</sup>。一项研究通过对黑色素瘤和肾细胞癌患者进行血清代谢组分析,发现色氨酸代谢通路是影响免疫治疗效果的关键因素,提出对肿瘤患者免疫治疗过程中进行阶段性代谢物监测的必要性和可行性<sup>[48]</sup>。值得注意的是,在针对胰腺癌患者的研究中,发现肠道菌群的一种色氨酸代谢物(吡啶-3-乙酸)能够影响并预测胰腺癌患者的化疗疗效<sup>[49]</sup>。

表 1 部分已上市的肿瘤标志物

Table 1 Selected Commercially Available Tumor Biomarkers

生物标志物	商品名	生化本质	检测方法	临床应用场景	上市时间	肿瘤类型	参考文献
CEA	Lumipulse <sup>®</sup> G CEA-N	蛋白	化学发光法	早筛、早诊	1996 年	肝癌	[50]
MUC16(CA125)	Lumipulse <sup>®</sup> G CA125II	蛋白	化学发光法	早筛、早诊	1996 年	卵巢癌	[51]
BRCA1 突变	BRACAnalysis <sup>®</sup>	基因	基因测序、突变筛查	早筛、早诊	1996 年	乳腺癌、卵巢癌	[52]
CA-125	Lumipulse <sup>®</sup> G CA125II	蛋白	化学发光法	早诊	1996 年	卵巢癌	[53]

(续表)

生物标志物	商品名	生化本质	检测方法	临床应用场景	上市时间	肿瘤类型	参考文献
AFP	Lumipulse <sup>®</sup> G AFP-N	蛋白	化学发光法	早诊	1997 年	肝癌、睾丸癌	[54]
Calcitonin	Calcitonin IRMA Kit	蛋白	放射免疫测定	早诊	1998 年	甲状腺髓样癌	[55]
$\beta$ -hCG	Lumipulse <sup>®</sup> G hCG	蛋白	化学发光法	早诊	1999 年	睾丸癌、卵巢癌	[56]
NSE	NSE ELISA Kit	蛋白	酶联免疫吸附测定	早诊	2000 年	神经母细胞瘤、小细胞肺癌	[57]
CD19	BD Pharmingen <sup>™</sup> CD19 Antibody	蛋白	双色流式细胞术、细胞染色	早诊、监测	1997 年	白血病和淋巴瘤	[58]
热休克蛋白 Hsp90 $\alpha$	热休克蛋白 90 $\alpha$ (Hsp90 $\alpha$ ) 定量检测试剂盒	蛋白	酶联免疫法	早诊、监测	2013 年	肺癌、肝癌	[59]
NTRK	VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay	蛋白	免疫组织化学染色	早诊、监测	2019 年	肝癌、胃癌	[60]
Thyroglobulin	BRAHMS Tg-plus	蛋白	化学发光免疫测定	监测	2000 年	甲状腺癌	[61]
BCR-ABL 融合基因	Xpert <sup>®</sup> BCR-ABL Ultra	基因	实时定量 PCR	监测	2010 年	慢性髓性白血病	[62]
PD-L1	Dako PD-L1 IHC 22C3 pharmDx	蛋白	免疫组织化学染色	监测	2015 年	非小细胞肺癌、胃癌	[63]
EGFR/ALK/ROS1/BRAF/KRAS/HER2 基因突变联合检测	益胜康 <sup>™</sup> 基因突变检测试剂盒	基因	可逆末端终止测序法	监测	2018 年	肺癌	[64]

### 3 肿瘤标志物研究面临的科学问题与技术挑战

#### 3.1 肿瘤标志物研究亟待解决的关键科学问题

肿瘤标志物研究的核心需求之一是建立标准化的临床大队列,这是验证标志物敏感性、特异性和临床适用性的关键所在<sup>[2]</sup>。大规模队列数据能够全面捕捉肿瘤的异质性特征,从而确保研究结果具有广泛适用性。然而,构建标准化大队列面临诸多挑战,包括患者招募、随访管理和数据收集一致性问题<sup>[65]</sup>。其中,样本的高质量采集与存储尤为重要,其要求对血液、组织、尿液等多种标本的处理流程进行严格规范,以确保研究的准确性<sup>[66]</sup>。此外,队列研究的长期随访要求既要详细记录患者的临床病程,又需动态采集多组学数据,为纵向分析奠定坚实基础。这种分析能够揭示肿瘤标志物随时间的变化趋势,对于理解肿瘤的进展和治疗反应意义重大。在此过程中,标准化的伦理审批与数据隐私保护政策不可忽视,它们既是确保研究合法合规的重要保障,也是赢得患者信任的关键因素。通过建立这样的队列,不仅能为单一标志物的验证提供高质量数据,还可通过整合分析挖掘联合标志物的潜在价

值,为肿瘤标志物的开发与临床转化奠定坚实基础,从而加速从实验室研究到实际应用的转化过程。

在标准化队列研究的基础上,进一步发现高特异性、高敏感性的肿瘤标志物已成为当前研究的重点,也是攻克肿瘤诊断和监测难题的重要手段<sup>[2]</sup>。新技术的快速发展为标志物的发现提供了全新的工具和视角。例如,单细胞组学技术能够深入解析肿瘤组织中的细胞异质性,揭示罕见但具有重要诊断意义的细胞群特征<sup>[67]</sup>;而空间组学技术则将标志物的表达模式与组织微环境联系起来,为标志物功能解析提供了独特的空间维度<sup>[68]</sup>。此外,高通量测序与质谱分析的结合使多组学整合分析成为可能,通过基因、蛋白和代谢物的联合研究,有望发现具有潜在诊断或治疗价值的标志物<sup>[69]</sup>。人工智能(Artificial Intelligence, AI)技术的引入显著提升了大规模数据的处理能力和模式识别效率,为标志物筛选提供了精准的算法支持<sup>[70]</sup>。然而,这些新技术在实际应用中仍面临成本高昂、数据解读复杂以及临床验证不足等挑战。通过技术优化和跨学科协作,这些工具有望更高效地服务于标志物的系统化研究,从而加速特异性和敏感性更高的肿瘤标志物

走向临床。

在标志物发现的基础上,动态监测与实时反馈逐渐成为提升肿瘤管理精确性的重要方向。相比传统的单次检测,动态监测的优势在于通过多时间点采样监控标志物水平的变化趋势,从而提供更全面的疾病状态评估。例如,动态监测 ctDNA 的波动可早期捕捉耐药突变的出现或复发的信号,为及时调整治疗方案提供依据<sup>[12,13]</sup>。多次检测蛋白标志物如 CEA 和 AFP 水平,可帮助判断治疗疗效及转移风险<sup>[71]</sup>。实时反馈依赖于高灵敏度检测技术,如数字 PCR 和高分辨率质谱,为低丰度标志物的捕捉提供了技术保障<sup>[72,73]</sup>。然而,动态监测在实际应用中面临样本采集频率、技术成本 and 数据分析复杂性的多重挑战。未来,智能化监测设备和 AI 驱动的数据整合有望进一步提高动态监测的精度与反馈效率,为个体化治疗和精准管理提供技术支持。

最后,肿瘤标志物的临床转化是将基础研究成果应用于实际诊断和治疗的关键一步,其核心在于实现实验室发现到临床应用的无缝衔接。成功的临床转化需要经历严格的多阶段验证,包括实验室检测、临床小规模试验和大规模队列研究,以确保标志物的特异性、敏感性及稳定性能够满足临床需求<sup>[74]</sup>。同时,还需开发更为经济、快速且易操作的标准化试剂盒或仪器,以适应标志物在临床环境中的实际使用。与此同时,监管审批作为转化过程中的重要环节,涵盖数据合规性、伦理评估以及产品安全性与有效性的审核。此外,不同医疗机构间的技术水平与资源差异可能对标志物的推广与普及构成挑战,因此制定统一的检测标准和规范流程尤为重要。在这一背景下,伴随诊断(Companion Diagnostics)的快速发展为肿瘤标志物的成功转化树立了典范,其通过标志物导向的个性化医疗方案,为靶向治疗和免疫治疗提供了重要支持,大幅提升了标志物的临床应用价值<sup>[75]</sup>。然而,标志物的临床转化仍需应对技术成本高昂、适应证范围受限以及临床验证周期较长等难题。通过加强多学科协作和产学研联动,有望逐步克服这些障碍,为肿瘤标志物的临床转化注入持续动力,进一步推动精准医疗的高质量发展。

### 3.2 肿瘤标志物发现中面临的技术挑战

在肿瘤标志物研究中,样本采集、处理和分析流程缺乏统一标准化,是制约研究质量和结果可比性的主要瓶颈之一。不同研究机构在样本采集和储存

上的差异会直接影响标志物稳定性及研究结果的可靠性。例如,血液样本的保存温度和抗凝剂的选择会直接影响循环肿瘤 DNA 或蛋白标志物的完整性<sup>[76]</sup>。处理流程的标准化同样至关重要,包括样本离心条件、细胞分离或分子提取步骤等,都需确保一致性,以避免技术误差的引入。在数据分析环节,不同平台的检测灵敏度和特异性存在差异,导致标志物的检测结果难以互相验证和整合。此外,缺乏国际通用的质量控制体系和技术规范,增加了研究结果重复验证的难度。标准化流程的建立需要多方协作,包括制定采集和处理的详细操作规程,并开发统一的分析工具和数据共享平台。通过标准化样本管理和分析流程,能够提升肿瘤标志物研究的可信度和临床转化效率。

进一步而言,肿瘤样本的异质性是肿瘤标志物研究中的一大难题。异质性不仅体现在不同患者间肿瘤类型和进展阶段的显著差异,还包括同一肿瘤中不同细胞间的特征差异<sup>[77]</sup>。这种高度异质性可能使某些标志物仅在特定患者群体或肿瘤亚型中具有诊断或预测价值,限制了标志物的广泛适用性。例如,EGFR 突变仅在非小细胞肺癌中具有重要作用,体现出标志物的适用性受限<sup>[32]</sup>。此外,异质性导致标志物研究中的假阴性和假阳性结果较为常见,影响敏感性和特异性指标。单细胞组学和空间组学等技术为解读肿瘤异质性提供了前所未有的分辨力,有助于揭示不同细胞群的标志物特性<sup>[67]</sup>。然而,这些技术的高成本和复杂数据处理仍是阻碍其广泛应用的因素。未来,亟须发展高效且经济可行的技术,结合多组学数据,才能克服异质性带来的挑战,为标志物研究提供更加普适和精准的解决方案。

与此同时,肿瘤的时空动态变化也给标志物研究带来了额外的复杂性。因此,标志物的时空动态性研究不足已成为肿瘤标志物发现和应用中的重要短板。肿瘤的发生发展是一个动态的生物过程,不同阶段和部位的肿瘤表现出截然不同的分子特征。例如,在早期阶段,肿瘤细胞可能主要表现出异常的细胞增殖标志物(如 Ki-67),而随着肿瘤进展,标志物可能转向反映肿瘤侵袭和转移特性的分子(如 E-cadherin 表达的降低)<sup>[78,79]</sup>。这种动态变化对标志物的筛选和应用提出了更高要求,需考虑肿瘤的分期和生物学特性。此外,肿瘤微环境中的标志物表达和分布也存在空间异质性,如中心坏死区和侵袭

边缘的分子特征差异<sup>[68]</sup>。如果时空动态性未被充分纳入研究模型,可能会遗漏关键特征,从而降低标志物的临床适用性。目前,大多数研究仍基于静态样本和单时间点数据,无法全面反映肿瘤的动态变化过程。尽管单细胞组学和空间组学技术能够提供一定的时空分辨率,但由于其高成本和复杂的数据处理,限制了其在大规模标志物研究中的应用。未来,需要通过纵向样本采集、动态监测和多模态数据整合,系统研究标志物的时空变化规律,从而开发更符合疾病动态特征的肿瘤标志物。

此外,缺乏专门的数据整合工具已成为制约肿瘤标志物研究进展的关键瓶颈<sup>[80]</sup>。肿瘤标志物的发现涉及基因、蛋白、代谢物等多组学数据,这些数据通常具有高维度、异质性和复杂的关联关系,仅依靠传统的统计方法难以全面解析。因此,研究者们正在寻求新的分析策略,以克服传统方法的局限性<sup>[81]</sup>。人工智能(AI),尤其是深度学习技术,能够从大规模、多维度的数据中自动提取潜在模式,为多组学数据的整合和标志物筛选提供了强大的工具。这些技术利用卷积神经网络、循环神经网络等先进算法,识别数据中的复杂模式和关联,从而补充了传统数据处理方法的不足<sup>[82]</sup>。尽管人工智能技术在肿瘤标志物研究中展现出潜力,但目前专门针对这一领域的 AI 工具仍然不足,许多研究仍然依赖于传统通用算法,这些算法无法充分满足肿瘤标志物研究高特异性、高敏感性的需求。例如,在乳腺癌的多组学数据研究中,传统通用算法往往难以充分捕捉与激素受体状态相关的复杂分子特征。而基于卷积神经网络的深度学习模型能够基于数字病理数据准确区分分子亚型,为乳腺癌的精准诊疗提供了重要支持<sup>[83]</sup>。此外, AI 模型的训练需要大规模、标准化的数据,但数据共享和整合平台的缺乏使得此类数据集难以获得,因而限制了 AI 模型的性能。未来建设开放的、标准化的多组学数据库,可以促进 AI 模型的训练和优化,从而提高肿瘤标志物研究的效率和准确性<sup>[84]</sup>。

#### 4 未来 5~10 年肿瘤标志物研究的发展目标

首先,建立标准化的临床大队列将成为推动肿瘤标志物研究的重要目标。临床大队列可以提供多样化且高质量的数据源,为标志物的筛选、验证和性能评估提供可靠的基础。标准化工作应覆盖研究的

各个环节,包括实验设计的规范化,以确保研究目的清晰且变量可控。样本的收集、储存和处理必须在统一的条件下进行,以避免数据偏差;生物样本采集的方法也需要进一步优化和标准化,从而确保数据质量的一致性和稳定性。此外,基于临床大队列所产生的多维数据,包括患者临床特征、生物标本的分子数据(如基因组、转录组、蛋白组等)以及随访信息,其处理和分析流程的标准化可以减少因分析方法差异而导致的结果偏差,这一点同样至关重要。全面标准化能够提高标志物研究的效率和可信度,同时推动不同机构之间的数据共享与协作。这有助于发现高质量的标志物,为肿瘤的诊断与治疗提供更可靠的工具,推动肿瘤标志物研究从实验室走向临床。

其次,利用新兴技术推动高特异性和高敏感性的肿瘤标志物发现将是未来研究的核心方向之一。单细胞组学技术能够在单细胞分辨率下揭示肿瘤的异质性,为标志物的精准定位提供前所未有的细节支持<sup>[67]</sup>。与此同时,空间组学技术可整合肿瘤组织中标志物的表达与其微环境的空间分布,揭示肿瘤细胞间的相互作用及其动态变化<sup>[68]</sup>。此外,高通量测序和质谱技术的持续优化,使得基因、蛋白和代谢物层面的标志物筛选更加全面且高效<sup>[69]</sup>。然而,这些技术的高成本和复杂性目前仍然是推广应用的主要障碍。未来亟须开发更加经济高效且用户友好的平台,以便更广泛地普及这些工具。通过多技术联用和数据整合,可以更有效地筛选出特异性更强、敏感性更高的肿瘤标志物,最终为临床诊断和治疗提供更可靠的支持。

最后,人工智能在未来肿瘤标志物研究中将发挥关键作用。多组学数据,包括基因组、转录组、蛋白组和代谢组等,能够从多维度揭示肿瘤发生发展的全景视图。但这些数据通常具有维度高、异质性强和动态关联复杂等特征,导致无法使用传统分析方法对其进行解析<sup>[85]</sup>。人工智能,尤其是机器学习和深度学习技术,凭借其强大的模式识别和数据整合能力,已逐渐成为肿瘤标志物筛选和功能预测的有力工具<sup>[86]</sup>。尽管如此,当前 AI 技术在肿瘤标志物研究中的应用仍面临挑战,例如数据标准化不足、模型可解释性较低及数据共享限制<sup>[87]</sup>。为此,未来需要建立开放且标准化的多组学数据库并开发适应肿瘤标志物研究需求的专用 AI 算法,为肿瘤诊疗提供创新性工具和方案,加速标志物的发现和临床应

用,推动精准医学的发展<sup>[88]</sup>。

## 5 结 语

肿瘤标志物的研究为肿瘤的早期筛查、精准诊断、疗效监测和预后评估提供了重要工具,是实现肿瘤精准医学的核心支柱之一。近年来,随着分子生物学技术的快速发展,多种肿瘤标志物在临床应用中展现出显著潜力,例如液体活检中的循环肿瘤DNA(ctDNA)和蛋白质组标志物的研究正逐步实现临床转化。然而,当前研究仍面临诸多挑战,包括标志物特异性和敏感性不足、多组学数据整合的技术难题、时空动态特征研究的缺失以及临床转化过程中的瓶颈问题。为应对这些挑战,未来应重点推动标准化临床大队列建设,利用前沿技术开发新型肿瘤标志物,并探索基于人工智能的多组学数据分析方法,以推动肿瘤标志物研究的进一步发展。

展望未来5~10年,肿瘤标志物研究将朝着高精度、动态化和跨学科整合的方向发展。生物医学、人工智能、数据科学等多学科的协作,将进一步助力肿瘤生物标志物的发现。同时,标志物研究的产业化和临床转化将推动相关技术的进步,并带来更广泛的社会效益,促进个性化医疗的普及。面对全球范围内肿瘤防治的挑战,持续的创新与系统性研究将为建立更加高效、更加公平的肿瘤诊治体系奠定坚实基础,助力全球健康事业迈上新台阶。

**致谢** 感谢参加“双清论坛”的全体专家及相关领域科学家。

## 参 考 文 献

- [1] Passaro A, Al Bakir M, Hamilton EG, et al. Cancer biomarkers: Emerging trends and clinical implications for personalized treatment. *Cell*, 2024, 187(7): 1617—1635.
- [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] Jiang LY, Lin XY, Chen FH, et al. Current research status of tumor cell biomarker detection. *Microsystems & Nanoengineering*, 2023, 9: 123.
- [4] Van Poppel H, Albrecht T, Basu P, et al. Serum PSA-based early detection of prostate cancer in Europe and globally: past, present and future. *Nature Reviews Urology*, 2022, 19(9): 562—572.
- [5] Malalur PG, Mo XK, Hoyd R, et al. Investigating intra-tumor microbes, blood microbes, and CEA for development of non-invasive biomarkers in colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2021, 39(15\_suppl): 3551.
- [6] Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2023, 78(6): 1922—1965.
- [7] Luan Y, Zhong GL, Li SY, et al. A panel of seven protein tumour markers for effective and affordable multi-cancer early detection by artificial intelligence: a large-scale and multicentre case-control study. *EClinicalMedicine*, 2023, 61: 102041.
- [8] Lin DF, Shen LS, Luo M, et al. Circulating tumor cells: biology and clinical significance. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2021, 6(1): 404.
- [9] Abbosh C, Hodgson D, Doherty GJ, et al. Implementing circulating tumor DNA as a prognostic biomarker in resectable non-small cell lung cancer. *Trends in Cancer*, 2024, 10(7): 643—654.
- [10] Manning-Geist B, Patel JAA, Marra A, et al. Cell-free DNA analysis as a molecular tool to monitor response to immune checkpoint inhibition in endometrial cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2022, 40(16\_suppl): 5592.
- [11] De Rubis G, Rajeev Krishnan S, Bebawy M. Liquid biopsies in cancer diagnosis, monitoring, and prognosis. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2019, 40(3): 172—186.
- [12] 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会. ctDNA高通量测序临床实践专家共识(2022年版). *中国癌症防治杂志*, 2022, 14(3): 240—252.  
Tumor marker committee of Chinese anti-cancer association. Expert consensus on clinical practice of ctDNA next generation sequencing (2022 edition). *Chinese Journal of Oncology Prevention and Treatment*, 2022, 14(3): 240—252. (in Chinese)
- [13] Cohen SA, Liu MC, Aleshin A. Practical recommendations for using ctDNA in clinical decision making. *Nature*, 2023, 619(7969): 259—268.
- [14] Cristiano S, Leal A, Phallen J, et al. Genome-wide cell-free DNA fragmentation in patients with cancer. *Nature*, 2019, 570(7761): 385—389.
- [15] Hall MP, Aravanis AM. The galleri assay. *Circulating Tumor Cells*. Cham: Springer International Publishing, 2023: 633—664.

- [16] Wang P, Song QQ, Ren J, et al. Simultaneous analysis of mutations and methylations in circulating cell-free DNA for hepatocellular carcinoma detection. *Science Translational Medicine*, 2022, 14(672): eabp8704.
- [17] Bratulic S, Limeta A, Dabestani S, et al. Noninvasive detection of any-stage cancer using free glycosaminoglycans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2022, 119(50): e2115328119.
- [18] Waitkus MS, Diplas BH, Yan H. Biological role and therapeutic potential of IDH mutations in cancer. *Cancer Cell*, 2018, 34(2): 186—195.
- [19] Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*, 2020, 367(6478): eaau6977.
- [20] Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, et al. Veliparib with first-line chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, 2019, 381(25): 2403—2415.
- [21] Clements KE, Schleicher EM, Thakar T, et al. Identification of regulators of poly-ADP-ribose polymerase inhibitor response through complementary CRISPR knockout and activation screens. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 6118.
- [22] 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会, 上海市抗癌协会肿瘤标志物专业委员会. 基于中国人群的 BRCA 胚系突变筛查专家共识 (2024 年版). *中国癌症杂志*, 2024, 34(2): 220—238.  
China Anti-Cancer Association Tumor Biomarker Professional Committee, Shanghai Anti-Cancer Association Tumor Biomarker Professional Committee. Expert consensus on population-based BRCA germline mutation screening in China (2024 edition). *China Oncology*, 2024, 34(2): 220—238. (in Chinese)
- [23] Funk JS, Klimovich M, Drangenstein D, et al. Deep CRISPR mutagenesis characterizes the functional diversity of TP53 mutations. *Nature Genetics*, 2025, 57(1): 140—153.
- [24] Ma ZY, Law WL, Ng EKO, et al. Methylated septin 9 and carcinoembryonic antigen for serological diagnosis and monitoring of patients with colorectal cancer after surgery. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 10326.
- [25] 中华医学会肿瘤学分会. 中华医学会肺癌临床诊疗指南 (2024 版). *中华肿瘤杂志*, 2024, 46(9): 805—843.  
Oncology Society of Chinese Medical Association. Chinese Medical Association guideline for clinical diagnosis and treatment of lung cancer (2024 edition). *Chinese Journal of Oncology*, 2024, 46(9): 805—843. (in Chinese)
- [26] Samborski A, Blackman AM, Miller MC, et al. Biomarker lead time for predicting progression in women with ovarian cancer compared to imaging. *Journal of Clinical Oncology*, 2020, 38(15\_suppl): e18074.
- [27] Verbeek HH, de Groot JWB, Sluiter WJ, et al. Calcitonin testing for detection of medullary thyroid cancer in people with thyroid nodules. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020, 3(3): CD010159.
- [28] Claps G, Faouzi S, Quidville V, et al. The multiple roles of LDH in cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2022, 19(12): 749—762.
- [29] Xing XH, Cai LS, Ouyang JH, et al. Proteomics-driven noninvasive screening of circulating serum protein panels for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Nature Communications*, 2023, 14(1): 8392.
- [30] Wang GX, Qiu MT, Xing XD, et al. Lung cancer scRNA-seq and lipidomics reveal aberrant lipid metabolism for early-stage diagnosis. *Science Translational Medicine*, 2022, 14(630): eabk2756.
- [31] Chen YZ, Wang BH, Zhao YZ, et al. Metabolomic machine learning predictor for diagnosis and prognosis of gastric cancer. *Nature Communications*, 2024, 15(1): 1657.
- [32] Kolesar J, Peh S, Thomas L, et al. Integration of liquid biopsy and pharmacogenomics for precision therapy of EGFR mutant and resistant lung cancers. *Molecular Cancer*, 2022, 21(1): 61.
- [33] van de Haar J, Ma XH, Ooft SN, et al. Codon-specific KRAS mutations predict survival benefit of trifluridine/tipiracil in metastatic colorectal cancer. *Nature Medicine*, 2023, 29(3): 605—614.
- [34] Cheng FX, Eng C. PTEN mutations trigger resistance to immunotherapy. *Trends in Molecular Medicine*, 2019, 25(6): 461—463.
- [35] Pinsky PF, Prorok PC, Kramer BS. Prostate cancer screening—A perspective on the current state of the evidence. *New England Journal of Medicine*, 2017, 376(13): 1285—1289.
- [36] Swain SM, Shastry M, Hamilton E. Targeting HER2-positive breast cancer: advances and future directions. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2023, 22(2): 101—126.
- [37] Sun YF, Wu P, Zhang ZF, et al. Integrated multi-omics profiling to dissect the spatiotemporal evolution of metastatic hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell*, 2024, 42(1): 135—156. e17.

- [38] Glodzik D, Bosch A, Hartman J, et al. Comprehensive molecular comparison of BRCA1 hypermethylated and BRCA1 mutated triple negative breast cancers. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 3747.
- [39] Wei B, Wu FX, Xing WQ, et al. A panel of DNA methylation biomarkers for detection and improving diagnostic efficiency of lung cancer. *Scientific Reports*, 2021, 11(1): 16782.
- [40] Huang T, Chen XY, Hong QX, et al. Meta-analyses of gene methylation and smoking behavior in non-small cell lung cancer patients. *Scientific Reports*, 2015, 5: 8897.
- [41] Ye PP, Viens R, Shelburne KE, et al. Molecular counting enables accurate and precise quantification of methylated ctDNA for tumor-naive cancer therapy response monitoring. *Scientific Reports*, 2025, 15(1): 5869.
- [42] Zhu AX, Dayyani F, Yen CJ, et al. Alpha-fetoprotein as a potential surrogate biomarker for atezolizumab + bevacizumab treatment of hepatocellular carcinoma. *Clinical Cancer Research*, 2022, 28(16): 3537—3545.
- [43] Doroshow DB, Bhalla S, Beasley MB, et al. PD-L1 as a biomarker of response to immune-checkpoint inhibitors. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2021, 18(6): 345—362.
- [44] Gu XY, Wei SY, Lv X. Circulating tumor cells: from new biological insights to clinical practice. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2024, 9(1): 226.
- [45] Chen SH, Xu YN, Zhuo W, et al. The emerging role of lactate in tumor microenvironment and its clinical relevance. *Cancer Letters*, 2024, 590: 216837.
- [46] Cheung SM, Husain E, Masannat Y, et al. Lactate concentration in breast cancer using advanced magnetic resonance spectroscopy. *British Journal of Cancer*, 2020, 123(2): 261—267.
- [47] Riviere-Cazaux C, Lacey J, Carlstrom L, et al. p14. 05. b 2-hydroxyglutarate in cerebrospinal fluid as a monitoring biomarker for idh-mutant gliomas. *Neuro-Oncology*, 2023, 25(Supplement\_2): ii106.
- [48] Li HX, Bullock K, Gurjao C, et al. Metabolomic adaptations and correlates of survival to immune checkpoint blockade. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 4346.
- [49] Tintelnot J, Xu Y, Lesker TR, et al. Microbiota-derived 3-IAA influences chemotherapy efficacy in pancreatic cancer. *Nature*, 2023, 615(7950): 168—174.
- [50] Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *Journal of Experimental Medicine*, 1965, 121(3): 439—462.
- [51] Bast RC Jr, Klug TL, St John E, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, 1983, 309(15): 883—887.
- [52] Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*, 1994, 266(5182): 66—71.
- [53] Bast RC Jr, Feeney M, Lazarus H, et al. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *Journal of Clinical Investigation*, 1981, 68(5): 1331—1337.
- [54] Tatarinov IS. Detection of embryo-specific alpha-globulin in the blood serum of a patient with primary liver cancer. *Voprosy Meditsinskoi Khimii*, 1964, 10: 90—91.
- [55] GALAN NAVARRO JL. Duodenal ulcer and perigastritis simulating an ulcer of the lesser curvature. *Revista Espanola de Las Enfermedades Del Aparato Digestivo y de la Nutricion*, 1963, 22: 430—433.
- [56] McGrade MC, Dallenbach KM. A bibliography of walter bowers PILLSBURY. *The American Journal of Psychology*, 1961, 74: 174—176.
- [57] Glazer AN. Transesterification reactions catalyzed by trypsin. *Journal of Biological Chemistry*, 1965, 240: 1135—1137.
- [58] Janssen WM, de Zeeuw D, van der Hem GK, et al. Antihypertensive effect of a 5-day infusion of atrial natriuretic factor in humans. *Hypertension*, 1989, 13(6\_pt\_1): 640—646.
- [59] Wang XF, Song XM, Zhuo W, et al. The regulatory mechanism of Hsp90 $\alpha$  secretion and its function in tumor malignancy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009, 106(50): 21288—21293.
- [60] Karakas C, Giampoli EJ, Love T, et al. Validation and interpretation of pan-TRK immunohistochemistry: a practical approach and challenges with interpretation. *Diagnostic Pathology*, 2024, 19(1): 10.
- [61] Heymans C. Reflexogenic areas of the cardiovascular system. *Perspectives in Biology and Medicine*, 1960, 3: 409—417.
- [62] Rowley JD. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature*, 1973, 243(5405): 290—293.
- [63] Dong H, Zhu G, Tamada K, et al. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. *Nature Medicine*, 1999, 5(12): 1365—1369.

- [64] Hodgson J, Metcalfe S, Gaff C, et al. Outcomes of a randomised controlled trial of a complex genetic counselling intervention to improve family communication. *European Journal of Human Genetics*, 2016, 24(3): 356—360.
- [65] Jiang P, Sinha S, Aldape K, et al. Big data in basic and translational cancer research. *Nature Reviews Cancer*, 2022, 22(11): 625—639.
- [66] Alexander JL, Wyatt NJ, Camuzeaux S, et al. Considerations for peripheral blood transport and storage during large-scale multicentre metabolome research. *Gut*, 2024, 73(2): 379—383.
- [67] Fang K, Ohihoin AG, Liu TX, et al. Integrated single-cell analysis reveals distinct epigenetic-regulated cancer cell states and a heterogeneity-guided core signature in tamoxifen-resistant breast cancer. *Genome Medicine*, 2024, 16(1): 134.
- [68] Jin Y, Zuo YL, Li G, et al. Advances in spatial transcriptomics and its applications in cancer research. *Molecular Cancer*, 2024, 23(1): 129.
- [69] Yang Z, Guan FD, Bronk L, et al. Multi-omics approaches for biomarker discovery in predicting the response of esophageal cancer to neoadjuvant therapy: a multidimensional perspective. *Pharmacology & Therapeutics*, 2024, 254: 108591.
- [70] Xiao Q, Zhang FF, Xu LA, et al. High-throughput proteomics and AI for cancer biomarker discovery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2021, 176: 113844.
- [71] Oliva Bernal M, Liu ZA, Iafolla MAJ, et al. Circulating tumor DNA dynamics as prognostic and predictive biomarkers of response to pembrolizumab in patients with virally-related tumors (VRT) treated within the INSPIRE study. *Journal of Clinical Oncology*, 2020, 38 (15 \_ suppl): 3068.
- [72] Tiambeng TN, Roberts DS, Brown KA, et al. Nanoproteomics enables proteoform-resolved analysis of low-abundance proteins in human serum. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 3903.
- [73] Zhang LX, Parvin R, Fan QH, et al. Emerging digital PCR technology in precision medicine. *Biosensors and Bioelectronics*, 2022, 211: 114344.
- [74] Batis N, Brooks JM, Payne K, et al. Lack of predictive tools for conventional and targeted cancer therapy: Barriers to biomarker development and clinical translation. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2021, 176: 113854.
- [75] Yue RY, Li Z, Liu HY, et al. Imaging-guided companion diagnostics in radiotherapy by monitoring APE1 activity with afterglow and MRI imaging. *Nature Communications*, 2024, 15(1): 6349.
- [76] Diks AM, Bonroy C, Teodosio C, et al. Impact of blood storage and sample handling on quality of high dimensional flow cytometric data in multicenter clinical research. *Journal of Immunological Methods*, 2019, 475: 112616.
- [77] Roerden M, Spranger S. Cancer immune evasion, immunoediting and intratumour heterogeneity. *Nature Reviews Immunology*, 2025, DOI: 10.1038/s41577-024-01111-8.
- [78] Zhu XZ, Chen L, Huang BH, et al. The prognostic and predictive potential of Ki-67 in triple-negative breast cancer. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 225.
- [79] Xie LT, Wang JQ, Song LM, et al. Cell-cycle dependent nuclear gene delivery enhances the effects of E-cadherin against tumor invasion and metastasis. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2023, 8(1): 182.
- [80] Ligerio M, El Nahhas OSM, Aldea M, et al. Artificial intelligence-based biomarkers for treatment decisions in oncology. *Trends in Cancer*, 2025, DOI: 10.1016/j.trecan.2024.12.001.
- [81] Torun FM, Virreira Winter S, Doll S, et al. Transparent exploration of machine learning for biomarker discovery from proteomics and omics data. *Journal of Proteome Research*, 2023, 22(2): 359—367.
- [82] Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*, 2017, 542(7639): 115—118.
- [83] Jin X, Zhou YF, Ma D, et al. Molecular classification of hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer. *Nature Genetics*, 2023, 55(10): 1696—1708.
- [84] Boehm KM, Khosravi P, Vanguri R, et al. Harnessing multimodal data integration to advance precision oncology. *Nature Reviews Cancer*, 2022, 22(2): 114—126.
- [85] Tarazona S, Arzalluz-Luque A, Conesa A. Undisclosed, unmet and neglected challenges in multi-omics studies. *Nature Computational Science*, 2021, 1(6): 395—402.
- [86] Esteva A, Robicquet A, Ramsundar B, et al. A guide to deep learning in healthcare. *Nature Medicine*, 2019, 25(1): 24—29.
- [87] Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nature Medicine*, 2019, 25(1): 44—56.
- [88] Steyaert S, Pizurica M, Nagaraj D, et al. Multimodal data fusion for cancer biomarker discovery with deep learning. *Nature Machine Intelligence*, 2023, 5(4): 351—362.

## Biomarkers for Early Cancer Screening, Diagnosis, and Dynamic Monitoring

Yujue Wang<sup>1,2†</sup> Meng Nie<sup>3†</sup> Yipeng Xu<sup>1,2,4</sup> Zixian Mo<sup>5</sup> Zeping Hu<sup>1,2\*</sup>

1. School of Pharmaceutical Sciences, Tsinghua University, Beijing 100084, China

2. Center for Life Sciences, Beijing 100084, China

3. School of Public Health, Capital Medical University, Beijing 100069, China

4. Academy for Advanced Interdisciplinary Studies, Peking University, Beijing 100871, China

5. College of Pharmaceutical Sciences, Soochow University, Suzhou 215123, China

**Abstract** Tumor biomarkers are critical tools for achieving early cancer screening, diagnosis, and dynamic monitoring, playing a significant role in advancing precision medicine. This review systematically summarizes the definitions, classifications, and scientific and clinical significance of tumor biomarkers, with a focus on recent research progress in gene, protein, and metabolic biomarkers for early screening, diagnosis, and dynamic monitoring, while highlighting their biological relevance and application potential in cancer initiation and progression. In addition, this review provides an in-depth analysis of key scientific questions and technical challenges that need to be addressed in tumor biomarker research over the next 5~10 years. We emphasize the importance of breakthroughs in establishing standardized clinical cohorts, developing highly specific biomarkers using emerging technologies, and leveraging artificial intelligence for deep integration and analysis of multi-omics data. Through the synergistic advancement of theoretical innovation and technological breakthroughs, tumor biomarker research is expected to provide new impetus for precision medicine and cancer clinical management, ultimately offering measurable improvements in early diagnosis and long-term health management for patients.

**Keywords** tumor biomarkers; precision medicine; early cancer screening and diagnosis; dynamic cancer monitoring; standardized large cohorts; artificial intelligence

**胡泽平** 清华大学药学院研究员、长聘副教授,生命科学联合中心研究员,“长江学者”特聘教授。研究方向包括肿瘤和心血管等疾病的代谢重塑规律、功能与调控分子机制解析,超灵敏、单细胞代谢组学技术开发,以及 AI 辅助的多组学数据整合分析技术与大模型研发。主持或参与国家自然科学基金重点项目、重大研究计划重点项目、“未来生物技术”原创探索项目等。

**王玉珏** 博士,清华大学药学院助理研究员。主要研究方向为代谢流分析技术、高保真单细胞代谢组学技术研发以及基于人工智能和多组学的高特异性肿瘤监测标志物开发。参与国家自然科学基金重点项目、集成项目,获教育部海外博士后引才专项、清华大学“水木学者”计划资助。

**聂萌** 首都医科大学公共卫生学院副教授。长期从事肿瘤发生发展与耐药的代谢重塑功能和调控机制研究。主持国家自然科学基金青年基金项目等。

(责任编辑 陈鹤 张强)

† Contributed equally as co-first authors.

\* Corresponding Author, Email: zeping\_hu@tsinghua.edu.cn