

• 慢病专题：癌症 •

循环核酸在胰腺癌液体活检中的应用研究进展

章 燕¹, 胡 俊^{1,2△}

(1. 重庆理工大学药学与生物工程学院, 重庆 400054; 2. 陆军军医大学第一附属医院神经内科, 重庆 400038)

[摘 要] 胰腺癌是一种极具侵袭性的恶性肿瘤,其早期症状不明显且进展迅速,导致大多数患者在确诊时已处于晚期,现有筛查方法的早期诊断效果不佳,开发无创、经济且准确的新型生物标志物是当前的重大挑战。循环核酸作为无创检测标志物,在胰腺癌早期诊断、预后评估和治疗监测方面潜力巨大。该综述总结了与胰腺癌相关的循环核酸在早期诊断和预后评估中的临床价值,重点介绍了游离循环核酸(free-DNAs)和外泌体循环核酸(exo-DNAs)的临床表现差异,强调了多靶标联合检测的应用前景,旨在为临床医生提供循环核酸作为生物标志物的全面概述,助力胰腺癌的早期诊断、预后评估、治疗和复发监测。

[关键词] 胰腺癌; 循环核酸; 外泌体; 早期诊断; 预后评估; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.11.007 **中图法分类号:**R735.9

文章编号:1009-5519(2025)11-2537-08 **文献标识码:**A

Research progress on the application of circulating nucleic acids in liquid biopsy for pancreatic cancer

ZHANG Yan¹, HU Jun^{1,2△}

(1. School of Pharmacy and Bioengineering, Chongqing University of Technology, Chongqing 400054, China; 2. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Army Military Medical University, Chongqing 400038, China)

[Abstract] Pancreatic cancer is a very aggressive malignant tumour. Its early symptoms are not obvious and it progresses rapidly, resulting in most patients being diagnosed at an advanced stage. The early diagnosis of existing screening methods is ineffective, and the development of non-invasive, cost-effective, and accurate novel biomarkers is a major challenge at present. Circulating nucleic acids, as non-invasive detection markers, have great potential for early diagnosis, prognostic assessment and treatment monitoring of pancreatic cancer. This review summarises the clinical value of circulating nucleic acids associated with pancreatic cancer in early diagnosis and prognostic assessment, focuses on the differences in clinical performance between free circulating nucleic acids(free-DNAs) and exosomal circulating nucleic acids(exo-DNAs), and highlights the prospects of multi-target combination testing. It aims to provide clinicians with a comprehensive overview of circulating nucleic acids as biomarkers, facilitating the early diagnosis, prognosis assessment, treatment and recurrence monitoring of pancreatic cancer.

[Key words] Pancreatic cancer; Circulating nucleic acids; Exosomes; Early diagnosis; Prognostic assessment; Review

胰腺癌(PC)是一种预后极差的恶性肿瘤,其5年生存率约13%,远低于其他癌症^[1],其中约85%的病理解类型为胰腺导管腺癌(PDAC),其发病率和病死率均居高不下。手术切除是目前唯一可能治愈可切除PC患者的手段,但因胰腺位置较深且早期临床症状缺乏特异度,早期诊断难度极大。多数患者在出现腹痛、黄疸、食欲缺乏、消瘦等典型症状时,病情已进展至不可切除或转移性阶段,错失手术机会,生存时间显著缩短,约80%的患者在确诊时已处于局部晚期或转移性PC阶段^[2]。若能实现早期诊断,PC患者的生存率将显著提升。然而,目前PC的筛查方法主要包括实验室检查、影像学检查及侵入性内窥镜技术,这些方法在大规模临床应用中存在局限性。影像学检查[如CT、核磁共振成像(MRI)、超声等]虽能提供详细的解剖信息,但难以在早期发现微小病变,且对受试者存在一定的辐射风险。侵入性内窥镜技术(如ERCP)虽诊断价值高,但操作复杂、费用较高,且可能对受试者造成损伤。因此,亟须开发无创、经济且准确的新型筛查方法,以提高PC早期诊断的效率^[3]。实验室检查常用的生物标志物碳水化合物抗原19-9

作者简介:章燕(1995—),硕士研究生,主要从事功能核酸生物传感器的研究。△ **通信作者:**E-mail:hujun@tmmu.edu.cn。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20251010.1643.007\(2025-10-11\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20251010.1643.007(2025-10-11))

(CA19-9)也存在灵敏度和特异度不理想(分别只有 78.2%和 82.8%)且在疾病早期升高不明显等诸多局限^[4]。因此,迫切需要开发新的无创、经济、准确的生物检测手段用于 PC 早期筛查。

研究表明,循环核酸在肿瘤的发生、发展、转移及治疗反应过程中扮演着重要角色,是一种极具潜力的生物标志物^[5]。循环核酸一般在循环中以游离状态和携载于外泌体之中两种形式存在。外泌体是一种由活细胞分泌并于循环中稳定存在的直径在 30~150 nm 的脂质双层囊泡^[6],囊泡内部含有 DNA、RNA、蛋白质、代谢物及相应的表面标志物等成分^[7]。而游离循环核酸(free-DNAs)则主要在细胞的凋亡和坏死过程中被释放进入循环^[8]。有研究已证实,包括循环肿瘤 DNA(ct-DNAs)、非编码 RNA 及外泌体在内的众多物质都与肿瘤分期有着密切的关联,有望成为肿瘤诊断和预后评估的生物标志物^[9]。因此,本综述聚焦于与 PC 相关的循环核酸,深入探讨了外泌体循环核酸(exo-DNAs)与 free-DNAs 在 PC 早期诊断及预后评估中的价值差异,旨在为 PC 相关核酸分子的早期诊断和个体化治疗策略提供潜在的生物标志物参考。

1 用于风险预测的遗传标记:全基因组关联研究和基于新一代测序(NGS)的遗传关联研究

研究人员利用全基因组分析研究和基于 NGS 的遗传关联研究,在临床队列研究中比较了 PC 患者的遗传差异并揭示了其突变情况。常见的 PC 风险基因突变包括 TP53、SMAD4、CDKN2A、KRAS、ARID1A、BRCA、ROBO2 等^[10]。有学者发现,PC 患者肿瘤和血液循环中的重要基因突变具有临床意义,包括 KRAS(88%)、TP53(77%)、SMAD4(29%)和 CDKN2A(18%)^[11]。不同的基因在 PC 中发挥着不同的作用。例如,KDM6A 和 PREX2 参与肿瘤发生,ERBB2、MET 和 FGFR1 可作为治疗靶点,KRAS 和 TP53 具有早期诊断和预后评估价值^[12]。

2 ct-DNAs 的早期诊断价值

随着液体活检技术的不断发展,检测循环中的 PC 相关核酸分子已成为一种微创且高效的早期筛查手段。循环核酸主要来源于正常细胞和肿瘤细胞的凋亡与坏死过程,并可通过细胞主动分泌释放进入外周血循环。此外,循环肿瘤细胞(CTCs)亦可释放循环核酸,进一步丰富其来源。血清或血浆中检测到的循环核酸片段长度通常为 70~200 bp,浓度范围为 1~100 ng/mL,具体数值取决于实体瘤的类型和大小。这些特性使得循环核酸在 PC 的早期检测、治疗监测及预后评估中展现出巨大潜力^[13]。循环核酸在释放至外周血后会迅速降解,其半衰期通常仅为 1~2 h。这一特性使得循环核酸水平能够实时反映肿瘤的动态变化,为肿瘤负荷、分期、治疗反应、疾病进展、

转移及预后提供重要信息。

2.1 Free-DNAs 的早期诊断价值 由于循环核酸浓度较低,随着数字 PCR(dPCR)和 NGS 等新技术的发展,突变 DNA 分子检测的灵敏度和特异度显著提高,这对研究 free-DNAs 在早期 PC 中的诊断价值具有重要意义。PIETRASZ 等^[14]的研究显示,PC 患者的 ct-DNAs 水平显著高于健康对照组,说明 ct-DNAs 具有作为 PC 诊断指标的潜力,可用于区分 PC 患者与健康人群,为早期诊断和疾病监测提供了新的方向。目前,ct-DNAs 检测已成为 PC 早期诊断的重要研究方向。其中,KRAS 和 TP53 是最常见的突变基因,分别通过 RAS 信号通路和 P53 信号通路在肿瘤发生和进展中发挥关键作用。为了进一步提高诊断效能,研究人员联合检测了 5 种 free-DNAs,包括 KRAS、TP53、APC、FBXW7 和 SMAD4。结果显示,该联合检测方案的准确性、灵敏度和特异度分别达到 97.7%、92.3%和 100.0%,表明其在 PC 早期诊断中具有显著优势^[15]。

2.2 Free-DNAs 的联合诊断价值 尽管新技术的发展显著提高了 free-DNAs 突变检测的准确性,但单一依赖 free-DNAs 的检测在早期 PC 诊断中的效能仍存在局限性。为了进一步提升诊断性能,研究者们普遍采用将 free-DNAs 与其他类型的生物标志物相结合的方法。例如,通过整合多种循环游离 DNA(cf-DNAs)片段模式和表观遗传特征,诊断模型的准确性和稳定性得到了显著提升。此外,结合 cf-DNAs 的基因组特征与表观遗传修饰[如 5-羟甲基胞嘧啶(5hmC)]的多模态检测方法,已被证明在早期 PC 的检测中具有较高的诊断效能。这些研究表明,多模态检测方法能够有效克服单一 free-DNAs 检测的局限性,为早期 PC 的精准诊断提供了新的方向^[16]。在一项对 221 例 PC(AJCC I A-II B 期)患者的血浆样本进行分析的研究中,发现 free-DNAs 中 KRAS 基因的总突变率为 30%(66/221)。在不同分期的患者中,I A 期患者的 free-DNAs KRAS 突变率为 25%(3/12),I B 期患者中未检测到突变(0/17),II A 期患者为 18%(4/22),而 II B 期患者为 35%(59/170)。进一步研究发现,将 free-DNAs KRAS 与 CA19-9 联合检测时,整体灵敏度提高至 60%(133/221),其中 I A 期为 33%(4/12),I B 期为 41%(7/17),II A 期为 50%(11/22),II B 期为 65%(111/170)。此外,由于联合检测的特异度高达 99.5%,假阳性率并未显著增加^[17]。在上述研究的基础上,有研究通过总结文献数据和算法分析,筛选出了重要的 free-DNAs 突变和 8 种蛋白质生物标志物[包括 CA-125、癌胚抗原(CEA)、CA19-9、前泌乳素(PRL)、肝细胞生长因子(HGF)、骨桥蛋白(OPN)、髓过氧化物酶(MPO)和金

属蛋白酶组织抑制剂 1 (TIMP-1) 蛋白^[16,18]。CancerSEEK 作为一种针对 8 种常见癌症的早期检测方法,已在临床研究中展现出显著的诊断效能。研究结果显示,该检测方法在 I 期、II 期和 III 期癌症中的灵敏度分别为 43%、73% 和 78%。对于早期 PC, CancerSEEK 的灵敏度超过 70%, 特异度高达 99%。此外,研究还发现血浆中 cf-DNAs 的 KRAS 突变与原发肿瘤的突变类型具有 100% 的一致性。通过液体活检技术, CancerSEEK 能够以 81% 的准确率预测癌症类型。这些结果表明, CancerSEEK 作为一种多模态液体活检方法,在早期癌症检测和癌症类型鉴定方面具有重要的临床应用潜力^[19]。

2.3 Exo-DNAs 与 free-DNAs 早期诊断价值的比较 Exo-DNAs 作为一种潜在的早期诊断标志物,其在血液循环中的检测价值已受到广泛关注。近期研究通过靶标富集法结合数字液滴 PCR (ddPCR) 技术对 Exo-DNAs 的变异进行分析,显著提高了检测灵敏度。具体而言,该方法将检测灵敏度从 44% 提升至 73%,表明其在早期癌症诊断中的应用潜力^[20]。通过对 GPC+ 外泌体中特异度 KRAS 突变的分析,能够在 MRI 检测之前筛选出胰腺上皮内瘤变 (PanIN) 小鼠^[21]。在一项针对 263 例受试者的研究中,研究人员分析了健康对照组、局部期、局部进展期以及转移性 PDAC 患者的 exo-DNAs 中 KRAS 基因突变率。结果显示,健康对照组、局部期、局部进展期和转移性 PDAC 患者的 exo-DNAs KRAS 突变率分别为 7.4%、66.7%、80.0% 和 85.0%^[22]。相比之下,free-DNAs KRAS 突变率分别为 14.8%、45.5%、30.8% 和 57.9%。此外,研究还发现,在早期 PDAC 患者中, KRAS 突变的阳性率约为 44.0%,而健康对照组的阳性率为 20.0%。KRAS 突变阳性者患 PC 的风险是健康对照组的 2.6 倍。最近的研究探讨了 exo-DNAs 和 cf-DNAs 在 PDAC 患者中的潜在临床应用价值。该研究纳入了 102 例转移性 PDAC 患者和 66 例局部性 PDAC 患者。结果显示,转移性 PDAC 患者中 exo-DNAs KRAS 突变的检测率为 61.0%,而局部性 PDAC 患者中为 38.0%。相比之下,cf-DNAs 在转移性和局部性 PDAC 患者中的检测率分别为 53.0% 和 34.0%^[23]。在 PC 的早期诊断中, exo-DNAs 相较于 free-DNAs 展现出更高的诊断效能。这一现象可能与 exo-DNAs 主要来源于活细胞有关,其在血浆中的稳定性更高,且不易受到复杂血浆成分的干扰。

3 循环肿瘤 RNAs 的早期诊断价值

随着全基因组测序技术的不断进步,研究者们逐渐认识到,人体基因组中大部分转录本并不编码蛋白质,而是参与调控多种生命过程。这些非编码 RNA

(ncRNAs) 在基因表达调控、细胞发育、疾病发生等方面发挥着重要作用。近年来,对 ncRNAs 的研究兴趣日益增加,尤其是其在循环系统中的潜在诊断价值。与 ct-DNAs 类似,正常细胞和肿瘤细胞均会向循环中释放多种 ncRNAs,包括微小 RNA (miRNAs)、小核 RNA (snRNAs)、小干扰 RNA (siRNAs) 和长非编码 RNA (lncRNAs)。这些 ncRNAs 在循环中的存在形式和功能机制已被广泛研究。例如,miRNAs 通过与 mRNA 的 3' 非翻译区结合,调控基因表达;而 lncRNAs 则通过与蛋白质或染色质相互作用,参与表观遗传调控和基因表达的精细调节。此外,lncRNAs 在循环中的稳定性较高,且其表达模式与疾病状态密切相关,使其成为潜在的生物标志物。例如,某些 lncRNAs 在肿瘤中的表达与患者的预后相关,可作为新的诊断靶点。这些研究进展表明,lncRNAs 在癌症早期诊断和疾病监测中具有重要的应用前景^[24]。

3.1 Free-RNAs 的早期诊断价值 由于血浆中的 RNA 经过肿瘤细胞的特异度剪接,循环 RNA 能够反映肿瘤细胞的更多丰富信息。因此,循环 RNA 在早期诊断中的灵敏度和特异度有望高于循环 DNA。一项针对 31 例 PC 患者和 31 例健康对照者的研究表明,环状低密度脂蛋白受体 A 类域含 3 (circ-LDLRAD3) 与静脉侵袭、淋巴结浸润、转移和临床分期密切相关。此外,circ-LDLRAD3 与 CA19-9 联合检测作为一种生物标志物,在 PC 的诊断中显示出较高的诊断效能。其受试者工作特征 (ROC) 曲线下的面积 (AUC) 为 0.87,灵敏度为 80.3%,特异度为 93.5%。这一研究结果表明,circ-LDLRAD3 与 CA19-9 的联合检测在 PC 的早期诊断中具有重要的临床应用价值^[25]。此外,相关研究显示,在 PC 与健康对照组的鉴别诊断中,血清 miRNA-629 的 AUC 为 0.765,显著高于传统标志物 CA19-9 (AUC = 0.612),表明 miRNA-629 在 PC 诊断中具有较高的灵敏度和特异度。进一步分析发现,血清 miRNA-629 的表达水平与 PC 的 TNM 分期和远处转移密切相关,其高表达与晚期 TNM 分期 ($P = 0.000$) 和远处转移 ($P = 0.003$) 显著相关^[26]。同样,研究者发现高表达的长链非编码 RNA SNHG15 与肿瘤分化、淋巴结转移和临床分期有关,对 PDAC 和对照组的鉴别诊断效果为 AUC 0.727,灵敏度 68.3%,特异度 89.6%^[27]。

3.2 Free-RNAs 的联合诊断价值 尽管 free-RNAs 在 PC 的早期诊断中具有较高的诊断价值,但单一标志物的检测仍难以满足临床对高灵敏度和高特异度的需求,联合分析多种标志物已成为提升诊断效能的重要策略。近期研究分析了一组 miRNAs 在 PDAC 不同阶段的临床价值。与健康对照组相比,II 期 PDAC 患者的 miRNA-10b、miRNA-34a、miRNA-

148a、miRNA-200b 和 miRNA-200c 表达水平显著上调;Ⅲ期患者中 miRNA-10b、miRNA-34a、miRNA-141、miRNA-200b 和 miRNA-200c 表达水平显著上调;Ⅳ期患者中 miRNA-10b、miRNA-141、miRNA-200b 和 miRNA-200c 表达水平显著上调。这些 miRNAs 在不同阶段的表达差异表明,它们可能作为 PC 进展的潜在生物标志物,具有重要的临床诊断和预后评估价值^[28]。研究表明,miRNA-16、miRNA-196a 与 CA19-9 的联合检测在 PC 的诊断中表现出较高的灵敏度。与单独使用 miRNA-16、miRNA-196a 或 CA19-9 相比,联合检测在 PC 不同分期中的诊断效能显著提升。具体而言,联合检测在Ⅰ期 PC 患者中的灵敏度为 85.2%(23/27),在Ⅱ期中为 92.3%(36/39),在Ⅲ期中为 94.1%(16/17),在Ⅳ期中为 83.6%(46/55)。这一研究结果表明,多标志物联合检测能够有效提高 PC 早期诊断的准确性^[29]。研究者对Ⅰ~Ⅱ期 PC 患者血清样本中 7 种基于 miRNAs 的生物标志物(miRNA-20a、miRNA-21、miRNA-24、miRNA-25、miRNA-99a、miRNA-185 和 miRNA-191)的表达水平进行了探讨^[30]。在一项研究中,研究者对Ⅰ~Ⅱ期 PC 患者的血清样本中 7 种基于 miRNAs 的生物标志物(miRNA-20a、miRNA-21、miRNA-24、miRNA-25、miRNA-99a、miRNA-185 和 miRNA-191)的表达水平进行了分析。结果显示,该检测组合在Ⅰ期和Ⅱ期 PC 患者中的阳性率分别为 96.2%和 91.7%,显著高于传统标志物 CA19-9(Ⅰ期为 46.2%,Ⅱ期为 62.5%)和 CEA(Ⅰ期为 30.8%,Ⅱ期为 31.3%)。此外,miRNA-21 和 miRNA-24 的高表达水平与晚期 PC 密切相关。该研究共纳入 409 例 PC 患者、25 例慢性胰腺炎(CP)患者和 312 例健康对照者^[31]。通过对全血样本中 38 个 miRNAs 的分析,研究者筛选出两组具有诊断价值的 miRNAs 组合。第Ⅰ组包括 miRNA-145、miRNA-150、miRNA-223 和 miRNA-636,第Ⅱ组包括 miRNA-26b、miRNA-34a、miRNA-122、miRNA-126、miRNA-145、miRNA-150、miRNA-223、miRNA-505、miRNA-636 和 miRNA-885.5p。在ⅠA~ⅡB 期 PC 的诊断中,第Ⅰ组的 AUC 为 0.80,而联合 CA19-9 后 AUC 提升至 0.83;第Ⅱ组的 AUC 为 0.91,联合 CA19-9 后 AUC 仍为 0.91。这些研究结果表明,miRNAs 组合检测在 PC 早期诊断中具有较高的诊断效能,尤其是第Ⅱ组联合 CA19-9 的检测方案,显示出较高的诊断准确性。

3.3 Exo-RNAs 的早期诊断价值 外泌体具有以下显著特点:在血液循环中相对稳定;肿瘤细胞比正常细胞分泌更多的外泌体;外泌体在癌症早期就分泌到血液循环中,并与肿瘤转移密切相关。对不同 PC 细胞系及其外泌体中 RNAs 进行的分析表明,它们具有

高度的一致性。此外,外泌体中的 miRNAs 特征在区分 PDAC 患者和健康对照者方面显示出优异的灵敏度和特异度,优于外泌体 GPC1 和血清 CA19-9^[32]。研究表明,外泌体中的 miRNA-122-5p(AUC=0.722)和 miRNA-193b-3p(AUC=0.651)及其联合检测(AUC=0.849)的诊断性能均优于它们在血浆中的检测性能。具体而言,血浆中 miRNA-122-5p 的 AUC 为 0.666,miRNA-193b-3p 的 AUC 为 0.711,联合检测的 AUC 为 0.767。这些研究结果表明,外泌体中的 miRNAs 标志物在 PC 的诊断中具有更高的灵敏度和特异度,可能成为早期检测和诊断 PC 的有效工具^[33]。研究表明,PC 的早期诊断可通过分析 PC 细胞释放的外泌体中的 RNA 来实现。此外,有研究证明 GPC1 mRNA 在健康对照组、Ⅰ~Ⅱ期和Ⅲ~Ⅳ期 PC 患者中差异有统计学意义($P<0.0001$),表明其在 PC 的早期筛查和诊断中具有潜在价值^[34]。一项研究分析表明,外泌体中氨酰 tRNA 合成酶(IARS)的表达水平在 PDAC 患者的 TNM 分期Ⅰ~ⅡA 期和ⅡB~Ⅳ期差异有统计学意义($P<0.05$)。此外,研究还发现外泌体中的 miR-122 通过靶向调控相关基因表达,促进肿瘤的转移。这些结果进一步证实了外泌体 RNA 在 PC 早期诊断和肿瘤转移中的重要作用^[35]。研究表明,exo-RNAs PDE8A 通过 miR-338/MACC1/MET 信号通路促进 PC 的疾病进展。此外,PDE8A 在早期和晚期 PC 患者中差异有统计学意义($P<0.05$),表明其在疾病不同阶段具有潜在的诊断和预后价值^[36]。

3.4 Exo-RNAs 与 free-RNAs 早期诊断价值的比较 研究验证了 exo-RNAs 在 PC 早期诊断中的价值。有研究者探索了 exo-miRNA-191、exo-miRNA-21 和 exo-miRNA-451a 在区分早期和晚期 PC 及导管内乳头状黏液瘤(IPMN)与健康对照中的能力。这些 exo-miRNA 的表达水平在不同疾病阶段和病理类型之间表现出显著差异,表明其在早期诊断和疾病监测中具有潜在应用价值。研究结果表明,exo-miRNA 在 PC 的早期诊断中展现出显著的潜力。具体而言,exo-miRNA-191、exo-miRNA-21 和 exo-miRNA-451a 在鉴别早期 PC(Ⅰ~Ⅱa 期)与健康对照组方面的准确率分别为 78.6%、76.7%和 80.0%,均高于传统标志物 CA19-9(69.2%)和 CEA(61.5%)。然而,在晚期 PC(ⅡB~Ⅳ期)的鉴别中,exo-miRNA 的诊断效能虽优于 CEA,但低于 CA19-9。这些结果表明,这 3 种 exo-miRNA 在早期 PC 的诊断中具有显著优势,有望成为早期筛查的有效生物标志物^[37]。更重要的是,在 PC 和 IPMN 的鉴定中,这 3 种 exo-RNAs 的表现优于 free-RNAs。同样,有研究对比了 15 例早期胰腺癌患者(Ⅰ~ⅡA 期)和对照组血浆外泌体中

miRNA-196 和 miRNA-1246 的表达^[38]。研究结果表明,exo-miRNA-196a 在识别早期 PDAC 方面表现出显著的诊断效能,而 exo-miRNA-1246 则在识别导管内 IPMN 方面更具优势。这一发现进一步证实了 exo-miRNA 在 PC 及其癌前病变的精准诊断中的潜在价值^[39]。该项研究还发现,exo-miRNA-17-5p 可能是鉴别不可切除肿瘤的潜在标志物^[39]。此外,研究者结合了 5 种蛋白质和 4 种 exo-miRNA,分析了它们在区分 PC 与对照组、CP 和良性胰腺肿瘤中的作用。结果显示,该联合标志物组合的灵敏度达到 100%,特异度为 80%,诊断效能显著提升^[40]。因此,整合多种类型的诊断标志物对于显著提升诊断效能具有重要意义。

4 循环核酸的预后价值

由于目前缺乏有效的早期检测手段,大多数 PC 患者在确诊时已处于进展性或转移性疾病阶段,此时肿瘤难以进行手术切除,主要依靠化疗进行治疗。目前推荐的一线化疗方案包括吉西他滨单药或以吉西他滨为基础的联合化疗,例如吉西他滨联合白蛋白结合型紫杉醇(AG 方案)。此外,FOLFIRINOX(5-FU、亚叶酸钙、伊立替康、奥沙利铂)和 NALIRIFOX(伊立替康脂质体、5-FU、亚叶酸钙、奥沙利铂)等方案也被广泛应用于晚期 PC 的一线治疗。这些方案虽在一定程度上延长了患者的生存期,但总体疗效仍有限^[41]。然而,由于人体可能对化疗药物产生固有抗药性或获得性抗药性,即化疗抗药性,这成为导致治疗失败的主要原因之一。尤其是获得性耐药性,其可能是肿瘤复发和转移的重要因素。研究表明,肿瘤细胞通过多种机制(如 DNA 损伤修复、上皮-间质转化等)获得对化疗药物的抵抗能力,从而削弱化疗的疗效^[42]。鉴于现有临床生物标志物在 PC 预后判断中的局限性,开发新型预后标志物以监测患者的治疗反应和预后显得尤为迫切。

4.1 Free-DNAs 的预后价值 由于大多数 PC 患者难以接受手术切除,而传统的放疗和化疗对提高患者生存率的效果有限,靶向治疗在改善预后方面显示出巨大潜力。常见的靶向治疗靶点包括表皮生长因子受体(EGFR)、血管内皮生长因子受体(VEGFR)、受体酪氨酸激酶(RTK)和哺乳动物雷帕霉素靶(mTOR)。然而,KRAS 突变的存在可能阻碍 EGFR 抑制剂的作用,导致患者对治疗产生耐药性。此外,研究表明,患者的 2 年生存率会随着 free-DNAs 水平的升高而降低。在此基础上,研究人员对 24 例最初对 EGFR 抑制剂有反应但随后出现耐药的患者进行了分析,发现 96% 的患者存在丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路基因突变,其中约 50% 为 KRAS 基因第 12 密码子的突变。这些研究发现表明,KRAS 突

变不仅会影响 EGFR 抑制剂的疗效,还可能通过激活 MAPK 通路促进肿瘤的进展和耐药性的发展^[43]。鉴于 KRAS 突变在 PC 中的高频率及其对预后的影响,研究者们进一步探讨了 free-DNAs 中 KRAS 第 12 密码子的不同突变亚型(包括 G12V、G12D 和 G12R)在 PC 预后中的价值。研究表明,KRAS G12D 突变与手术患者的不良预后密切相关,而 G12R 突变则与相对较好的预后相关。此外,KRAS G12V 突变在 PC 中也较为常见,但其对预后的影响因研究而异。这些发现提示,不同 KRAS 突变亚型可能通过影响肿瘤生物学特性(如侵袭性、复发模式和治疗反应)来决定患者的预后^[44]。在 PDAC 中,free-DNAs KRAS 突变状态与患者的预后密切相关。研究表明,free-DNAs(+)PDAC 患者的中位总生存期(OS)显著短于 free-DNAs(-)患者。然而,关于不同 KRAS 突变亚型的预后价值,研究结果存在差异。一项研究发现,free-DNAs KRAS 突变亚型之间的中位生存期并无显著差异。相反,另一项研究指出,free-DNAs KRAS G12V 突变的预后较其他突变类型和野生型更差。这些矛盾的结果提示,KRAS 突变亚型对预后的影响可能因研究设计、样本特征或检测方法的不同而有所差异^[45]。尽管已有研究探讨了 KRAS 突变亚型在 PDAC 中的预后价值,但关于不同亚型是否具有显著的预后差异以及哪种亚型起主要作用,目前的研究结果仍存在一定的矛盾和不确定性。因此,进一步的研究仍需深入探讨不同 KRAS 突变亚型在 PC 中的具体作用机制及其对预后的独立影响,以期为临床治疗决策提供更精准的指导。

在对 91 例无法切除的 PDAC 患者的研究中发现,KRAS 基因突变患者的平均生存时间(MST)显著短于野生型患者(3.9 个月 vs. 10.2 个月)。这一结果进一步证实了 KRAS 突变在 PC 预后中的重要作用,提示 KRAS 突变状态可能作为评估患者预后的潜在生物标志物^[46]。在对 PC 患者的研究中,化疗前 free-DNAs 检测结果与疾病进展密切相关。研究发现,90% 的 free-DNAs 阳性患者在随访期间出现疾病进展,而 free-DNAs 阴性患者中仅有 25%(1/4)出现疾病进展。此外,研究还观察到 free-DNAs 水平在疾病复发前 1~2 个月有显著上升。这一现象表明,free-DNAs 检测不仅可以作为疾病进展的早期预警指标,还能为临床治疗决策提供重要参考^[47]。研究者检测了化疗前后 free-DNAs KRAS 突变的表达水平^[48]。在对 PDAC 患者化疗后的监测中,free-DNAs 水平的变化与患者的预后密切相关。研究发现,化疗后 15 d 内 free-DNAs 水平升高的患者,其无进展生存期(PFS)和 OS 显著低于 free-DNAs 水平稳定或降低的患者。具体而言,free-DNAs 水平升高患者的 PFS 和

OS 分别为 2.5 个月和 6.5 个月,而 free-DNAs 水平稳定或降低的患者 PFS 和 OS 分别为 7.5 个月和 11.5 个月。此外,研究还探讨了 45 例早期 PDAC 患者手术前后的 free-DNAs KRAS 突变状态。结果显示,术后 free-DNAs KRAS 突变阳性是无病生存期(DFS)的独立不良预后指标。进一步分析发现,如果 free-DNAs KRAS 从术前的野生型转化为术后的突变型,则是影响 OS 的独立不良预后生物标志物。在早期检测术后残留或复发病灶方面,free-DNAs 检测显示出显著优势。研究发现,free-DNAs 检测可在影像学检查(如 CT)之前 6.5 个月检测到病灶,为早期干预和治疗提供了可能^[49]。除了研究最多的 KRAS 基因外,其他核酸标志物在 PDAC 中的预后价值也得到了广泛探讨。例如,COL11A1(Ⅺ 型胶原蛋白 α1 链)和 GJB2(缝隙连接蛋白 β2)的高表达,以及 CTRL(碳酸酐酶 I)的低表达,均被证实与预后不良相关。这些基因在肿瘤微环境中的作用及其与肿瘤进展的关联,使其成为潜在的预后生物标志物^[50]。研究发现,TP53 野生型患者的 DFS 显著延长,约为 TP53 突变型患者的 1.5 倍。这一研究结果表明,TP53 突变状态是影响患者预后的重要因素,TP53 野生型与更长的 DFS 相关,而 TP53 突变则与较差的预后相关^[51]。

4.2 Free-RNAs 的预后价值 研究表明,血液循环中的大量非编码 RNA 与疾病预后密切相关。环状 RNA has-circ-0000977 通过 has-circ/miRNA/PLK1 途径调节 miRNAs 的表达,并抑制 PLK1 的表达,从而抑制肿瘤生长。这一机制表明,has-circ-0000977 可能通过调控 miRNAs 和 PLK1 的表达水平,影响肿瘤细胞的增殖和生存,进而对肿瘤的进展和预后产生重要作用^[52]。此外,研究者发现 lncRNAs SNHG15 在 PDAC 患者的血清样本中高表达,并被证实是 PDAC 独立的不良预后指标。这一发现进一步强调了 lncRNAs 在肿瘤预后评估中的潜在价值^[53]。另一项研究证实,lncRNAs LINC00675 和 LINC01133 可作为 PDAC 的预后指标,并参与疾病的进展^[54]。此外,miRNAs 在肿瘤预后评估中的价值不容忽视。研究表明,miRNA-629、miRNA-21 和 miR-125b-5p 不仅可作为 PC 的诊断指标,还可作为 OS 和 DFS 的独立预测因子。这些 miRNAs 通过调控多种生物学过程(如细胞增殖、凋亡、侵袭和耐药性)在肿瘤的发生和发展中发挥重要作用。例如,miR-125b-5p 在多种肿瘤中异常表达,并与不良预后相关,其低表达水平与患者生存率下降密切相关。这些发现表明,miRNA-629、miRNA-21 和 miR-125b-5p 具有作为 PC 预后生物标志物的潜力,可为临床治疗决策提供重要参考^[55]。

4.3 Exo-DNAs 的预后价值 由于 free-DNAs 主要来源于凋亡和坏死的细胞,而外泌体是由活细胞主动分泌的,因此检测外泌体中的核酸能够更有效地监测肿瘤治疗反应和疾病进展。外泌体通过与致癌 miRNAs、抗凋亡酶及相关信号通路的相互作用,在化疗耐药中发挥着至关重要的作用。此外,研究表明,与游离 KRAS(free-KRAS)相比,外泌体 KRAS(exo-KRAS)突变在局部和转移性疾病中具有更高的诊断和预后价值^[56]。研究表明,外泌体浓度与 PC 患者的预后密切相关。局部和转移性患者的外泌体浓度阈值设定为 $5.0 \times 10^9 \text{ mL}^{-1}$ 时,高浓度组的存活率显著低于低浓度组。此外,外泌体中 KRAS 突变的等位基因频率(MAF)与局部患者的 DFS 密切相关,当 MAF 阈值设定为 1% 时,其预后价值尤为显著。然而,在转移性患者中,free-KRAS 突变并未显示出统计学上的预后差异。相比之下,exo-KRAS 突变在局部和转移性疾病中均显示出更高的诊断和预后价值。因此,纵向监测 exo-DNAs 的变化对于转移性和局部性 PC 患者的预后评估具有重要意义,其价值优于 free-DNAs。研究表明,exo-KRAS 突变的 MAF 在 PDAC 患者的预后评估中具有显著价值。一旦患者的 exo-KRAS $\text{MAF} \geq 1\%$,其发病概率为 100%,且这一指标比传统放射学诊断提前约 50 d。相反,若未检测到 $\text{MAF} \geq 1\%$,在 1 年随访期内,90% 的患者不会出现疾病进展。

对于局部 PDAC 患者,新辅助化疗后 exo-DNAs 水平的显著降低与手术切除的成功率具有显著相关性,而 ct-DNAs 水平的变化则未显示出类似的关联。此外,exo-DNAs 的纵向监测对于不同分期的 PDAC 患者具有极高的预后价值,其在监测疾病进展和治疗反应方面优于 free-DNAs。

4.4 Exo-RNAs 的预后价值 与 free-DNAs 相比,外泌体核酸(exo-DNA 和 exo-RNA)在 PDAC 的诊断和预后评估中展现出卓越的性能。除了 exo-DNAs 在早期诊断中的优势外,研究还发现 exo-miRNA-21 与总生存率和临床预后显著相关。例如,高表达的 exo-miRNA-21 与较短的 OS 和 DFS 相关,可作为 PC 患者预后的独立不良指标。此外,外泌体中的其他 miRNAs(如 miR-451a)也被证实与术后复发和预后不良相关。这些研究表明,外泌体核酸不仅在早期诊断中具有重要价值,还在监测疾病进展和评估预后方面优于游离核酸^[57]。该研究发现,在肿瘤切除后 24 h 内,外泌体中的 miRNA-10b、miRNA-21、miRNA-30c 和 miRNA-181a 的表达水平显著下降,并恢复至正常水平。这一结果表明,这些 exo-miRNA 可能在肿瘤存在时被上调,而在肿瘤切除后迅速恢复正常,反映了其在肿瘤生物学行为中的动态变化及潜在的临床

应用价值^[58]。研究表明,exo-miRNA 可能源自肿瘤细胞,并在肿瘤的侵袭和生长中发挥关键作用。例如,外泌体中的环状 RNA PDE8A(exo-circPDE8A)通过调控 miR-338/MACC1/MET 信号通路,显著促进了 PDAC 细胞的侵袭性生长。这一发现进一步证实了 exo-RNAs 在肿瘤生物学中的重要性,并为其作为预后生物标志物的应用提供了坚实的理论基础和显著的现实意义^[59]。

5 结论与展望

本文对 PC 相关核酸分子在早期诊断及预后评估中的价值进行了总结,为挖掘 PC 早期诊断及个性化治疗的潜在生物标志物提供了重要参考。同时,对比了 exo-DNAs 和 free-DNAs 联合检测在 PC 发生及预后判断中的独特应用前景,并探讨了未来多靶标联合检测的发展趋势。在 PC 早期诊断和预后评估方面,exo-DNAs 相较于 free-DNAs 更具优势,但仍需后续大量研究进一步证实。PC 的治疗面临诸多困境,其中免疫治疗应答率低是一个关键问题。PC 被定义为“免疫冷”肿瘤,其肿瘤微环境中存在大量免疫抑制细胞。此外,PC 的致密基质屏障限制了免疫细胞的浸润,进一步削弱了免疫治疗的效果。核酸分子标志物不仅可以用于早期诊断和预后评估,还可以作为免疫治疗疗效预测的工具。通过对患者肿瘤组织或血液中的核酸分子标志物进行分析,可以筛选出可能对免疫治疗敏感的患者,从而实现精准治疗。单一的免疫治疗难以突破 PC 的免疫抑制微环境。未来的研究应聚焦于联合治疗策略,开发能够重塑肿瘤微环境的药物或疗法,以改善 PC 患者的预后。

参考文献

[1] SIEGEL R L, GIAQUINTO A N, JEMAL A. Cancer statistics, 2024[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(1):12-49.

[2] HALBROOK C J, LYSSIOTIS C A, PASCA DI MAGLIANO M, et al. Pancreatic cancer: Advances and challenges [J]. Cell, 2023, 186(8):1729-1754.

[3] VANEK P, URBAN O, ZOUNDJIEKPON V, et al. Current screening strategies for pancreatic cancer [J]. Bio-medicines, 2022, 10(9):2056.

[4] ZHU Z X, ZHANG Y X, ZHANG W J, 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.

[5] MCGOWAN R, SALLY Á, MCCABE A, et al. Circulating nucleic acids as novel biomarkers for pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Cancers(Basel), 2022, 14(8):2027.

[6] WU Y S, WANG Y Q, LU Y J, et al. Microfluidic technology for the isolation and analysis of exosomes[J]. Micromachines(Basel), 2022, 13(10):1571.

[7] LIN Z C, LUO X, WICKMAN J R, et al. Inflammatory pain resolution by mouse serum-derived small extracellular vesicles[J]. Brain Behav Immun, 2025, 123:422-441.

[8] XU Y P, JIANG T, YANG X F, et al. Methods, mechanisms, and application prospects for enhancing extracellular vesicle uptake[J]. Current medical science, 2024, 44(2):247-260.

[9] BHADRA M, SACHAN M N H. An overview of challenges associated with exosomal miRNA isolation toward liquid biopsy-based ovarian cancer detection[J]. Heliyon, 2024, 10(9):e30328.

[10] BHUTKAR S, YADAV A, PATEL H, et al. Synergistic efficacy of CDK4/6 inhibitor abemaciclib and HDAC inhibitor panobinostat in pancreatic cancer cells[J]. Cancers (Basel), 2024, 16(15):2713.

[11] KIM M K, CHO I R, KIM Y, et al. Prognostic value of the TP53 mutation in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma receiving FOLFIRINOX[J]. Ther Adv Med Oncol, 2024, 16:17588359241290482.

[12] BRIONES-ANDRADE J, RAMÍREZ-SANTIAGO G, RO-MERO-ARIAS J R. A mathematical model for pancreatic cancer during intraepithelial neoplasia[J]. R Soc Open Sci, 2024, 11(10):240702.

[13] MARKANDRAN K, CLEMENTE K N M, TAN E, et al. The future of kawasaki disease diagnosis: liquid biopsy May hold the key[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(15):8062.

[14] PIETRASZ D, SERENI E, LANCELOTTI F, et al. Circulating tumour DNA: a challenging innovation to develop “precision onco-surgery” in pancreatic adenocarcinoma [J]. Br J Cancer, 2022, 126(12):1676-1683.

[15] BESTARI M B, JOEWONO I R, SYAM A F. 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.

[16] GUAN S S, DENG G C, SUN J J, et al. Evaluation of circulating tumor DNA as a prognostic biomarker for metastatic pancreatic adenocarcinoma[J]. Front Oncol, 2022, 12:926260.

[17] HUNG R J, KHODAYARI MOEZ E, KIM S J, et al. Considerations of biomarker application for cancer continuum in the era of precision medicine[J]. Curr Epidemiol Rep, 2022, 9(3):200-211.

[18] JAMSHIDI A, LIU M C, KLEIN E A, et al. Evaluation of cell-free DNA approaches for multi-cancer early detection [J]. Cancer Cell, 2022, 40(12):1537-1549. e12.

[19] SMILKOU S, KAKLAMANIS L, BALGOURANIDOU I, et al. Direct comparison of an ultrasensitive real-time PCR assay with droplet digital PCR for the detection of PIK3CA hotspot mutations in primary tumors, plasma cell-free DNA and paired CTC-derived gDNAs[J]. Front Oncol, 2024, 14:1435559.

[20] ZABETI TOUCHAEI A, NOROLLAHI S E, NAJAFIZA-

DEH A, et al. Therapeutic combinations of exosomes along-side cancer stem cells(CSCs) and of CSC-derived exosomes (CSEs) in cancer therapy[J]. *Cancer Cell Int*, 2024, 24 (1):334.

[21] SAKAUE T, KOGA H, IWAMOTO H, et al. Pancreatic Juice-Derived microRNA-4516 and microRNA-4674 as novel biomarkers for pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Gastro Hep Adv*, 2024, 3(6):761-772.

[22] STEJSKAL P, GOODARZI H, SROVNAL J, et al. Circulating tumor nucleic acids: biology, release mechanisms, and clinical relevance[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1):15.

[23] MAKLER A, NARAYANAN R, ASGHAR W. An exosomal miRNA biomarker for the detection of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Biosensors*, 2022, 12(10):831.

[24] ZHAN D T, XIAN H C. Exploring the regulatory role of lncRNA in cancer immunity[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1191913.

[25] SEIMIYA T, OTSUKA M, FUJISHIRO M. Roles of circular RNAs in the pathogenesis and treatment of pancreatic cancer[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10:1023332.

[26] WNUK J, STRZELCZYK J K, GISTEREK I. Clinical value of circulating miRNA in diagnosis, prognosis, screening and monitoring therapy of pancreatic ductal Adenocarcinoma; a review of the literature[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6):5113.

[27] WU H T, OU S W, ZHANG H L, et al. Advances in biomarkers and techniques for pancreatic cancer diagnosis [J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1):220.

[28] MOK E T Y, CHITTY J L, COX T R. miRNAs in pancreatic cancer progression and metastasis[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2024, 41(3):163-186.

[29] KHAN I A, SARAYA A. Circulating MicroRNAs as noninvasive diagnostic and prognostic biomarkers in pancreatic cancer: a review[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2023, 54(3):720-730.

[30] YUAN J Q, YAN K Q, GUO Y, et al. MicroRNAs: emerging biomarkers and therapeutic targets in pancreatic cancer[J]. *Front Mol Biosci*, 2024, 11:1457875.

[31] PRINZ C, FEHRING L, FRESE R. MicroRNAs as indicators of malignancy in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) and cystic pancreatic lesions[J]. *Cells*, 2022, 11 (15):2374.

[32] RAUFI A G, MAY M S, HADFIELD M J, et al. Advances in liquid biopsy technology and implications for pancreatic cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4):4238.

[33] MARIN A M, MATTAR S B, AMATUZZI R F, et al. Plasma exosome-derived microRNAs as potential diagnostic and prognostic biomarkers in Brazilian pancreatic cancer patients[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(6):769.

[34] CHIANG C L, MA Y F, HOU Y C, et al. Dual targeted extracellular vesicles regulate oncogenic genes in advanced pancreatic cancer[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):6692.

[35] CONN V M, CHINNAIYAN A M, CONN S J. Circular RNA in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2024, 24(9):597-613.

[36] ZHAO R H, HAN Z, ZHOU H T, et al. Diagnostic and prognostic role of circRNAs in pancreatic cancer: a meta-analysis[J]. *Front Oncol*, 2023, 13:1174577.

[37] NAKAMURA K, ZHU Z, 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.

[38] VELLAN C J, JAYAPALAN J J, YOONG B K, et al. Application of proteomics in pancreatic ductal adenocarcinoma biomarker investigations: a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(4):2093.

[39] NICOLETTI A, PARATORE M, VITALE F, et al. Understanding the conundrum of pancreatic cancer in the omics sciences era[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(14):7623.

[40] JIANG B W, XIE D Q, WANG S J, et al. Advances in early detection methods for solid tumors[J]. *Front Genet*, 2023, 14:1091223.

[41] TABOADA A G M, LOMINCHAR P L, MARTÍNEZ M F, et al. Neoadjuvant therapy impact in early pancreatic cancer: “bioborderline” vs. “non-bioborderline” [J]. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2022, 26(4):363-374.

[42] ALA M. Target c-Myc to treat pancreatic cancer[J]. *Cancer Biol Ther*, 2022, 23(1):34-50.

[43] SARKAR S, GHOSH S, CHAKRABORTY S, et al. From photonic technologies to microfluidics-a review on the techniques which revolutionize liquid biopsy, opening a new era in cancer therapy[J]. *Health Science Reports*, 2024, 7(11):e70147.

[44] SIVAPALAN L, KOCHER H M, ROSS A H, et al. Molecular profiling of ctDNA in pancreatic cancer: opportunities and challenges for clinical application[J]. *Pancreatology*, 2021, 21(2):363-378.

[45] GRUNVALD M W, JACOBSON R A, KUZEL T M, et al. Current status of circulating tumor DNA liquid biopsy in pancreatic cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20):7651.

[46] STEFANOUDAKIS D, FROUNTZAS M, SCHIZAS D, et al. Significance of TP53, CDKN2A, SMAD4 and KRAS in pancreatic cancer[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2024, 46 (4):2827-2844.

[47] UMEMOTO K, SUNAKAWA Y, UENO M, et al. Clinical significance of circulating-tumour DNA analysis by metastatic sites in pancreatic cancer [J]. *Br J Cancer*, 2023, 128(8):1603-1608.

[48] HUANG L, LV Y, GUAN S, et al. High somatic mutations in circulating tumor DNA predict response of metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma to first-line nab-paclitaxel plus S-1: prospective study[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1):184.

学图像定量分析技术,揭示了甲状腺超声特征参数与 MetS 及相关生化指标之间的潜在关联性。甲状腺超声特征参数不仅在判断个体是否患有 MetS 及相关生化指标异常方面提供了一定的参考价值,还为 MetS 及组分异常的早期筛查和干预提供了新的思路。

参考文献

[1] 中国医师协会中西医结合医师分会内分泌与代谢病学专业委员会. 代谢综合征证结合诊疗指南[J]. 世界中医药, 2023, 18(22): 3157-3166.

[2] 吴佩芸, 林诚. 代谢综合征运动干预作用机制的研究进展[J]. 中华高血压杂志(中英文), 2024, 32(2): 133-139.

[3] GE H, YANG Z, LI X, et al. The prevalence and associated factors of metabolic syndrome in Chinese aging population[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 20034.

[4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.

[5] 王炯, 荣新, 曹海艳, 等. 定量分析对超声造影低增强型亚急性甲状腺炎与甲状腺乳头状癌的鉴别诊断价值[J]. 生物医学工程与临床, 2023, 2: 185-190.

[6] REN T, JIANG M, WU J, et al. Clinical value of grayscale ultrasound combined with real-time shear wave elastography nomogram in risk prediction of thyroid cancer[J]. BMC Med Imaging, 2023, 23(1): 123.

[7] BUSCEMI S, MASSENTI F M, VASTO S, et al. Association of obesity and diabetes with thyroid nodules[J]. Endocrine, 2018, 60(2): 339-347.

[8] KIM H, JUNG D Y, LEE S H, et al. Retrospective cohort analysis comparing changes in blood glucose level and body composition according to changes in thyroid-stimu-

lating hormone level[J]. J Diabetes, 2022, 14(9): 620-629.

[9] 杨慧慧, 高欣彤, 窦元元, 等. 甲状腺功能正常人群血清促甲状腺激素水平与血脂水平的关系分析[J]. 贵州医药, 2021, 45(6): 889-890.

[10] DESIDERI G, BOCALE R, D'AMORE A M, et al. Thyroid hormones modulate uric acid metabolism in patients with recent onset subclinical hypothyroidism by improving insulin sensitivity[J]. Intern Emerg Med, 2020, 15(1): 67-71.

[11] 吴子领. 肥胖与甲状腺抗体、高促甲状腺激素血症及高尿酸血症的相关性分析[D]. 武汉: 华中科技大学, 2022.

[12] YU J, SUN H, ZHU J, et al. Asymptomatic hyperuricemia and metabolically unhealthy obesity: a cross-sectional analysis in the tianning cohort[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2021, 14: 1367-1374.

[13] LIU N, XU H, SUN Q, et al. The role of oxidative stress in hyperuricemia and xanthine oxidoreductase(xor)inhibitors[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 1470380.

[13] 李红岩, 邹国良, 韩宇博, 等. 代谢综合征与高尿酸血症和促甲状腺激素相关性的研究进展[J]. 中国医药, 2022, 17(11): 1739-1742.

[14] 郑爱平, 赵静, 郑凝. 超声评估老年 2 型糖尿病伴甲状腺功能异常者全身各多脏器受累的研究进展[J]. 实用医技杂志, 2022, 29(5): 553-556.

[15] 吕宁, 唐丹丹, 杨璐, 等. 超声灰度比值鉴别甲状腺皱缩结节与甲状腺乳头状癌的临床价值[J]. 临床超声医学杂志, 2024, 26(3): 190-194.

(收稿日期: 2025-02-15 修回日期: 2025-06-19)

(上接第 2544 页)

[49] ISH II T, AKIYAMA Y, SHIMADA S, et al. Identification of a novel target of SETD1A histone methyltransferase and the clinical significance in pancreatic cancer[J]. Cancer Sci, 2023, 114(2): 463-476.

[50] XU Q D, ZHENG J T, SU Z G, et al. COL10A1 promotes tumorigenesis by modulating CD276 in pancreatic adenocarcinoma[J]. BMC Gastroenterol, 2023, 23(1): 397.

[51] KURIHARA Y, HONDA T, TAKEMOTO A, et al. Immunohistochemistry of p53 surrogates TP53 mutation as an accurate predictor for early-relapse of surgically resected stage I - III lung adenocarcinoma[J]. JTCVS Open, 2024, 20: 183-193.

[52] SHI H J, LI H, ZHEN T T, et al. hsa_circ_001653 implicates in the development of pancreatic ductal adenocarcinoma by regulating MicroRNA-377-Mediated HOXC6 axis[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 20: 252-264.

[53] LI Y, AL H M N, PHILIP P A, et al. Non-Coding RNAs in pancreatic cancer diagnostics and therapy: focus on lncRNAs, circRNAs, and piRNAs[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(16): 4161.

[54] JAFARI S, MOTEDAYYEN H, JAVADI P, et al. The roles of lncRNAs and miRNAs in pancreatic cancer: a fo-

cus on cancer development and progression and their roles as potential biomarkers[J]. Front Oncol, 2024, 14: 1355064.

[55] YANG Z L, HUANG J, WU X J, et al. Contribution of a circulating 2'-O-methylated MicroRNA panel to the diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. J Cancer, 2024, 15(6): 1583-1592.

[56] BEN-AMI R, WANG Q L, ZHANG J M, et al. Protein biomarkers and alternatively methylated cell-free DNA detect early stage pancreatic cancer[J]. Gut, 2024, 73(4): 639-648.

[57] QIN C, LI T, LIN C, et al. The systematic role of pancreatic cancer exosomes: distant communication, liquid biopsy and future therapy[J]. Cancer Cell Int, 2024, 24(1): 264.

[58] LAI X Y, WANG M, MCELYEA S D, et al. A microRNA signature in circulating exosomes is superior to exosomal glypican-1 levels for diagnosing pancreatic cancer[J]. Cancer Lett, 2017, 393: 86-93.

[59] WU G, DING X J, QUAN G, et al. Hypoxia-Induced miR-210 promotes endothelial cell permeability and angiogenesis via exosomes in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Biochem Res Int, 2022, 2022: 7752277.

(收稿日期: 2025-02-22 修回日期: 2025-06-28)