

循环肿瘤 DNA 在肝细胞癌精准医疗 全程中的应用策略

赫明达¹ 杨钰泽² 王明达³ 李超³ 吴寒³ 杨田³

¹海军军医大学基础医学院, 上海 200433; ²吉林大学第一医院普通外科中心肝胆胰外一科, 长春 130031; ³海军军医大学第三附属医院(上海东方肝胆外科医院)肝脏外科, 上海 200438

通信作者: 杨田, Email: yangtian6666@hotmail.com

【摘要】 肝细胞癌是全世界范围内常见的高致死性恶性肿瘤之一, 如何有效实现其早期诊断、治疗效果监测以及预后评估具有重要临床意义。循环肿瘤 DNA(ctDNA)作为一种新型液体活检标志物, 在肝细胞癌的诊断与治疗中展现出显著的应用潜力。笔者系统介绍 ctDNA 在肝细胞癌早期诊断、治疗监测和预后评估方面的最新研究进展, 深入阐述其在精准医疗中的独特优势及临床应用价值。

【关键词】 肝肿瘤; 循环肿瘤 DNA; 诊断; 治疗监测; 预后评估

基金项目: 国家自然科学基金(82425049, 82273074, 81972726); 上海市优秀学术带头人计划项目(23XD1424900); 上海市卫生健康学科带头人项目(2022XD001); 上海市自然科学基金(22ZR1477900)

Application strategy of circulating tumor DNA in entire process of precision medicine for hepatocellular carcinoma

He Mingda¹, Yang Yuze², Wang Mingda³, Li Chao³, Wu Han³, Yang Tian³

¹Basic Medical College, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; ²The First Ward of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Department of General Surgery, First Hospital of Jilin University, Changchun 130031, China; ³Department of Hepatic Surgery, Third Affiliated Hospital of Naval Medical University (Shanghai Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital), Shanghai 200438, China

Corresponding author: Yang Tian, Email: yangtian6666@hotmail.com

【Abstract】 Hepatocellular carcinoma (HCC) remains a leading cause of cancer-related death worldwide, emphasizing the utmost importance of early diagnosis, therapeutic monitoring, and prognostic assessment. Circulating tumor DNA (ctDNA), as an innovative liquid biopsy biomarker, has demonstrated unique advantages in HCC management. The authors systematically summarized recent advances in the application of ctDNA for early diagnosis, therapeutic monitoring, and prognostic evaluation of HCC, focusing on its advantages and clinical application value in precision medicine.

【Key words】 Liver neoplasms; Circulating tumor DNA; Diagnosis; Therapeutic monitoring; Prognostic assessment

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82425049, 82273074, 81972726); Shanghai Outstanding Academic Leader Program (23XD1424900); Shanghai Health Academic Leader Program (2022XD001); Natural Science Foundation of Shanghai (22ZR1477900)

肝细胞癌是全世界主要的癌症相关死亡原因之一, 其发病率持续上升, 尤其在中低收入国家尤

为显著^[1-2]。据预测, 至 2040 年全世界肝细胞癌新发病例和死亡病例数将增长>55%, 使其成为亟待

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20241224-00578

收稿日期 2024-12-24

引用本文: 赫明达, 杨钰泽, 王明达, 等. 循环肿瘤 DNA 在肝细胞癌精准医疗全程中的应用策略[J]. 中华消化外科杂志, 2025, 24(1): 86-92. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20241224-00578.



解决的重大公共卫生问题^[3]。循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)是由肿瘤细胞释放至血液循环中的 DNA 片段,其携带的肿瘤特异性遗传信息为肝细胞癌的诊疗提供了新思路^[4]。相较于循环游离 DNA(circulating free DNA, cfDNA),ctDNA 具有更高的碎片化程度和更短的片段长度,其主要来源于肿瘤细胞的凋亡、坏死以及主动分泌^[5]。

ctDNA 分析技术的进展为无创监测肿瘤基因组变化提供了可能,在肝细胞癌的早期诊断、治疗监测、预后评估以及微小残留病灶监测等方面发挥重要作用^[6-10]。随着数字 PCR 和新一代测序技术的发展,ctDNA 能够高灵敏度地检测肿瘤特异性遗传和表观遗传改变,为深入了解肝细胞癌的动态演变和肿瘤异质性提供了新视角^[11-12]。与 AFP 等传统血清标志物比较,ctDNA 作为液体活检工具能够提供更全面的肿瘤基因组信息^[13]。笔者系统介绍 ctDNA 在肝细胞癌早期诊断、治疗监测和预后评估方面的研究进展,重点阐述其在精准医疗中的独特优势及临床应用价值。

一、ctDNA 的生物学基础与特性

ctDNA 是肝细胞癌发生、发展过程中重要的分子标志物,其释放机制与肿瘤生长、侵袭及坏死等生物学过程密切相关。研究结果显示:ctDNA 携带的特异性基因突变和表观遗传改变可反映肿瘤的基因组特征,例如 TP53、CTNNB1 和 TERT 等关键基因突变与肝细胞癌的进展和预后密切相关^[14-16]。通过分析 ctDNA 中的基因突变、DNA 甲基化模式和拷贝数变异,可识别肝细胞癌相关的特异性分子标志物,如 AFP、肝细胞特异性抗原-3 和异常凝血酶原等^[17-18]。

新型测序技术如 cfChIP-seq 和 cfMeDIP-seq 的应用,使检测 ctDNA 上的特定组蛋白修饰和 DNA 甲基化模式成为可能,为揭示与肝细胞癌相关的基因表达调控机制提供了重要工具^[19-20]。然而,ctDNA 的分离和检测仍面临诸多技术挑战:(1)ctDNA 在血液中浓度较低,且易受背景 DNA 干扰。这要求开发更高效的分离方法和更敏感的检测手段。(2)虽然深度测序能够提供较全面的基因组信息,但其高昂的成本和有限的灵敏度限制了临床推广^[21-22]。(3)全基因组亚硫酸盐测序作为评估肿瘤特异性甲基化的金标准,对降解 DNA 的敏感性不足。此外,在技术层面上,ctDNA 检测还需克服以下技术难

点:(1)短片段 ctDNA 易受化学损伤,可能导致假阳性突变。(2)样本处理不规范引起的背景 DNA 污染会影响突变检测的准确性。(3)稀有突变检测受限于泊松分布特性,为提高检测灵敏度,需增加血样用量^[23-24]。未来研究应着重优化检测技术,降低假阳性率并提高特异性,从而更好地应用于肝细胞癌的早期诊断和个体化精准治疗。ctDNA 通过多种机制参与肝细胞癌的诊断、治疗监测和预后评估,其分子突变特征与临床治疗过程密切相关(图 1)。

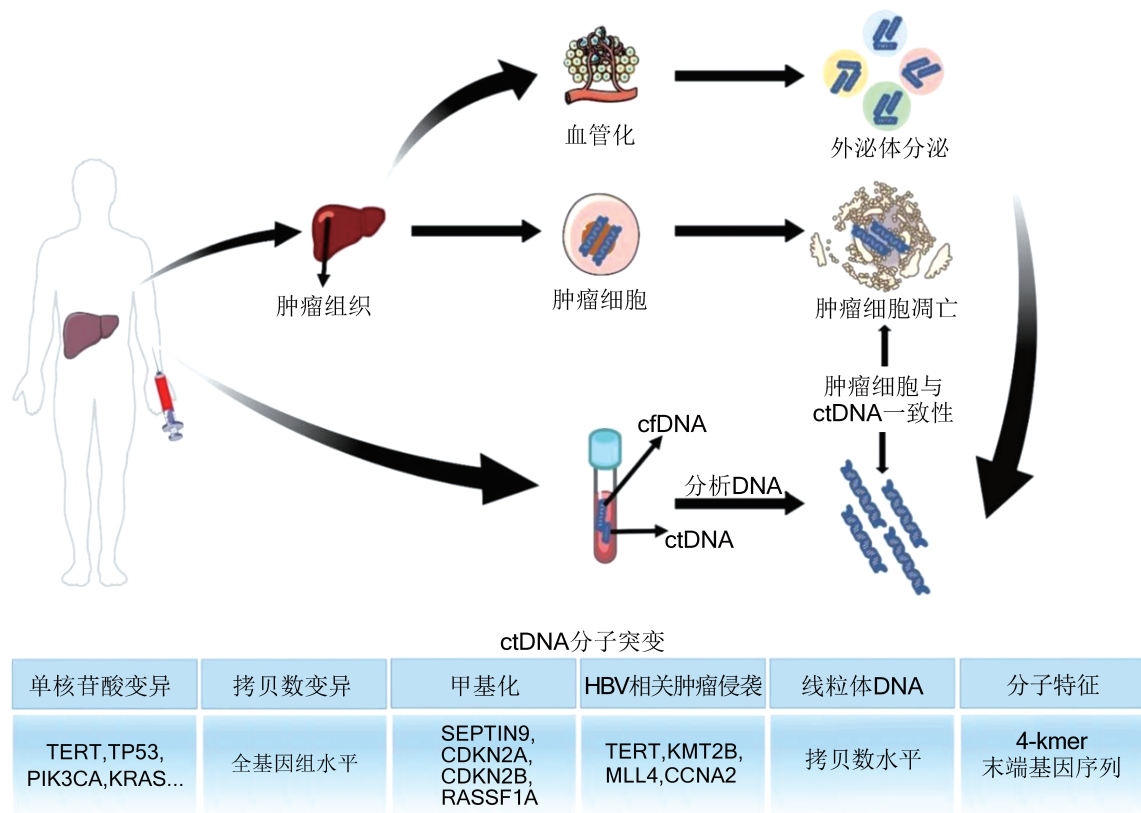
二、ctDNA 在肝细胞癌早期诊断中的应用

(一)精确性和可靠性分析

作为一种新型无创诊断标志物,ctDNA 在肝细胞癌早期诊断中展现出显著优势。研究结果显示:基于 ctDNA 的检测方法较传统 AFP 检测具有更高的灵敏度和特异度^[6]。近期研究开发的 NEEM-seq 甲基化测序技术结合 DeepTrace 神经网络模型,在早期肝细胞癌的检出中取得了重要突破,其灵敏度和特异度分别达到 93.6% 和 98.5%^[6]。此外,SPOT-MAS 多模式分析系统通过整合 ctDNA 的甲基化、片段组学及拷贝数变异信息,进一步提升肝细胞癌的检出效能^[24]。值得注意的是,PanSeer 检测技术在一项大规模前瞻性研究中展现出显著优势,能够比传统诊断方法早 4 年成功检出肝细胞癌,其灵敏度达 95%,特异度达 96%,为早期筛查提供了全新的技术思路^[25]。

(二)甲基化标志物的临床应用

ctDNA 甲基化分析为肝细胞癌的早期诊断提供了全新途径。M2P-肝细胞癌模型通过整合 ctDNA 甲基化模式、基因突变和蛋白质标志物信息,在 HBV 相关肝细胞癌高危人群的筛查中表现优异,其曲线下面积可达 0.88,显著优于传统的 AFP 联合超声检查方案^[26]。改良的全基因组亚硫酸盐测序技术可克服传统方法在低浓度样本检测中的局限性,实现对 ctDNA 甲基化谱的全面解析^[27]。研究结果显示:特定位点如 DBX2、THY1 和 TGR5 的甲基化改变在肝细胞癌患者的 ctDNA 中具有显著特异性^[17]。基于 RNF135 和 LDHB 甲基化标志物的 MS-HRM 检测与 AFP 联合使用时,早期肝细胞癌的检出灵敏度可提升至 70%^[28]。值得注意的是,HepaAiQ 甲基化特异性 PCR 模型已成功鉴定出 20 个肝细胞癌特异性甲基化标志物,其检测灵敏度和特异度分别达到 86% 和 92.1%,曲线下面积高达 0.944,为肝细胞癌的早期筛查提供了可靠的诊断工具^[29]。



注: cfDNA 为循环游离 DNA; ctDNA 为循环肿瘤 DNA

图 1 循环肿瘤 DNA 分子突变参与肝细胞癌临床诊断、治疗监测评估的示意图

Figure 1 Diagram of circulating tumor DNA molecular mutations in monitoring clinical diagnosis therapeutic monitoring and evaluation of hepatocellular carcinoma

三、ctDNA 在肝细胞癌治疗监测和预后评估中的应用

(一) 治疗反应的动态监测

ctDNA 在肝细胞癌治疗效果评估中展现出显著优势,目前可通过实时监测 ctDNA 水平和基因突变特征,实现对不同治疗方式疗效的精准评估^[11]。作为一种无创监测手段,ctDNA 能够动态反映肿瘤负荷变化,其水平动态与治疗反应密切相关^[30]。

在手术治疗方面,已有研究结果显示:术后肿瘤甲基化评分的显著降低常预示着较好的治疗效果,且 ctDNA 在早期复发检测中的灵敏度优于 AFP^[31]。术后 ctDNA 的持续监测可及时发现微小残留病灶,为临床干预提供宝贵的时间窗口^[32-33]。在肝移植患者中,长期监测 ctDNA 水平可用于预测移植后复发风险,并为免疫抑制方案的调整提供重要依据^[7]。

在系统治疗方面,ctDNA 监测可为评估治疗反应提供分子水平依据。研究结果显示:ctDNA 中 PI3K/MTOR 和 WNT 信号通路突变可用于预测患者对酪氨酸激酶抑制剂的反应,其中 PI3K/MTOR 通路的突变与酪氨酸激酶抑制剂耐药性显著相关^[29]。

对于接受免疫检查点抑制剂治疗的患者,尽管 ctDNA 突变负荷与治疗效果的关联尚需深入研究,但免疫相关标志物 CXCL9 和 LAG-3,在血液水平中的变化可作为治疗反应的早期预测指标^[34]。

在局部治疗监测中,ctDNA 同样显示出独特价值。研究结果显示:接受 TACE 治疗后,ctDNA 水平快速下降常提示良好的治疗反应,而治疗后 ctDNA 水平持续升高则提示可能存在治疗抵抗,需要及时调整治疗策略^[16,35]。对于接受放射治疗的患者,ctDNA 动态监测能够及早识别放射治疗的敏感性,为个体化放疗方案的制订提供依据^[36]。

(二) 预后评估与复发监测

ctDNA 作为一种预测性生物标志物,在肝细胞癌的预后评估和复发监测中发挥关键作用^[37]。研究结果显示:治疗后 ctDNA 突变图谱的动态变化能够准确预测肿瘤复发和进展风险,为早期干预提供重要依据^[35]。基于高通量测序技术的 ctDNA 分析可有效追踪关键基因(TP53、TERT 等)突变及 DNA 甲基化状态(RASSF1A、SEPT9 等)变化,从而评估微小残留病灶和复发风险^[35,38]。术后 ctDNA 肿瘤

突变负荷水平升高与较高的复发率和较差的无复发生存时间显著相关,其预测能力优于传统的 AFP 标志物^[39]。

近期 1 项前瞻性研究结果显示:ctDNA 在肝癌术后微小残留病灶检测中表现出色,可有效预测肿瘤复发和转移风险^[40-41]。通过整合基因组和表观遗传学信息,ctDNA 监测不仅能实现对肝细胞癌进展的精准预测,还有助于及时调整治疗方案,从而显著提高患者的长期生存率^[41]。ctDNA 的动态监测在肝细胞癌复发风险评估中展现出高度的灵敏度和特异度,与传统标志物联合使用时,能够进一步提升预测的准确度^[42]。

(三)个体化医疗的深化应用

ctDNA 分析在推动肝细胞癌个体化治疗中具有独特价值。全基因组测序研究结果显示:ctDNA 监测对肝细胞癌术后复发预警和疾病进展评估具有重要意义,尤其在制订个体化治疗方案方面发挥着不可替代的作用^[42]。已有的研究结果显示:体细胞 ctDNA 突变数量与总生存时间呈显著负相关,可作为预后评估的有力指标^[43]。结合 cfDNA 水平和 AFP 的组合模型能够显著提高肝细胞癌诊断和预后评估的准确度^[44]。

在治疗策略动态调整方面,基于 ctDNA 的新抗原疫苗不仅能监测术后复发风险,还为评估个体免疫反应提供新思路^[45-46]。监测 ctDNA 中特定变异(如 MLH1)有助于及时调整治疗方案,包括更换靶向药物或强化免疫治疗策略,从而提高肝细胞癌患者的生存率^[47]。对于 HBV 携带者,通过分析肿瘤特异性突变和病毒整合位点,可实现高危患者的精准分层和个体化治疗方案的制订^[48]。在缺乏肿瘤

组织样本的复杂病例中,腹水 ctDNA 分析能够识别关键基因突变,为晚期或复发性肝细胞癌患者个体化精准治疗决策提供重要依据^[49]。

四、ctDNA 检测面临的挑战与局限性

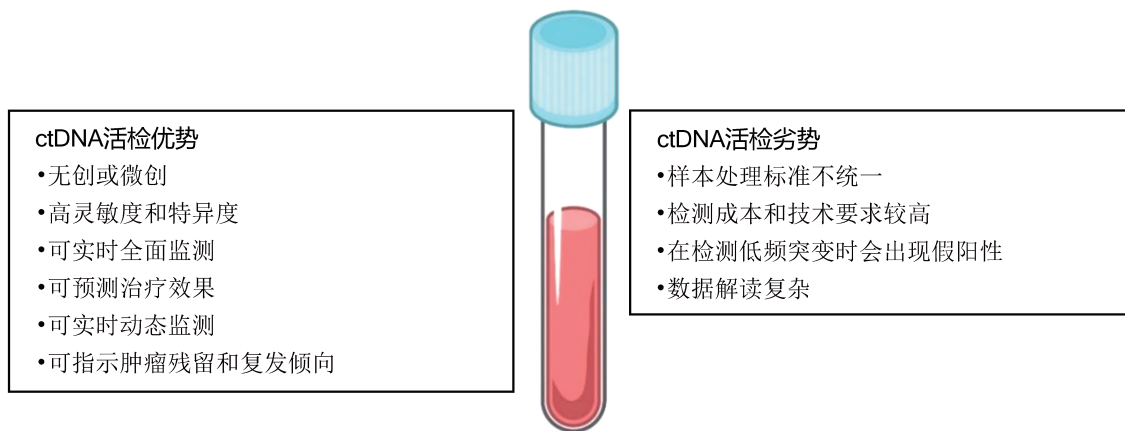
尽管 ctDNA 在肝细胞癌诊断与治疗中展现出巨大潜力,但其临床应用仍面临多重挑战^[15]。首先,检验灵敏度是一个重要问题,尤其在早期肿瘤中,由于 ctDNA 含量极低,容易出现假阴性结果^[15,50]。同时,在老年患者中常见的克隆性造血相关变异也可能影响检测的特异度^[50]。尽管联合使用 cfDNA 突变和甲基化标志物分析可提升检测效能,但不同研究人群间结果的一致性仍需进一步验证^[51]。

在技术标准化方面,检测方法的多样性、样本量的限制以及样本分割导致的灵敏度下降等因素制约着 ctDNA 的临床推广^[19]。尽管 ctDNA 的非侵入性分析能够揭示肿瘤基因组特征,但数据解读的复杂性,不同样本间 ctDNA 等位基因频率差异显著,迫切需开发更精确的数据处理工具和标准化方法^[19,50]。此外,ctDNA 甲基化检测过程涉及复杂的实验步骤,对实验室设备和操作精度的要求极高,限制了其临床普及^[35,37]。

与传统的活组织病理学检查相比,尽管 ctDNA 检测在无创性和动态监测等方面具有显著优势,但在检测灵敏度和标准化等方面仍存在待解决的问题(图 2)。深入理解这些优劣势对于合理应用 ctDNA 检测至关重要。

五、未来发展方向

随着精准医疗时代的到来,ctDNA 技术的发展前景十分广阔。超低通量全基因组测序等新技术的突破将进一步提升 ctDNA 检测的灵敏度和准确



注:ctDNA 为循环肿瘤 DNA

图 2 循环肿瘤 DNA 检测与活组织病理学检查的优劣势比较

Figure 2 Comparison of advantages and disadvantages between circulating tumor DNA biopsy and histopathological tissues biopsy

度^[39]。笔者认为,未来研究应重点围绕以下几个方面展开:(1)在技术优化方面,需要开发更灵敏的检测方法以提高早期肝细胞癌的检出率;特别是针对低丰度 ctDNA 样本的富集和检测技术,这将是突破现有诊断瓶颈的关键。(2)人工智能和大数据技术的深度融合为 ctDNA 分析带来了新机遇^[40]。研究结果显示:机器学习模型在区分早期肝细胞癌和非肿瘤状态方面已显示出优于传统生物标志物的优势,而 cfDNA-肝细胞癌评分系统通过整合血浆 cfDNA 水平和 AFP 表达,能够准确预测肝细胞癌病理学特征及预后^[40-41]。(3)多组学整合分析已展现出独特优势。全外显子测序有助于揭示肝细胞癌微血管侵犯的进化轨迹,为复发预测提供新的基因特征^[42]。cSMART2.0 技术在检测 PD-L1 基因变异方面则表现出优异的灵敏度和特异性,为预测免疫检查点抑制剂疗效提供可靠依据^[52]。M2P-肝细胞癌和 GAMAD 多组学液体活检方法在肝细胞癌高危人群筛查中的表现,预示着多组学整合分析将成为未来发展的重要方向^[26, 53]。

六、结语

ctDNA 作为新一代液体活检技术的代表,已在肝细胞癌诊疗领域展现出巨大的变革潜力^[10-12]。通过实时、动态监测肿瘤分子特征,ctDNA 在早期诊断、治疗监测和预后评估等方面均展现出独特优势。在早期诊断方面,基于 ctDNA 的检测方法显著提升了肝细胞癌的检出率,检测灵敏度和特异性均优于传统血清学标志物。在治疗监测方面,ctDNA 能够实时反映治疗效果,为临床医师精准调整治疗方案提供分子水平依据,在手术、系统治疗和局部治疗的全程化管理中具有重要意义。在预后评估方面,ctDNA 通过分析肿瘤基因突变、甲基化模式及拷贝数变异等,为预测疾病进展和复发风险提供可靠工具。展望未来,ctDNA 检测技术的持续优化和技术创新将不断推动肝细胞癌精准医疗的发展。通过提高检测灵敏度、降低成本以及规范临床应用流程,ctDNA 有望逐步成为肝细胞癌诊断与治疗的标准化工具,从而为患者提供更精准、更个体化的诊断与治疗方案。这不仅将提高早期诊断率和治疗效果的监测能力,还显著改善患者预后,最终推动肝细胞癌诊断与治疗模式的转型升级。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Rumgay H, Ferlay J, de Martel C, et al. Global, regional and national burden of primary liver cancer by subtype[J]. Eur

J Cancer;2022;161:108-118. DOI:10.1016/j.ejca.2021.11.023.
 [2] Wang MD, Diao YK, Yao LQ, et al. Emerging role of molecular diagnosis and personalized therapy for hepatocellular carcinoma[J]. iLIVER;2024;3(1):100083. DOI:10.1016/j.ili ver.2024.100083.
 [3] Rumgay H, Arnold M, Ferlay J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040[J]. J Hepatol;2022;77(6):1598-1606. DOI:10.1016/j.jhep.2022.08.021.
 [4] Wu X, Li J, Gassa A, et al. Circulating tumor DNA as an emerging liquid biopsy biomarker for early diagnosis and therapeutic monitoring in hepatocellular carcinoma[J]. Int J Biol Sci;2020;16(9):1551-1562. DOI:10.7150/ijbs.44024.
 [5] Jiang P, Chan CW, Chan KC, et al. Lengthening and shortening of plasma DNA in hepatocellular carcinoma patients[J]. Proc Natl Acad Sci U S A;2015;112(11):E1317-E1325. DOI:10.1073/pnas.1500076112.
 [6] Deng Z, Ji Y, Han B, et al. Early detection of hepatocellular carcinoma via no end-repair enzymatic methylation sequencing of cell-free DNA and pre-trained neural network[J]. Genome Med;2023;15(1):93. DOI:10.1186/s13073-023-01238-8.
 [7] Huang A, Guo DZ, Zhang X, et al. Serial circulating tumor DNA profiling predicts tumor recurrence after liver transplantation for liver cancer[J]. Hepatol Int;2024;18(1):254-264. DOI:10.1007/s12072-023-10594-x.
 [8] Mody K, Cleary SP. A Review of circulating tumor DNA in hepatobiliary malignancies[J]. Front Oncol;2018;8:212. DOI: 10.3389/fonc.2018.00212.
 [9] Du S, Cao K, Yan Y, et al. Developments and current status of cell-free DNA in the early detection and management of hepatocellular carcinoma[J]. J Gastroenterol Hepatol;2024; 39(2):231-244. DOI:10.1111/jgh.16416.
 [10] Ahn JC, Teng PC, Chen PJ, et al. Detection of circulating tumor cells and their implications as a biomarker for diagnosis, prognostication, and therapeutic monitoring in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology;2021;73(1):422-436. DOI: 10.1002/hep.31165.
 [11] Campani C, Imbeaud S, Couchy G, et al. Circulating tumour DNA in patients with hepatocellular carcinoma across tumour stages and treatments[J]. Gut;2024;73(11):1870-1882. DOI: 10.1136/gutjnl-2024-331956.
 [12] Bardol T, Pageaux GP, Assenat E, et al. Circulating tumor DNA clinical applications in hepatocellular carcinoma: current trends and future perspectives[J]. Clin Chem;2024;70 (1):33-48. DOI:10.1093/clinchem/hvad168.
 [13] Johnson P, Zhou Q, Dao DY, et al. Circulating biomarkers in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol;2022;19(10):670-681. DOI:10.1038/s41575-022-00620-y.
 [14] Cai Z, Chen G, Zeng Y, et al. Comprehensive liquid profiling of circulating tumor DNA and protein biomarkers in long-term follow-up patients with hepatocellular carcinoma[J]. Clin Cancer Res;2019;25(17):5284-5294. DOI:10.1158/ 1078-0432.CCR-18-3477.
 [15] Wang P, Song Q, Ren J, et al. Simultaneous analysis of mutations and methylations in circulating cell-free DNA for hepatocellular carcinoma detection[J]. Sci Transl Med;2022;14 (672):eabp8704. DOI:10.1126/scitranslmed.abp8704.
 [16] Guo DZ, Huang A, Wang YC, et al. Early detection and prognosis evaluation for hepatocellular carcinoma by circulating tumour DNA methylation: a multicentre cohort study [J]. Clin Transl Med;2024;14(5):e1652. DOI:10.1002/ctm2.

- 1652.
- [17] Yu B, Ma W. Biomarker discovery in hepatocellular carcinoma (HCC) for personalized treatment and enhanced prognosis[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2024, 79: 29-38. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2024.08.006.
 - [18] Baca SC, Seo JH, Davidsohn MP, et al. Liquid biopsy epigenomic profiling for cancer subtyping[J]. *Nat Med*, 2023, 29(11): 2737-2741. DOI: 10.1038/s41591-023-02605-z.
 - [19] Lapitz A, Azkargorta M, Milkiewicz P, et al. Liquid biopsy-based protein biomarkers for risk prediction, early diagnosis, and prognostication of cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(1): 93-108. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.02.027.
 - [20] Kim SC, Kim DW, Cho EJ, et al. A circulating cell-free DNA methylation signature for the detection of hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 164. DOI: 10.1186/s12943-023-01872-1.
 - [21] Nikanjam M, Kato S, Kurzrock R. Liquid biopsy: current technology and clinical applications[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 131. DOI: 10.1186/s13045-022-01351-y.
 - [22] Alix-Panabières C, Pantel K. Liquid biopsy: from discovery to clinical application[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(4): 858-873. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-1311.
 - [23] Song P, Wu LR, Yan YH, et al. Limitations and opportunities of technologies for the analysis of cell-free DNA in cancer diagnostics[J]. *Nat Biomed Eng*, 2022, 6(3): 232-245. DOI: 10.1038/s41551-021-00837-3.
 - [24] Nguyen V, Nguyen TH, Doan N, et al. Multimodal analysis of methylomics and fragmentomics in plasma cell-free DNA for multi-cancer early detection and localization[J]. *Elife*, 2023, 12: RP89083. DOI: 10.7554/eLife.89083.
 - [25] Chen X, Gole J, Gore A, et al. Non-invasive early detection of cancer four years before conventional diagnosis using a blood test[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3475. DOI: 10.1038/s41467-020-17316-z.
 - [26] Yu X, Lei X. Application of the multi-omics liquid biopsy method M2P-HCC in early liver cancer screening for high-risk individuals with hepatitis B-related liver cancer[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(15): 2484. DOI: 10.3390/diagnostics13152484.
 - [27] Gao Y, Zhao H, An K, et al. Whole-genome bisulfite sequencing analysis of circulating tumour DNA for the detection and molecular classification of cancer[J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(8): e1014. DOI: 10.1002/ctm2.1014.
 - [28] Angeli-Pahim I, Chambers A, Duarte S, et al. Methylated ctDNA quantification: noninvasive approach to monitoring hepatocellular carcinoma burden[J]. *J Am Coll Surg*, 2024, 238(4): 770-778. DOI: 10.1097/XCS.0000000000000939.
 - [29] von Felden J, Craig AJ, Garcia-Lezana T, et al. Mutations in circulating tumor DNA predict primary resistance to systemic therapies in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Oncogene*, 2021, 40(1): 140-151. DOI: 10.1038/s41388-020-01519-1.
 - [30] Xu RH, Wei W, Krawczyk M, et al. Circulating tumour DNA methylation markers for diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Mater*, 2017, 16(11): 1155-1161. DOI: 10.1038/nmat4997.
 - [31] Wehrle CJ, Hong H, Kamath S, et al. Tumor mutational burden from circulating tumor DNA predicts recurrence of hepatocellular carcinoma after resection: an emerging biomarker for surveillance[J]. *Ann Surg*, 2024, 280(3): 504-513. DOI: 10.1097/SLA.0000000000006386.
 - [32] 徐皓, 夏义文, 李博文, 等. 循环肿瘤 DNA 在胃癌诊断与治疗中的研究进展[J]. *中华消化外科杂志*, 2023, 22(10): 1180-1185. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230905-00058.
 - [33] 中国医师协会外科医师分会上消化道外科医师专家工作组. 胃癌分子残留病灶检测与临床应用中国专家共识(2023版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2023, 22(10): 1147-1154. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20231008-00129.
 - [34] Chuma M, Uojima H, Toyoda H, et al. Clinical significance of circulating biomarkers of immune-checkpoint molecules with atezolizumab plus bevacizumab therapy in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatol Int*, 2024, 18(5): 1472-1485. DOI: 10.1007/s12072-024-10680-8.
 - [35] Hong H, Wehrle CJ, Zhang M, et al. Circulating tumor DNA profiling in liver transplant for hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and colorectal liver metastases: a programmatic proof of concept[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(5): 927. DOI: 10.3390/cancers16050927.
 - [36] Lebow ES, Shaverdian N, Eichholz JE, et al. ctDNA-based detection of molecular residual disease in stage I - III non-small cell lung cancer patients treated with definitive radiotherapy[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1253629. DOI: 10.3389/fonc.2023.1253629.
 - [37] Zhu Q, Xie J, Mei W, et al. Methylated circulating tumor DNA in hepatocellular carcinoma: a comprehensive analysis of biomarker potential and clinical implications[J]. *Cancer Treat Rev*, 2024, 128: 102763. DOI: 10.1016/j.ctrv.2024.102763.
 - [38] Fonseca NM, Maurice-Dror C, Herberts C, et al. Prediction of plasma ctDNA fraction and prognostic implications of liquid biopsy in advanced prostate cancer[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 1828. DOI: 10.1038/s41467-024-45475-w.
 - [39] Sogbe M, Bilbao I, Marchese FP, et al. Prognostic value of ultra-low-pass whole-genome sequencing of circulating tumor DNA in hepatocellular carcinoma under systemic treatment[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2024, 30(2): 177-190. DOI: 10.3350/cmh.2023.0426.
 - [40] Tao K, Bian Z, Zhang Q, et al. Machine learning-based genome-wide interrogation of somatic copy number aberrations in circulating tumor DNA for early detection of hepatocellular carcinoma[J]. *EBioMedicine*, 2020, 56: 102811. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102811.
 - [41] Lee T, Rawding PA, Bu J, et al. Machine-learning-based clinical biomarker using cell-free DNA for hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(9): 2061. DOI: 10.3390/cancers14092061.
 - [42] Zhou C, Weng J, Liu S, et al. Whole-exome sequencing reveals the metastatic potential of hepatocellular carcinoma from the perspective of tumor and circulating tumor DNA[J]. *Hepatol Int*, 2023, 17(6): 1461-1476. DOI: 10.1007/s12072-023-10540-x.
 - [43] Jiao J, Sanchez JI, Thompson EJ, et al. Somatic mutations in circulating cell-free DNA and risk for hepatocellular carcinoma in hispanics[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7411. DOI: 10.3390/ijms22147411.
 - [44] Yan L, Chen Y, Zhou J, et al. Diagnostic value of circulating cell-free DNA levels for hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Infect Dis*, 2018, 67: 92-97. DOI: 10.1016/j.ijid.2017.12.002.
 - [45] Coto-Llerena M, Benjak A, Gallon J, et al. Circulating cell-free DNA captures the intratumor heterogeneity in multinodular hepatocellular carcinoma[J]. *JCO Precis Oncol*, 2022, 6: e2100335. DOI: 10.1200/PO.21.00335.
 - [46] Cai Z, Su X, Qiu L, et al. Personalized neoantigen vaccine prevents postoperative recurrence in hepatocellular carcinoma patients with vascular invasion[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 164. DOI: 10.1186/s12943-021-01467-8.

- [47] Kim SS, Eun JW, Choi JH, et al. MLH1 single-nucleotide variant in circulating tumor DNA predicts overall survival of patients with hepatocellular carcinoma[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):17862. DOI:10.1038/s41598-020-74494-y.
- [48] Wang SH, Yeh SH, Chen PJ. Unique features of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in pathogenesis and clinical significance[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(10):2454. DOI:10.3390/cancers13102454.
- [49] Wu H, Ji H, Yang W, et al. Liquid biopsy using ascitic fluid and pleural effusion supernatants for genomic profiling in gastrointestinal and lung cancers[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1):1020. DOI:10.1186/s12885-022-09922-5.
- [50] Zhang Y, Yao Y, Xu Y, et al. Pan-cancer circulating tumor DNA detection in over 10, 000 Chinese patients[J]. Nat Commun, 2021, 12(1):11. DOI:10.1038/s41467-020-20162-8.
- [51] Temraz S, Nasr R, Mukherji D, et al. Liquid biopsy derived circulating tumor cells and circulating tumor DNA as novel biomarkers in hepatocellular carcinoma[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2022, 22(5):507-518. DOI: 10.1080/14737159.2022.2094706.
- [52] Zhang W, Cao J, Liu K, et al. Non-invasive plasma testing for CD274 UTR structural variations by next-generation sequencing in cancer[J]. Cell Death Discov, 2023, 9(1):35. DOI:10.1038/s41420-023-01316-1.
- [53] Yang T, Wang N, Wang F, et al. Refinement and validation of a comprehensive clinical diagnostic model (GAMAD) based on gender, age, multitarget circulating tumour DNA methylation signature and commonly used serological biomarkers for early detection of hepatocellular carcinoma: a multicentre, prospective observational study protocol[J]. BMJ Open, 2023, 13(9):e076467. DOI:10.1136/bmjopen-2023-076467.

读者·作者·编者

本刊可直接使用英文缩写词的常用词汇

本刊将允许作者对下列比较熟悉的常用词汇直接使用英文缩写词,即在论文中第1次出现时,可以不标注中文全称。

4G	第四代移动通信技术	HAV	甲型肝炎病毒	PaCO ₂	动脉血二氧化碳分压
5G	第五代移动通信技术	Hb	血红蛋白	PaO ₂	动脉血氧分压
AFP	甲胎蛋白	HBV	乙型肝炎病毒	PCR	聚合酶链反应
AI	人工智能	HBeAg	乙型肝炎e抗原	PD-1	程序性死亡受体1
Alb	白蛋白	HBsAg	乙型肝炎表面抗原	PD-L1	程序性死亡受体配体1
AJCC	美国癌症联合委员会	HCV	丙型肝炎病毒	PET	正电子发射断层显像
ALP	碱性磷酸酶	HE	苏木素-伊红	PLT	血小板
ALT	丙氨酸转氨酶	HEV	戊型肝炎病毒	PT	凝血酶原时间
ASA	美国麻醉医师协会	HIFU	高强度聚焦超声	PTC	经皮肝穿刺胆道造影
AST	天冬氨酸转氨酶	HR	风险比	PTCD	经皮经肝胆管引流
AMP	腺苷一磷酸	IBil	间接胆红素	RBC	红细胞
ADP	腺苷二磷酸	ICG R15	吲哚菁绿 15 min 滞留率	RCT	随机对照试验
ATP	腺苷三磷酸	ICU	重症监护室	RFA	射频消融术
ARDS	急性呼吸窘迫综合征	IFN	干扰素	RECIST	实体瘤反应评价标准
BCLC	巴塞罗那临床肝癌	Ig	免疫球蛋白	RR	相对危险度
BMI	体质量指数	IL	白细胞介素	RT-PCR	逆转录聚合酶链反应
BUN	血尿素氮	抗-HBc	乙型肝炎核心抗体	TACE	经导管动脉化栓塞术
CEA	癌胚抗原	抗-HBe	乙型肝炎e抗体	TBil	总胆红素
CI	可信区间	抗-HBs	乙型肝炎表面抗体	TC	总胆固醇
Cr	肌酐	LC	腹腔镜胆囊切除术	TG	甘油三酯
CT	X射线计算机体层摄影	MRCP	磁共振胆胰管成像	TGF	转化生长因子
DBil	直接胆红素	MRI	磁共振成像	TNF	肿瘤坏死因子
DSA	数字减影血管造影术	MODS	多器官功能障碍综合征	TP	总蛋白
ERCP	经内镜逆行胰胆管成像	NCCN	美国国立综合癌症网络	UICC	国际抗癌联盟
EUS	内镜超声	NK细胞	自然杀伤细胞	VEGF	血管内皮生长因子
GGT	谷氨酰转氨酶	OR	优势比	WBC	白细胞