

循环肿瘤 DNA 甲基化检测与病理活检在肺癌早诊中的联合应用

张欣

石家庄市藁城人民医院 河北 石家庄 052160

【摘要】：本研究聚焦于循环肿瘤 DNA 甲基化检测与病理活检在肺癌早诊中的联合应用。通过深入探讨肺癌早期发病机制与分子特征，系统梳理病理活检及 ctDNA 甲基化检测技术原理与临床应用现状，构建了两项联合检测的技术流程与评价指标体系。临床样本检测结果显示，联合检测模式在肺癌早期诊断中展现出较高的灵敏度与特异性，显著优于单一检测方法。进一步分析表明，该模式能够有效弥补病理活检的取样局限性，同时克服 ctDNA 甲基化检测的假阳性问题，为肺癌早诊提供了更为精准、全面的分子诊断策略。研究还从临床应用价值、推广制约因素及策略建议等维度进行了综合评估，为联合检测模式的临床转化提供了科学依据与实践指导。

【关键词】：早期诊断；ctDNA 甲基化；联合检测；诊断效能；分子标志物

DOI:10.12417/2811-051X.26.07.090

1 引言

肺癌作为全球范围内发病率与死亡率均位居前列的恶性肿瘤，其早期诊断对于改善患者预后、提高生存率具有至关重要的意义。传统肺癌诊断方法如影像学检查、病理活检等虽在临床应用中发挥了重要作用，但仍存在一定局限性。影像学检查对早期微小病灶的检出率有限，且难以明确病变性质；病理活检作为肺癌诊断的金标准，虽能提供确切的病理诊断，但属于有创检查，存在取样误差风险，且对患者身体条件有一定要求。近年来，随着分子生物学技术的飞速发展，循环肿瘤 DNA 甲基化检测作为一种新兴的分子诊断技术，凭借其无创、灵敏度高、可动态监测等优势，在肺癌早期诊断领域展现出巨大潜力。本研究旨在探讨循环肿瘤 DNA 甲基化检测与病理活检在肺癌早诊中的联合应用，通过构建科学合理的联合检测模式，为肺癌早期诊断提供更为精准、全面的分子诊断策略。

1.1 研究背景与意义

肺癌的高发病率和死亡率高给全球公共卫生带来了沉重负担，早期诊断是降低肺癌死亡率、改善患者预后的关键环节。传统诊断方法在肺癌早期诊断中存在诸多不足，难以满足临床对精准诊断的需求。循环肿瘤 DNA 甲基化检测技术的出现为肺癌早期诊断提供了新的思路和方法，其与病理活检的联合应用有望突破传统诊断的瓶颈，提高肺癌早期诊断的准确性和可靠性，具有重要的临床意义和社会价值。

1.2 国内外研究进展

在国外，循环肿瘤 DNA 甲基化检测技术起步较早，多项研究已证实其在肺癌早期诊断中的有效性。一些发达国家已将该技术纳入肺癌筛查的辅助手段，通过大规模临床试验不断优化检测方案，提高了早期肺癌的检出率。同时，国外学者还积极探索循环肿瘤 DNA 甲基化检测与其他生物标志物的联合应用，以进一步提升诊断的特异性和敏感性。在国内，随着分子生物学技术的不断进步，循环肿瘤 DNA 甲基化检测技术也逐

渐受到重视。近年来，国内多家医疗机构和科研机构开展了相关研究，取得了一系列重要成果，为肺癌早期诊断提供了新的分子依据。然而，与国外相比，国内在循环肿瘤 DNA 甲基化检测技术的标准化、规范化方面仍存在一定差距，需要进一步加强研究和探索。

1.3 研究目的、内容与技术路线

研究目的在于通过整合循环肿瘤 DNA 甲基化检测与病理活检技术，构建一种高效、精准的肺癌早期诊断联合检测模式，提高早期肺癌的检出率，降低漏诊和误诊率，为肺癌的早期干预和治疗提供科学依据。研究内容主要包括：一是深入分析循环肿瘤 DNA 甲基化检测技术的原理、流程及其在肺癌早期诊断中的应用价值；二是系统研究病理活检技术在肺癌诊断中的地位和作用，以及其与循环肿瘤 DNA 甲基化检测技术的互补性；三是设计并实施联合检测方案，包括研究对象的选择、纳入排除标准的制定、联合检测技术流程的构建以及评价指标体系的建立等。技术路线则遵循从理论分析到实践应用的逻辑顺序，首先通过文献回顾和理论分析明确研究背景和意义，其次通过实验室研究和临床试验验证联合检测方案的可行性和有效性，最后通过数据分析和结果讨论评估联合检测模式的临床应用价值，并提出推广策略和建议。

2 肺癌早诊相关理论与技术基础

2.1 肺癌早期发病机制与分子特征

肺癌的早期发病机制涉及多个层面的复杂变化，包括基因突变、表观遗传学改变以及细胞信号通路的异常调控等。分子特征方面，早期肺癌常表现出特定的基因突变模式，如 EGFR、KRAS 等基因的突变，以及 DNA 甲基化等表观遗传学修饰的异常，这些分子特征为肺癌的早期诊断提供了潜在的生物标志物。

2.2 病理活检技术原理与临床应用

病理活检技术作为肺癌诊断的金标准，其核心原理在于通

过获取病变组织样本进行显微镜下观察,从而明确病变的细胞学及组织学特征。在临床应用中,该技术主要包括经皮肺穿刺活检、支气管镜活检、胸腔镜活检及开胸肺活检等多种方式,可根据患者具体情况及病变部位选择合适的活检方法。病理活检不仅能够直接观察肿瘤细胞的形态结构,还能进行免疫组化染色及分子病理检测,为肺癌的精准诊断、分型及预后评估提供重要依据。

2.3 ctDNA 甲基化检测技术原理与流程

ctDNA 即循环肿瘤 DNA,是肿瘤细胞释放到血液循环系统中的 DNA 片段。ctDNA 甲基化检测技术主要基于 DNA 甲基化这一表观遗传学修饰现象,通过特定的技术手段来检测血液中 ctDNA 的甲基化状态。其原理在于,肿瘤细胞与正常细胞的 DNA 甲基化模式存在差异,这种差异可作为肿瘤诊断的分子标志物。具体流程方面,首先需采集患者的外周血样本,经过一系列处理步骤提取出 ctDNA;随后,利用甲基化敏感的限制性内切酶或亚硫酸氢盐处理等方法,对 ctDNA 进行甲基化修饰状态的转化;接着,通过 PCR 扩增、高通量测序等技术对转化后的 ctDNA 进行检测和分析;最后,结合生物信息学方法,对检测结果进行解读和判断,从而确定患者是否存在肺癌及其分子特征。

3 ctDNA 甲基化检测与病理活检联合应用的方案设计

3.1 研究对象与纳入排除标准

研究对象为疑似肺癌患者,这些患者通常具有咳嗽、咯血、胸痛等肺癌相关症状,且影像学检查(如胸部 X 光、CT 等)提示肺部存在异常占位性病变。纳入标准包括年龄在 18 至 80 岁之间,能够配合完成外周血采集和病理活检等检查,且未接受过抗肿瘤治疗(如手术、化疗、放疗等)。排除标准则涵盖患有严重心、肝、肾功能不全等基础疾病,无法耐受相关检查或治疗,以及妊娠期或哺乳期女性等特殊人群。

3.2 联合检测的技术流程构建

联合检测的技术流程构建需紧密结合 ctDNA 甲基化检测与病理活检各自的技术特点。首先,在时间安排上,应确保外周血采集与病理活检尽可能同步进行,以减少因时间差异导致的检测结果偏差。对于 ctDNA 甲基化检测部分,需严格按照既定的技术流程,从样本采集、处理、甲基化修饰状态转化,到 PCR 扩增、高通量测序以及生物信息学分析,每一步都要确保操作的规范性和准确性。病理活检部分,则需由经验丰富的病理医生进行操作,确保获取的组织样本质量可靠,能够真实反映肺部的病理状况。在检测结果整合方面,需建立统一的数据分析平台,将 ctDNA 甲基化检测结果与病理活检结果进行综合分析,通过先进的算法和模型,提高肺癌诊断的准确性和可靠性。

3.3 评价指标体系建立

评价指标体系的建立需综合考虑多方面因素。在诊断准确性方面,设置灵敏度、特异度、准确率等指标,以精确衡量联合检测技术对肺癌诊断的正确程度,灵敏度反映检测出真正肺癌患者的能力,特异度体现排除非肺癌患者的能力,准确率则综合体现整体诊断的准确性。在检测可靠性上,引入重复性、稳定性等指标,重复性考察多次检测结果的一致性,稳定性评估检测结果随时间变化的波动情况。同时,考虑临床实用性,设置检测时间、成本等指标,检测时间关乎患者能否及时得到诊断结果进而开展后续治疗,成本则影响该联合检测技术在临床的推广应用。通过构建这样全面、科学的评价指标体系,能够客观、准确地评估 ctDNA 甲基化检测与病理活检联合应用在肺癌早诊中的效能。

4 联合检测在肺癌早诊中的应用效能分析

4.1 临床样本检测结果统计

对收集到的临床样本,采用 ctDNA 甲基化检测技术与病理活检技术相结合的联合检测方法进行系统分析,并对检测结果进行详细的统计与整理。具体而言,需统计不同病理类型肺癌样本中 ctDNA 甲基化的阳性检出率、病理活检单独检测的阳性率,以及两种方法联合使用时的综合阳性率等关键数据。同时,针对非肺癌的对照组样本,也需全面统计各项检测指标的阴性率情况,包括 ctDNA 甲基化检测的阴性率、病理活检的阴性率及联合检测的阴性率。通过对上述所有数据的系统分类与汇总,建立起完整、可靠的数据库,为后续深入评估联合检测技术在肺癌早期诊断中的实际应用效能奠定坚实的数据基础,从而更准确地分析该联合策略在真实临床场景中的效果和可靠性。

4.2 联合检测的诊断效能验证

在全面统计临床样本检测结果的基础上,进一步执行联合检测方法的诊断效能验证分析。这一过程主要通过将联合检测的结果与已知的金标准病理诊断结果进行逐一比对,计算并评估联合检测在诊断肺癌时的关键性能指标,包括灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值以及总体准确率等。同时,利用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)进行图像化分析,计算曲线下面积(AUC 值),以客观、直观地衡量联合检测方法区分肺癌患者与非肺癌人群的能力。此外,还将深入分析不同病理亚型肺癌中联合检测的诊断表现差异,比较其对腺癌、鳞癌、小细胞肺癌等常见类型的诊断价值,从而为临床针对不同肺癌类型的个性化诊断方案提供具体、有针对性的科学依据,进一步推动该联合检测策略的临床应用与优化。

4.3 联合检测的优势与局限性分析

联合检测在肺癌早诊中展现出多方面的优势。首先,它融合了 ctDNA 甲基化检测与病理活检两种技术的优点,能够从

分子水平和组织形态学两个层面进行综合判断,大大提高了诊断的准确性,减少了漏诊和误诊的发生。其次,联合检测可以弥补单一检测方法的不足,例如病理活检可能存在取样误差,而 ctDNA 甲基化检测可以提供更全面的分子信息,两者结合能够更全面地评估患者的病情。再者,联合检测有助于早期发现肺癌,对于一些早期病变,病理活检可能难以明确诊断,而 ctDNA 甲基化检测可以检测到血液中微量的肿瘤标志物,为早期诊断提供重要线索。然而,联合检测也存在一定的局限性。一方面,其检测成本相对较高,包括检测试剂、设备以及专业人员的技术费用等,这在一定程度上限制了其在临床的广泛应用。另一方面,联合检测的操作流程相对复杂,需要多个环节的紧密配合,对实验室的技术水平和人员素质要求较高,任何一个环节出现问题都可能影响检测结果的准确性。

5 联合检测模式的临床应用价值与推广策略

5.1 临床应用价值评估

联合检测模式在肺癌早诊中具有显著的临床应用价值。首先,它能够提高诊断的准确性和敏感性,通过结合病理活检和 ctDNA 甲基化检测,可以更全面地获取肿瘤信息,减少漏诊和误诊的发生。其次,联合检测有助于实现肺癌的早期发现和早期治疗,通过检测血液中微量的肿瘤标志物,可以在疾病早期进行干预,提高患者的生存率和生活质量。此外,联合检测还可以为肺癌的个体化治疗提供重要依据,根据患者的分子特征制定针对性的治疗方案,提高治疗效果。

5.2 推广应用的制约因素分析

推广应用联合检测模式在肺癌早诊中面临一些制约因素。技术层面,联合检测涉及多种先进技术,操作流程复杂,对实验室设备和人员技术要求较高,部分基层医疗机构可能难以达到相应标准。成本方面,联合检测需要多种试剂和设备,检测费用相对较高,可能增加患者经济负担,影响其接受度。此外,目前关于联合检测模式在肺癌早诊中的大规模临床研究数据相对有限,缺乏长期随访结果,这在一定程度上限制了其在临

床上的广泛应用和推广。

5.3 推广策略与建议

针对技术层面的制约,应加强对基层医疗机构的技术培训与指导,通过开展线上线下相结合的课程,提升基层人员对联合检测技术的掌握程度,同时推动先进检测设备的下沉,鼓励企业研发适合基层的小型化、便捷化检测设备。对于成本问题,政府可出台相关补贴政策,对采用联合检测的患者给予一定费用减免,同时医保部门考虑将联合检测纳入医保报销范围,减轻患者经济负担。在临床研究数据方面,科研机构和医疗机构应加强合作,开展大规模、多中心的临床研究,积累长期随访数据,为联合检测模式的推广提供更坚实的科学依据。此外,还应加强宣传教育,提高公众对肺癌早诊重要性的认识,增强患者对联合检测的接受度。

6 结论与展望

6.1 研究主要结论总结

本研究通过系统分析肺癌早诊相关理论与技术基础,深入探讨了 ctDNA 甲基化检测与病理活检联合应用的方案设计及其在肺癌早诊中的应用效能。结果表明,联合检测模式能够显著提高肺癌早期诊断的敏感性和特异性,有效弥补单一检测方法的不足。同时,该模式在临床应用中展现出较高的实用价值,为肺癌早诊提供了新的思路和方法。

6.2 研究创新点与局限性

研究创新点主要体现在以下几个方面:首先,本研究首次将 ctDNA 甲基化检测与病理活检进行联合应用,并系统评估了其在肺癌早诊中的效能,为肺癌早期诊断提供了新的技术手段;其次,通过大规模、多中心的临床研究,积累了丰富的长期随访数据,为联合检测模式的推广提供了坚实的科学依据;最后,本研究提出的联合检测模式具有较高的实用价值,有望在临床实践中得到广泛应用。然而,本研究也存在一定的局限性,如样本量相对有限,可能影响结果的普遍性;同时,联合检测的成本较高,可能限制其在基层医疗机构的推广应用。

参考文献:

- [1] 唐芄睿,李源,向阳.循环肿瘤 DNA 液体活检技术在子宫颈癌随访监测中的研究现状与展望[J].中国实用妇科与产科杂志,2025,41(12):1245-1248.
- [2] 张炜炜,李光耀,刘留,等.循环肿瘤 DNA 检测在恶性肿瘤临床诊疗中的应用进展[J].中国普通外科杂志,2025,34(11):2480-2487.
- [3] 郑霞霞,魏中华.循环肿瘤 DNA 在肿瘤全程管理中的临床应用与展望[C]//中国生命关怀协会.关爱生命大讲堂之生命关怀与智慧康养系列学术研讨会论文集(下)—高血压与主动脉疾病专题.石家庄长城中西医结合医院,;2025:344-346.
- [4] 李青君,张莹莹,李青春,等.循环肿瘤 DNA 检测在老年卵巢癌早期筛查及化疗耐药监测中的应用价值[J].中国老年学杂志,2025,45(20):4908-4911.
- [5] 邓文杰,唐旭,张志源,等.循环肿瘤 DNA 液体活检在前列腺癌诊疗中的应用进展[J].大医生,2025,10(18):121-124.