

## • 综述 •

# 液态活检在肺癌研究中的进展<sup>\*</sup>

相绿竹<sup>1</sup>,赵琦<sup>1</sup>,彭瑞<sup>1</sup>,王晔<sup>2</sup>综述,牟晓峰<sup>2△</sup>审校

(1. 青岛大学医学部,山东青岛 266021;2. 青岛市中心医院检验科,山东青岛 266042)

**摘要:**液态活检是基于人体血液、尿液、胸腹水等体液的一类非侵入性病理检测方法,其研究内容包括循环肿瘤细胞、循环肿瘤 DNA、外泌体等物质,其中的信息可为肺癌的早期诊断、靶向治疗、动态监测、预后评估提供有力的依据。近年来,随着液态活检研究内容的深入及其检测技术的发展,液态活检在肺癌诊疗中的应用日益广泛。本文综述近年来液态活检的主要研究内容、检测技术以及在肺癌研究中的进展,以期为肺癌患者提供更佳的诊疗手段。

**关键词:**液态活检; 肺癌; 靶向治疗; 动态监测

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2019.12.021

**文章编号:**1673-4130(2019)12-1498-05

**中图法分类号:**R446.1

**文献标识码:**A

## Liquid biopsy in lung cancer<sup>\*</sup>

*XIANG Lyuzhu<sup>1</sup>, ZHAO Qi<sup>1</sup>, PENG Rui<sup>1</sup>, WANG Ye<sup>2</sup>, MU Xiaofeng<sup>2△</sup>*

*(1. Department of Medicine, Qingdao University, Qingdao, Shandong 266021, China;*

*2. Department of Clinical Laboratory, Qingdao Central Hospital, Qingdao, Shandong 266042, China)*

**Abstract:**Liquid biopsy is a non-invasive pathological method based on body fluids such as blood, urine, pleural effusion and ascites. It includes circulating tumor cells, circulating tumor DNA, exosomes and other substances. It is a powerful basis for early diagnosis, targeted therapy, dynamic monitoring, prognosis assessment of lung cancer. In recent years, with the enrichment of contents and the development of detected techniques, liquid biopsy has become more and more widely used in the diagnosis and treatment of lung cancer. In this paper, the main use of liquid biopsy, detected techniques and progression in lung cancer recently were reviewed, in order to provide better diagnosis and treatment for patients with lung cancer.

**Key words:**liquid biopsy; lung cancer; targeted therapy; dynamic monitoring

液态活检是指通过检测患者的血液、尿液、胸腹水、唾液、脑脊液等体液中的 DNA、RNA、蛋白质来获取肿瘤相关信息的一类非侵入性病理检测方法。该技术最早出现于 1974 年 SORRELS<sup>[1]</sup>利用关节腔内滑液诊断滑膜炎的研究中,如今已广泛应用于肿瘤的临床诊疗。相比于创伤性、单点取样的肿瘤组织活检,液态活检具有非侵入性、方便快捷、可多点多次多层次取样等优势,能够较好地克服肿瘤异质性,特别是在无法获取组织标本的情况下能够比较全面地反映肿瘤信息,在一定程度上弥补组织活检的不足。肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和病死率极高,严重威胁着人类的健康<sup>[2]</sup>。本文从液态活检的研究内容、检测技术以及在肺癌的早期诊断、靶向治疗、动态监测和预后评估等方面的应用进行阐述,展现出液态活检在肺癌研究领域中的巨大潜力,为肺癌

的临床诊疗提供新的手段与策略,加快精准医疗的发展。

## 1 液态活检的研究内容

**1.1 循环肿瘤细胞(CTC)** CTC 是指由肿瘤原发灶或转移灶脱落入血的肿瘤细胞,于 1869 年首次发现,半衰期约 1.0~2.4 h,可单个存在或形成循环肿瘤微栓<sup>[3]</sup>。外周血中 CTC 水平很低,在已发生转移的肿瘤患者中每  $1 \times 10^9$  个血细胞中大约有 1 个 CTC,有研究发现每 7.5 mL 外周血中 CTC < 2 个的非小细胞肺癌(NSCLC)患者的总生存期为 11.2 个月,无进展生存期为 6.2 个月,而 CTC  $\geq 2$  个的 NSCLC 患者的总生存期为 8.3 个月,无进展生存期为 4.3 个月,且 NSCLC 进展组的 CTC 数量高于对照组<sup>[4]</sup>,可以看出 CTC 数量可作为肺癌进展和预后不良的预测指标;一般认为 CTC 表面上皮细胞黏附分子(EpCAM)

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81670822,81370990);青岛市医疗卫生重点学科建设项目(青卫科教字[2017]9 号)。

△ 通信作者,E-mail:muxiaofeng2005@126.com。

本文引用格式:相绿竹,赵琦,彭瑞,等.液态活检在肺癌研究中的进展[J].国际检验医学杂志,2019,40(12):1498-1502.

和细胞角蛋白(CK)阳性表达,白细胞特异度抗原CD45阴性表达,其恶性表型的细胞形态和携带的DNA、RNA和蛋白质等信息为研究者提供了从细胞层面和亚细胞层面分析肿瘤细胞的机会,而且CTC具有干细胞特性,能够发生上皮间质转化,促进细胞的迁移、侵袭和耐药性的形成<sup>[5]</sup>;此外,体外培养分离的CTC可以构建CTC细胞系和CTC的异种移植植物模型(CDXs模型),HODGKINSON等<sup>[6]</sup>发现由小细胞肺癌(SCLC)患者的CTC构建的CDXs对化疗的反应与患者对化疗的反应相似,这对于药物的筛选和促进个体化治疗具有重要意义。

**1.2 循环肿瘤DNA(ctDNA)** 前人研究发现,肿瘤患者外周血中循环游离DNA(cfDNA)水平明显高于非肿瘤患者,且cfDNA携带癌基因/抑癌基因突变、拷贝数差异、融合基因、微卫星不稳定、甲基化状态等肿瘤相关信息。进一步研究后把来自原位肿瘤、转移灶中凋亡与坏死的细胞或者CTC中释放的携带肿瘤相关信息的游离DNA称为ctDNA<sup>[7]</sup>。一般来说,ctDNA的相对分子质量比cfDNA低,且以碎片化呈现,半衰期16.0 min至2.5 h,具有潜在的致瘤性<sup>[8]</sup>;ctDNA的水平高于CTC且较容易获得,其携带的基因突变信息为肺癌患者的靶向治疗提供了依据,美国食品药品管理局2016年批准ctDNA可用于检测NSCLC患者是否存在表皮生长因子受体(EGFR)突变,以指导NSCLC患者靶向用药;有研究发现,NSCLC患者的血清cfDNA水平显著高于健康对照组,且其水平与NSCLC分期相关,同时也发现与影像学相比,cfDNA水平变化可提前1~7个月监测到NSCLC患者的疾病进展<sup>[9]</sup>。

**1.3 外泌体** 外泌体是由内皮细胞、血细胞、免疫细胞、肿瘤细胞等多种细胞分泌的直径为40~100 nm、密度为1.13~1.19 g/m的一种胞外囊泡,表面有CD9、CD63、CD81等特异性标志物,在血液、尿液、胸腹水等体液中均存在;肿瘤细胞来源的外泌体具有促进肿瘤微环境的形成,增加细胞转移与侵袭能力,介导肿瘤免疫抑制等作用<sup>[10]</sup>;其富含DNA片段、信使RNA(mRNA)、微小RNA(miRNA)和蛋白质等物质,能反映来源细胞的生物学特性,研究发现外泌体所携带的miR-21和miR-4257的表达上调与NSCLC的复发有关,其表达水平与患者的生存期呈负相关<sup>[11]</sup>,这对肺癌的进展和患者的预后具有潜在的提示作用。

**1.4 其他液态活检研究内容** 循环肿瘤RNA(ctRNA):1996年首次在黑色素瘤患者的血液中被发现,后续在多种肿瘤患者的外周血中发现存在mRNA、miRNA、lncRNA、circRNA等ctRNA。与ctDNA不同的是,ctRNA所携带的信息可以反映肿瘤患者转录

水平、表观遗传水平以及其他机制引起的基因表达谱的改变<sup>[12]</sup>。因此,ctRNA的分析在肿瘤研究中具有巨大的潜在价值。

**肿瘤化血小板(TEPs):**肿瘤细胞将肿瘤相关分子转移至血小板,使其RNA和蛋白质发生改变,成为TEPs。TEPs被认为是机体对肿瘤的一种反应,其水平丰富、易分离获得,可促进肿瘤的生长与播散,但具体机制尚未明确<sup>[13]</sup>。有研究者用迭代算法和“swarm-intelligence”对NSCLC患者TEPs RNA进行分析,发现TEPs诊断I~Ⅲ期NSCLC(>100个样本)的准确度为81%,诊断晚期NSCLC(>500个样本)的准确率为89%<sup>[14]</sup>,这提示TEPs RNA在肺癌的辅助诊断方面的价值不容忽视。

**肿瘤内皮细胞(TECs):**不存在于正常组织中,其形态多样、排列无序,可通过分泌一种称为biglycan的蛋白与肿瘤细胞相互作用,促进肿瘤的转移播散<sup>[15]</sup>。目前仍处于研究阶段,还需要大量的临床验证。

## 2 液态活检的相关技术

### 2.1 液态活检的捕获技术

**CTC的富集:**目前CTC的富集方法有基于肿瘤细胞大小的膜过滤法、基于细胞密度的密度梯度离心法、基于EpCAM<sup>+</sup>CK<sup>+</sup>CD45<sup>-</sup>等表面标志物的捕获法(Cellsearch、微流控技术、多肽纳米磁珠法)和差相富集技术<sup>[2]</sup>。当然还有基于3D纳米基质、分层纳米线芯片等富集方法,对CTC的富集效果也不错<sup>[16]</sup>。

**ctDNA与ctRNA的提取:**临床研究中ctDNA与ctRNA的提取有商品化试剂盒,如Qiagen DNA提取试剂盒、SPLIT RNA提取试剂盒等,操作简便、应用广泛。

**外泌体的分离:**除了密度梯度超速离心和免疫磁珠捕获的方法提取外泌体外,超滤离心法和Exo-Quick试剂盒能够更加快速有效地提取外泌体。有研究者开发了一种基于新型声波流体技术的声波筛选装置:用一个微流体通道去除血液样本中的细胞和血小板,接着在声波频率较高的装置内把外泌体与较大的胞外囊泡分开,这种方法同样可以有效地提取外泌体<sup>[17]</sup>。

**TEPs的富集:**血小板水平丰富、分离简单且有标准的操作程序,多次密度梯度离心去除血细胞即可收集血小板,期间要注意血小板的活性和防止血小板凝集<sup>[18]</sup>。

### 2.2 液态活检的检测技术

**2.2.1 ARMS-PCR** ARMS-PCR是根据已知突变位点设计引物,当患者基因片段存在突变时,该片段会被扩增,同时阻滞野生型基因片段的扩增反应。该方法适用于检测已知突变位点,方便快捷、灵敏度高、

特异度高且应用广泛,此技术已被批准用于检测晚期 NSCLC 的 EGFR 突变,也是血液 EGFR 突变检测专家共识推荐的技术。ARMS-PCR 的升级技术—Super-ARMS 的灵敏度可达 0.2%,更加有利于已知突变位点的检出<sup>[18]</sup>。

**2.2.2 数字 PCR** 区别于普通 PCR 的相对定量,dPCR 是对 DNA 分子的绝对定量。dPCR 技术主要包括微滴数字 PCR (ddPCR)、BEAMing 技术以及 QuantStudio 3D dPCR。ddPCR 是将含有核酸分子的反应体系分成上万个纳升级的微滴,其中每个微滴不含或含一个待检核酸靶分子,经过 PCR 扩增后进行统计分析即可得出靶分子的起始拷贝数或浓度<sup>[18]</sup>; BEAMing 技术结合了 dPCR 以及流式技术,每一种 DNA 分子都会与专一的磁珠相连接并扩增,然后 DNA 分子之间的差异通过流式细胞仪检测;基于芯片技术的 QuantStudio 3D dPCR 可对 RNA 进行绝对定量<sup>[19]</sup>。dPCR 的灵敏度可达 0.1%~0.0001%,实现了分子的绝对定量,准确度高且易于掌握,在动态分析个体突变、检测稀有突变、量化特定的核酸种类等方面具有重要价值。

**2.2.3 NGS** NGS 是将待测基因打断成若干 DNA 片段,然后两端加上接头,进行扩增的同时检测信号的高通量测序技术,此技术大体分为建库、高通量平行测序和生物信息学分析 3 大部分。NGS 可同时对数百万个 DNA 分子进行测序,随后进行比对,检测已知或未知的基因变异,具有高通量、灵敏度高、可发现新的未知突变位点等优势。随着技术的发展,基于 NGS 及 PCR 技术的标记扩增深度测序、癌症个体化深度测序分析,不仅可以检测点突变、插入、缺失或重排,还可以检测拷贝数变异和基因融合<sup>[20]</sup>。

### 3 液态活检在肺癌中的临床应用

**3.1 早期筛查与辅助诊断** ILIE 等<sup>[21]</sup>发现对于肺癌的高风险人群来说,可在 CT 扫描未检测到结节前,通过对 CTC 的细胞形态学鉴定和检测其上皮-间充质标志物的表达,可以提前预测肺癌的发生;同时还发现在这些高风险患者中检测到的 CTC 的表型与其组织肿瘤表型相似。由此可见,CTC 在肺癌的早期筛查中扮演了一定的角色。PHALLEN 等<sup>[22]</sup>利用靶向错误校正测序 (TEC-Seq) 的方法对 44 例健康个体和 200 例肺癌、结直肠癌、乳腺癌以及卵巢癌患者的 cfDNA 进行分析评估,分别检测到 I 期或 II 期患者的血浆中的体细胞突变的概率为 59%、71%、59%、68%,而且术前较高水平的 cfDNA 与肿瘤的复发相关;同时研究发现基于 ctDNA 的超深度测序分析 NSCLC 的 6 个不同基因中的 568 个突变,灵敏度和分析特异度分别为 90.5% 和 100.0%,这为辅助临床诊断提供了有力的支持。

**3.2 指导临床靶向用药** 利用液态活检技术对肿瘤基因组进行分析,结合患者具体情况,可指导临床用药。在无法进行组织活检的情况下,HU 等<sup>[23]</sup>通过分析 225 例晚期 NSCLC 患者的 CTC 中 EGFR 突变情况以指导临床用药;也有研究表明可以利用 CTC 中间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 基因重排情况来指导克唑替尼的使用,以促进个体化治疗<sup>[24]</sup>;研究者同时检测组织 DNA 和 ctDNA 中的 EGFR 突变情况发现两者具有很高的一致性,基于 ctDNA 检测的 EGFR 突变情况可以指导晚期 NSCLC 患者采用表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) 治疗<sup>[25]</sup>。在对外泌体的研究过程中发现可以利用外泌体 DNA 进行 EGFR 分子分型和 EGFR T790M 分析,其结果与组织分子分型的结果具有很高的一致性,而且联合检测外泌体中的 DNA/RNA 和 ctDNA 可以提高检测 EGFR 的灵敏度和特异度,为患者选择正确的靶向药物提供强有力的依据<sup>[26]</sup>。除此之外,关于 TEPs 的研究发现凭借 RNA 测序分析肿瘤 (NSCLC、胰腺癌、乳腺癌等) 患者血小板信息,鉴别出癌症亚型的正确率为 71%,且能够正确识别突变基因 EGFR、KRAS、PIK3CA,对临床用药具有指导意义<sup>[27]</sup>。

**3.3 实时监测药物疗效** 实时动态监测患者体内肿瘤状态,能够准确把握疾病的发展状况,提高治疗效果,延长肺癌患者的生存期,改善生活质量。有研究者对 EGFR-TKI 继发耐药患者的 CTC 进行分析,发现约有 80% 的患者能够检出与组织活检相同的 T790M 突变<sup>[28]</sup>;同样对使用 EGFR-TKI 药物的 NSCLC 患者的 ctDNA 进行检测,有 47% (55/117) 的患者发生了 EGFR T790M 突变,结果提示临床及时调整用药,以延长患者总生存期<sup>[29]</sup>;而且 NEWMAN 等<sup>[30]</sup>对 NSCLC 患者 ctDNA 的分子特征进行分析,发现存在插入、缺失、点突变以及 ALK 重排等改变,并证明与影像学相比,ctDNA 的分析可以更好地评估患者早期对治疗的反应,并可用于区分残留病变和治疗相关改变。最近的一项研究利用等位基因特异性 PCR 的方法分析 NSCLC 患者的外泌体 RNA/DNA 中的 EGFR T790M 突变,灵敏度为 92%,特异度为 89%,可见外泌体在耐药性分析方面的潜力巨大<sup>[31]</sup>。除此之外,关于 TEPs 的研究表明 TEP 具有实时动态监测的潜力,可以比影像学检查更早地提示疾病的进展<sup>[18]</sup>。

**3.4 预后评估分析** CTC 和 ctDNA 代表的肿瘤分子信息以及它们的水平变化在一定程度上可以反映患者的无进展生存期<sup>[32]</sup>;此外,在对外泌体的分析中发现 miR-23b-3p、miR-10b-5p、miR-21-5p 的表达上调预示着 NSCLC 患者有更差的预后<sup>[33]</sup>;同样在对接克唑替尼药物治疗的肺癌患者的血小板进行 RNA

分析时,检测出 EML<sup>-</sup> ALK<sup>+</sup> 的患者无进展生存期为 3.4 个月,EML<sup>-</sup> ALK<sup>-</sup> 的患者无进展生存期为 16 个月<sup>[34]</sup>。

## 4 小 结

液态活检凭借其非侵入性、能较好地克服肿瘤异质性、可动态监测肿瘤信息等优势,尤其是在无法获取组织标本的情况下,为肺癌的早筛、诊断和治疗开辟了新道路。尽管目前还存在一些问题,如灵敏度与特异度更高的分离检测方法仍需要临床验证以推进液态活检在肺癌诊疗中的应用,尚未建立标准统一的样本采集、处理、分析程序,从研究到临床转化还需更充分的证据支持,但它在肺癌诊疗中的潜力是不可忽视的<sup>[35]</sup>。通过更先进的分子生物学检测方法来增强其可信度和可实践性,液体活检将会获得重大的进展并广泛应用于临床实践。未来液体活检技术必将在肺癌的早期诊断、靶向用药、动态监测、预后评价等方面发挥更大价值。

## 参考文献

- [1] SORRELLS R B. Synovioanalysis ("liquid biopsy") [J]. J Ark Med Soc, 1974, 71(1): 59-62.
- [2] 王晨,李明艳,方向东. 肿瘤液态活检的研究进展及其临床应用[J]. 遗传, 2017, 39(3): 220-231.
- [3] PANTEL K, SPEICHER M. The biology of circulating tumor cells[J]. Oncogene, 2016, 35 (1): 1216-1224.
- [4] ZHOU J, DONG F, CUI F, et al. The role of circulating tumor cells in evaluation of prognosis and treatment response in advanced non-small-cell lung cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2017, 79(1): 825-833.
- [5] ALIX-PANABIERES C, PANTEL K. Clinical applications of circulating tumor cells and circulating tumor DNA as liquid biopsy[J]. Cancer Discov, 2016, 6(5): 479-491.
- [6] HODGKINSON C L, MORROW C J, LI Y, et al. Tumorigenicity and genetic profiling of circulating tumor cells in small-cell lung cancer[J]. Nat Med, 2014, 20(8): 897-903.
- [7] WAN J C M, MASSIE C, GARCIA-CORBACHO J, et al. Liquid biopsies come of age: Towards implementation of circulating tumour DNA [J]. Nat Rev Cancer, 2017, 17 (4): 223-238.
- [8] MOULIERE F, ROSENFIELD N. Circulating tumor-derived DNA is shorter than somatic DNA in plasma[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112(11): 3178-3179.
- [9] WEI L, WU W, HAN L, et al. A quantitative analysis of the potential biomarkers of non-small cell lung cancer by circulating cell-free DNA [J]. Oncol Lett, 2018, 16 (4): 4353-4360.
- [10] TAVERNA S, GIALLOMBARDO M, GIL-BAZO I A, et al. Exosomes isolation and characterization in serum is feasible in non-small cell lung cancer patients: critical a-
- nalysis of evidence and potential role in clinical practice [J]. Oncotarget, 2016, 7(19): 28748-28760.
- [11] DEJIMA H, IINUMA H, KANAOKA R, et al. Exosomal microRNA in plasma as a non-invasive biomarker for the recurrence of non-small cell lung cancer[J]. Oncol Lett, 2017, 13(3): 1256-1263.
- [12] SIRAVEGNA G, MARSONI S, SIENA S, et al. Integrating liquid biopsies into the management of cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2017, 14(9): 531-548.
- [13] BEST M G, WESSELING P, WURDINGER T. Tumor-educated platelets as a noninvasive biomarker source for cancer detection and progression monitoring[J]. Cancer Res, 2018, 78(13): 3407-3412.
- [14] BEST M G, SOL N, IN 'T VELD S G J G, et al. Swarm intelligence-enhanced detection of non-small-cell lung cancer using tumor-educated platelets[J]. Cancer Cell, 2017, 32(2): 238-252.
- [15] MAISHI N, HIDA K. Tumor endothelial cells accelerate tumor metastasis[J]. Cancer Sci, 2017, 108 (10): 1921-1926.
- [16] ZHANG F L, JIANG Y, LIU X L, et al. Hierarchical nanowire arrays as three-dimensional fractal nanobiointerfaces for high efficient capture of cancer cells[J]. Nano Lett, 2016, 16(1): 766-772.
- [17] WU M, OUYANG Y, WANG Z, et al. Isolation of exosomes from whole blood by integrating acoustics and microfluidics. [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114 (40): 10584-10589.
- [18] FENG W N, GU W Q, ZHAO N, et al. Comparison of the SuperARMS and droplet digital PCR for detecting EGFR mutation in ctDNA from NSCLC patients[J]. Transl Oncol, 2018, 11(2): 542-545.
- [19] BORZI C, CALZOLARI L, CONTE D. Detection of microRNAs using Chip-Based QuantStudio 3D digital PCR [J]. Methods Mol Biol, 2017, 1580(5): 239-247.
- [20] ZHANG Y C, ZHOU Q, WU Y L. The emerging roles of NGS-based liquid biopsy in non-small cell lung cancer [J]. J Hematol Oncol, 2017, 10(1): 167-175.
- [21] ILIE M, HOFMAN V, LONG-MIRA E, et al. "Sentinel" circulating tumor cells allow early diagnosis of lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. PLoS One, 2014, 9(10): e111597-64.
- [22] PHALLEN J, SAUSEN M, ADLEFF V, et al. Direct detection of early-stage cancers using circulating tumor DNA[J]. Sci Transl Med, 2017, 9(403): e2415.
- [23] HU F, MAO X W, ZHANG Y J, et al. Reliability of using circulating tumor cells for detecting epidermal growth factor receptor mutation status in advanced non-small-cell lung cancer patients: a meta-analysis and systematic review[J]. Onco Targets Ther, 2018, 11(1): 1373-1384.
- [24] TAN C L, LIM T H, LIM T K, et al. Concordance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangements be-

- tween circulating tumor cells and tumor in non-small cell lung cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(17):23251-23262.
- [25] MAO C, YUAN J Q, YANG Z Y, et al. Blood as a substitute for tumor tissue in detecting EGFR mutations for guiding EGFR TKIs treatment of nonsmall cell lung cancer a systematic review and Meta-Analysis[J]. Medicine, 2015, 94(21):e775-785.
- [26] HUR J Y, KIM H J, LEE J S, et al. Extracellular vesicle-derived DNA for performing EGFR genotyping of NSCLC patients[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1):15-21.
- [27] BEST M G, SOL N, KOOI I, et al. RNA-Seq of Tumor-Educated platelets enables Blood-Based Pan-Cancer, multiclass, and molecular pathway cancer diagnostics [J]. Cancer Cell, 2015, 28(5):666-676.
- [28] SUNDARESAN T K, SEQUIST L V, HEYMACH J V, et al. Detection of T790M, the acquired resistance EGFR mutation, by tumor biopsy versus noninvasive Blood-Based analyses[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(5):1103-1110.
- [29] ZHENG D, YE X, ZHANG M Z, et al. Plasma EGFR T790M ctDNA status is associated with clinical outcome in advanced NSCLC patients with acquired EGFR-TKI resistance[J]. Sci Rep, 2016, 6(1):20913-20922.
- [30] NEWMAN A M, BRATMAN S V, TO J, et al. An ultra-sensitive method for quantitating circulating tumor DNA with broad patient coverage[J]. Nat Med, 2014, 20(5):548-554.
- [31] CASTELLANOS-RIZALDOS E, GRIMM D G, TADIG-OTLA V, et al. Exosome-based Detection of EGFR T790M in plasma from non-small cell lung cancer patients[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(12):2944-2950.
- [32] LIANG H R, HUANG J B, WANG B, et al. The role of liquid biopsy in predicting post-operative recurrence of non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Dis, 2018, 10(7):S838-S845.
- [33] LIU Q Y, YU Z B, YUAN S, et al. Circulating exosomal microRNAs as prognostic biomarkers for non-small-cell lung cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(8):13048-13058.
- [34] NILSSON R J, BALAJ L, HULLEMAN E, et al. Blood platelets contain tumor-derived RNA biomarkers [J]. Blood, 2011, 118(13):3680-3683.
- [35] PANTEL K, ALIX-PANABIERES C. Liquid biopsy: Potential and challenges[J]. Mol Oncol, 2016, 10(3):371-373.

(收稿日期:2018-10-20 修回日期:2018-12-28)

## • 综述 •

## 表面增强拉曼光谱在肿瘤实验室诊断中的应用

张晨曦<sup>1</sup>,孙波<sup>3</sup>,刘佳佳<sup>1</sup>,刘书筠<sup>1</sup>,张文丽<sup>1</sup>,高明<sup>1</sup>,王亚东<sup>3</sup>,  
高阳<sup>3</sup>,吕虹<sup>1</sup>,张国军<sup>1,2</sup>,樊瑜波<sup>3</sup>综述,康熙雄<sup>1,2,3△</sup>审校

(1. 首都医科大学附属北京天坛医院检验科,北京 100071;2. 北京市免疫试剂临床工程技术研究中心,北京 100050;3. 北京航空航天大学生物与医学工程学院,北京 100191)

**摘要:**拉曼光谱技术是一种通过光与物质的相互作用产生的非弹性散射光来进行检测的光学技术,可以提供细胞、组织或生物流体的化学指纹信息;表面增强拉曼光谱(SERS)技术是在拉曼光谱技术基础上发展起来的具有更高灵敏度、高分析效率的新技术,其基本原理是探寻与疾病相关的SERS特征谱线,从分子水平研究新陈代谢的小分子含量及种类的变化。本文简述SERS在肿瘤实验室诊断中的应用。

**关键词:**表面增强拉曼光谱; 肿瘤; 实验室诊断

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2019.12.022

**文章编号:**1673-4130(2019)12-1502-05

**中图法分类号:**R730.4

**文献标识码:**A

### Application of Surface Enhanced Raman Spectroscopy in tumor laboratory diagnosis

ZHANG Chenxi<sup>1</sup>, SUN Bo<sup>3</sup>, LIU Jiajia<sup>1</sup>, LIU Shujun<sup>1</sup>, ZHANG Wenli<sup>1</sup>, GAO Ming<sup>1</sup>, WANG Yadong<sup>3</sup>, GAO Yang<sup>3</sup>, LYU Hong<sup>1</sup>, ZHANG Guojun<sup>1,2</sup>, FAN Yubo<sup>3</sup>, KANG Xixiong<sup>1,2,3</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100071, China; 2. Beijing Engineering Research Center of Immunological Reagents and Clinical Research, Beijing 100050, China; 3. School of Biological Science and Medical Engineering, Beihang University, Beijing 100191, China)

**Abstract:** Raman spectroscopy is an optical technique for detecting inelastic scattered light generated by

△ 通信作者,E-mail:kangxxtt@sina.com。

本文引用格式:张晨曦,孙波,刘佳佳,等. 表面增强拉曼光谱在肿瘤实验室诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志,2019,40(12):1502-1505.