

• 论 著 •

循环肿瘤细胞在晚期乳腺癌中的应用价值*

欧阳航¹, 陈德波², 骆时木¹, 杨培东², 吴一波¹, 张志珊^{1△}

福建医科大学附属泉州第一医院: 1. 检验科; 2. 乳腺外科, 福建泉州 362000

摘要:目的 探讨循环肿瘤细胞(CTC)在晚期乳腺癌中的应用价值。方法 选择 2018 年 6 月至 2020 年 1 月该院乳腺外科收治的经病理检查确诊为晚期乳腺癌的女性患者 43 例为研究组,另选取健康体检女性 15 例为对照组。采用差相富集-免疫荧光原位杂交计数法检测 CTC。比较治疗前 CTC 与常用肿瘤标志物[癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 15-3(CA15-3)、糖类抗原 125(CA125)]诊断晚期乳腺癌的效能;分析治疗前 CTC 阳性率与晚期乳腺癌患者临床特征的关系;分析治疗前后 CTC 阳性率及数量变化与患者疗效的关系。**结果** 治疗前研究组 CTC 阳性率为 86.05%,高于对照组的 CTC 阳性率(6.67%),差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,与 CEA、CA125、CA15-3 相比,CTC 诊断晚期乳腺癌的曲线下面积最大,为 0.897,特异度、灵敏度、准确度分别为 93.33%、86.05%、87.93%。治疗前 CTC 阳性率与晚期乳腺癌患者的年龄、绝经状态、临床分期、Ki67 标记指数、人类表皮生长因子受体-2、雌激素受体、孕激素受体均无关($P>0.05$)。治疗后 CTC 阳性患者的治疗有效率低于治疗后 CTC 阴性患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。CTC 数量减少患者的治疗有效率明显高于 CTC 数量增加的患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** CTC 在晚期乳腺癌的诊断及疗效评估方面具有一定的临床应用价值。

关键词:晚期乳腺癌; 循环肿瘤细胞; 疗效监测

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.12.011

中图法分类号:R737.9

文章编号:1673-4130(2021)12-1455-06

文献标志码:A

The application value of circulating tumor cells in advanced breast cancer*

OUYANG Hang¹, CHEN Debo², LUO Shimu¹, YANG Peidong²,

WU Yibo¹, ZHANG Zhishan^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Breast Surgery, Quanzhou First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Quanzhou, Fujian 362000, China

Abstract: Objective To explore the application value of circulating tumor cells (CTC) in advanced breast cancer. **Methods** From June 2018 to January 2020, a total of 43 female patients with advanced breast cancer diagnosed by pathological examination were selected as the research group, and 15 healthy female took physical examination were selected as the control group. Differential enrichment-immunofluorescence in situ hybridization counting method was used to detect CTC. Compared the efficacy of CTC and common tumor markers [carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 15-3 (CA15-3), carbohydrate antigen 125 (CA125)] in the diagnosis of advanced breast cancer before treatment. Analyzed the relationship between the positive rate of CTC before treatment and the clinical characteristics of patients with advanced breast cancer. Analyzed the relationship between the positive rate and quantity change of CTC before and after treatment and the patient's curative effect. **Results** Before treatment, the positive rate of CTC in the study group was 86.05%, which was higher than the positive rate of CTC in the control group (6.67%), the difference was statistically significant ($P<0.05$). Before treatment, compared with CEA, CA125 and CA15-3, CTC had the largest area under the curve in the diagnosis of advanced breast cancer, which was 0.897. The specificity, sensitivity and accuracy were 93.33%, 86.05% and 87.93% respectively. The positive rate of CTC before treatment was not correlated with age, menopausal status, clinical stage, Ki67 marker index, human epidermal growth factor receptor 2, estrogen receptor and progesterone receptor ($P>0.05$). After treatment, the effective rate of CTC

* 基金项目:福建省卫生和计划生育委员会中青年骨干人才培养项目(2017-ZQN-77)。

作者简介:欧阳航,男,技师,主要从事循环肿瘤细胞的检测及应用研究。△ 通信作者, E-mail:554882707@qq.com。

本文引用格式:欧阳航,陈德波,骆时木,等.循环肿瘤细胞在晚期乳腺癌中的应用价值[J].国际检验医学杂志,2021,42(12):1455-1459.

positive patients was lower than that of CTC negative patients, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The effective rate of patients with decreased number of CTC was significantly higher than that of patients with increased number of CTC, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** CTC has a certain clinical value in the diagnosis and efficacy evaluation of advanced breast cancer.

Key words: advanced breast cancer; circulating tumor cells; efficacy monitoring

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,全球每年约有 170 万例乳腺癌新发病例,其发病率处于较高水平^[1]。在我国,女性乳腺癌的发病率同样处于较高水平,发病例数及死亡例数分别占全球乳腺癌总发病例数和总死亡例数的 11.2% 和 9.2%^[2]。尽管近年来通过手术、放化疗及分子靶向治疗等方法使晚期乳腺癌的治疗效果有了较大提升,但患者 5 年总体生存率依然不够理想,大多数患者死于复发、转移。研究发现,在患者血液、骨髓和淋巴结中难以检测出的微小转移病灶是引起患者不良预后的重要因素^[3]。当乳腺癌进展到晚期或出现复发、转移时,治疗效果非常不理想。研究表明,在早期乳腺癌患者中便可发现肿瘤细胞直接或间接通过淋巴途径进入到外周血中^[4],这部分由原发灶或转移灶播散进入血液循环并存活下来的肿瘤细胞被称作循环肿瘤细胞(CTC)。在治疗期间对 CTC 数量进行监测能够及时反映治疗效果,可为治疗方案的可行性及患者的预后评估提供参考依据^[5]。目前,关于利用 CTC 对晚期乳腺癌患者进行治疗效果评价的研究较少,且存有争议,因此,有必要进一步探究 CTC 动态变化在晚期乳腺癌中的应用价值,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 6 月至 2020 年 1 月本院乳腺外科收治的经病理检查确诊为晚期乳腺癌的女性患者 43 例为研究组,平均年龄(49.6 ± 9.3)岁;临床分期:Ⅳ期 27 例,Ⅲ期 16 例;已绝经 28 例,未绝经 15 例;Ki67 标记指数 $\geq 15\%$ 的有 38 例, $< 15\%$ 的有 5 例;雌激素受体(ER)阳性 23 例,阴性 20 例;孕激素受体(PR)阳性 23 例,阴性 20 例;人类表皮生长因子受体-2(HER-2)阳性 19 例,阴性 24 例。纳入标准:(1)女性,年龄 ≥ 18 岁,具有完整的临床资料;(2)依从性好,ECOG 评分为 0、1 或 2 分;(3)根据实体肿瘤的疗效评价标准 1.1(RECIST 1.1),至少有 1 个可测量病灶。排除标准:(1)不符合晚期乳腺癌诊断标准;(2)合并其他类型肿瘤及心脑血管、肝、肾和血液系统严重疾病;(3)患者在参加本研究期间接受切除转移病灶的手术或放疗。另选取健康体检女性 15 例为对照组,平均年龄(38.8 ± 8.9)岁。TNM 分期采用美国癌症联合委员会(AJCC)第 8 版标准。本研究经本院医学伦理委员会审核批准,所有研究对象对本研究知情同意并签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 循环肿瘤细胞差相富集试剂盒和荧光原位杂交试剂盒购自美国 Cytelligen 公司,正置荧光显微镜购自日本尼康公司,ThermoBrite 原位杂交仪购自美国雅培公司。血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)及糖类抗原 15-3(CA15-3)检测使用 I2000SR 全自动化学发光免疫分析仪及配套试剂盒(美国雅培公司)。

1.3 方法 采用差相富集-免疫荧光原位杂交计数法(SE-iFISH)检测 CTC。收集研究对象血液标本时为防止上皮细胞污染,在弃掉前 2 mL 静脉血后收集静脉血 7.5 mL 于枸橼酸钠抗凝管中,混匀,4 h 内处理。通过差相富集法及试剂配套的特殊离心介质可去除血液标本中的红细胞和血浆蛋白,然后利用偶联 CD45 的免疫磁珠去除血液标本中的白细胞,进而富集得到 CTC。进一步结合免疫荧光染色与染色体原位杂交,使用 CEP8 探针杂交肿瘤细胞,使用抗 CD31 抗体结合血管内皮细胞,从而有效鉴定出 CTC。

1.3.1 CEA、CA125 及 CA15-3 检测 使用促凝真空采血管采集研究对象静脉血 3 mL, $2\ 100 \times g$ 离心 10 min 分离血清,置于 I2000SR 全自动化学发光免疫分析仪中进行检测。

1.3.2 结果判定 (1)CTC 鉴定标准:将 DAPI⁺、CD45⁻、CD31⁻ 且 CEP8 $\neq 2$ 鉴定为 CTC,以 CTC ≥ 1 个/7.5 mL 为外周血 CTC 阳性。鉴定 CTC 需排除白细胞及异倍体循环血管内皮细胞(CEC)的干扰,白细胞鉴定标准:DAPI⁺、CD45⁺、CD31⁻ 且 CEP8=2;CEC 鉴定标准:DAPI⁺、CD45⁻、CD31⁺ 且 CEP8 $\neq 2$ 。(2)CEA、CA125 及 CA15-3 阳性判断标准:CEA > 3.0 ng/mL 为阳性;CA125 > 35 U/mL 为阳性;CA15-3 > 14 U/mL 为阳性。

1.4 乳腺癌患者疗效评定标准 影像学评定标准:患者治疗 2 个周期后通过超声或者 CT 等影像学检查测量实体肿瘤的最大径,比较治疗前后差异。治疗效果分为 4 类,疾病进展:基线病灶最大径总和增加 $\geq 20\%$ 或者出现新的病灶;疾病稳定:基线病灶最大径总和和有缩小但未达到部分缓解,或者有增加但未达到疾病进展;部分缓解:基线病灶最大径总和缩小 $\geq 30\%$;完全缓解:所有目标病灶消失。以部分缓解、完全缓解为治疗有效,疾病进展、疾病稳定为治疗无效。

1.5 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行数据分析,采用 GraphPad Prism7.0 软件进行绘图。计数资

料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验、Fisher确切概率法或McNemar检验。偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用受试者工作特征曲线(ROC曲线)评价各指标对晚期乳腺癌的诊断效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

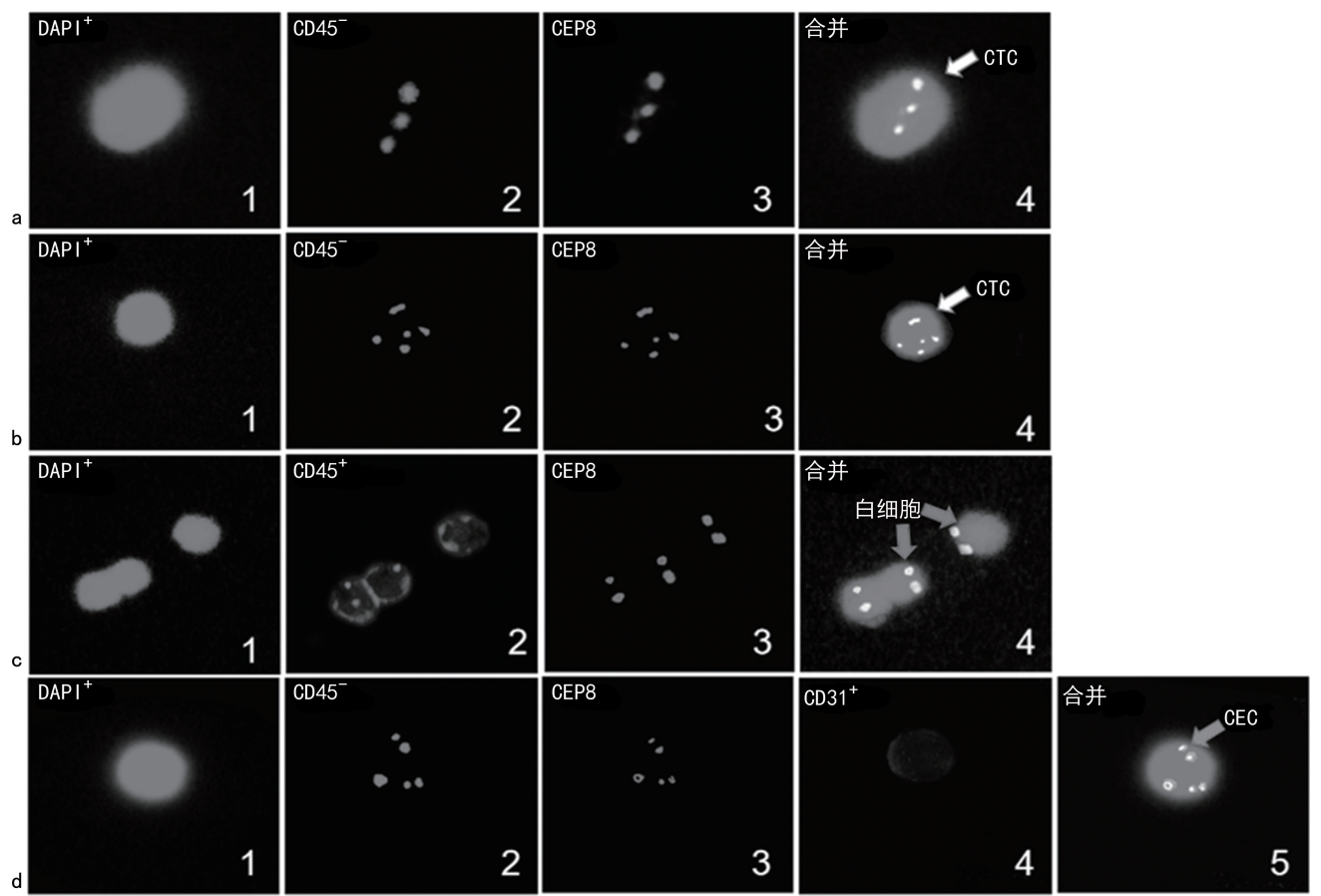
2 结 果

2.1 CTC检测结果 荧光显微镜下可见白细胞、CEC及CTC,见图1。

2.2 治疗前晚期乳腺癌患者CTC检测结果 研究组43例晚期乳腺癌患者中,CTC阳性的有37例,阳

性率为86.05%。阳性患者CTC的个数为(1~23)个/7.5 mL,检出的CTC总数为147个,平均值为4(1,5)个/7.5 mL。对照组15例健康体检女性中仅发现1例三倍体CTC,阳性率为6.67%。研究组与对照组CTC阳性率比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 31.017, P < 0.05$)。

2.3 治疗前CTC与常用肿瘤标志物诊断晚期乳腺癌的效能比较 ROC曲线分析结果显示,与CEA、CA15-3、CA125相比,CTC诊断晚期乳腺癌的曲线下面积(AUC)最大,为0.897,特异度、灵敏度、准确度分别为93.33%、86.05%、87.93%,见表1、图2。



注:a4中箭头所示为三倍体CTC;b4中箭头所示为多倍体CTC;c4中箭头所示为白细胞;d5中箭头所示为多倍体CEC。

图1 荧光显微镜下CTC、白细胞、CEC图像(400×)

表1 治疗前CTC与常用肿瘤标志物诊断晚期乳腺癌的效能比较

指标	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性似然比(%)	阴性似然比(%)	准确度(%)	AUC(95%CI)
CTC	86.05	93.33	97.37	70.00	87.93	0.897(0.801~0.993)
CEA	51.16	93.33	95.65	40.00	63.07	0.722(0.587~0.858)
CA15-3	25.58	100.0	100.0	31.91	44.07	0.628(0.479~0.776)
CA125	58.14	86.67	92.59	41.94	65.52	0.724(0.583~0.865)

2.4 治疗前CTC阳性率与晚期乳腺癌患者临床特征的关系 治疗前CTC阳性率与晚期乳腺癌患者的年龄、绝经状态、临床分期、ER、PR、Ki67标记指数、HER-2均无关($P > 0.05$),见表2。

2.5 治疗前后CTC阳性率与患者疗效的关系 43例晚期乳腺癌患者中,有38例患者在治疗后根据影像学检查结果评估了疗效。33例治疗前CTC阳性患者中,治疗有效的有20例,治疗有效率为60.61%

(20/33), 5 例治疗前 CTC 阴性患者中, 治疗有效的有 2 例, 治疗有效率为 40.00%(2/5)。治疗前 CTC 阳性与阴性患者的治疗有效率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。19 例治疗后 CTC 阳性患者的治疗有效率为 36.84%(7/19), 低于 19 例治疗后 CTC 阴性患者的治疗有效率[78.95%(15/19)], 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

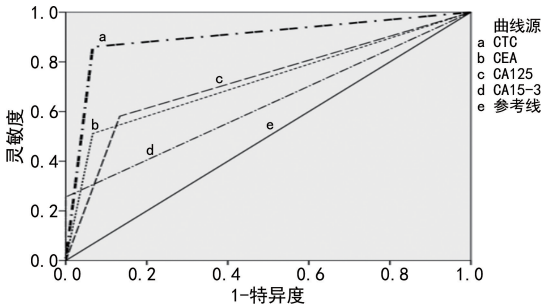


图 2 CTC、CEA、CA125、CA15-3 诊断晚期乳腺癌的 ROC 曲线

表 2 治疗前 CTC 阳性率与晚期乳腺癌患者临床特征的关系 (n)

临床特征	n	CTC 阳性 (n=37)	CTC 阴性 (n=6)	χ^2	P
年龄(岁)				0.018	0.893
<50	24	20	4		
≥50	19	17	2		
绝经状态				0.300	0.584
已绝经	28	23	5		
未绝经	15	14	1		
Ki67 标记指数				<0.001	1.000
≥15%	38	33	5		
<15%	5	4	1		
临床分期				<0.001	1.000
Ⅲ期	16	14	2		
Ⅳ期	27	23	4		
ER				0.392	0.531
阳性	23	21	2		
阴性	20	16	4		
PR				<0.001	1.000
阳性	23	20	3		
阴性	20	17	3		
HER-2				0.018	0.893
阳性	19	17	2		
阴性	24	20	4		

2.6 治疗前后 CTC 数量变化与患者疗效的关系
在 38 例可随访的患者中, 治疗前 CTC 阳性率为 86.84%(33/38), 治疗后 CTC 阳性率为 50.00%(19/38), 治疗后 CTC 阳性率较治疗前明显下降, 差

异有统计学意义 ($P<0.05$)。
治疗后, 57.89%(22/38) 的患者治疗有效, 42.11%(16/38) 的患者治疗无效。与治疗前相比, 治疗后 CTC 数量减少的有 25 例, 治疗有效率为 72.00%(18/25); 治疗后 CTC 数量未发生改变的有 6 例, 治疗有效率为 50.00%(3/6); 治疗后 CTC 数量增加的有 7 例, 治疗有效率为 14.29%(1/7)。治疗后 CTC 数量减少患者的治疗有效率明显高于 CTC 数量增加的患者, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

3 讨论

乳腺癌作为女性最常见的一种恶性肿瘤, 因其死亡的患者占有因肿瘤死亡患者的 14%^[6]。在每年新发的乳腺癌患者中, 3%~10% 确诊时就已经属于晚期, 短期内复发、转移是导致晚期乳腺癌患者预后差及死亡的主要原因, 而影像学 and 传统的血清学标志物难以及时有效地监测到肿瘤复发及转移情况, 从而影响临床的及时治疗。近年来, CTC 作为“液体活检”的良好指标, 已成为乳腺癌及其他恶性肿瘤诊疗和预后评估的一个研究热点, 其在外周血中的水平变化与患者发生远处转移有关。此外, 在人体的骨髓中也发现存在肿瘤细胞, 这些细胞被称为弥散肿瘤细胞 (DTC)^[7]。虽然有研究表明, DTC 对乳腺癌患者具有独立的预后评估价值, 存在 DTC 的乳腺癌患者中有 30%~50% 可能在 10 年内发生转移^[8-9], 但 DTC 的检测标本需要通过骨髓穿刺获得, 这对患者来说接受度较低。而外周血标本更容易获得且可反复采集, 因此, 外周血中的 CTC 更适用于临床常规检测。已有研究表明, CTC 用于预测早期乳腺癌及转移性乳腺癌患者的预后时具有较高的临床价值^[5]。CRISTO-FANILLI 等^[10]通过多中心的前瞻性研究证明了外周血 CTC≥5 个/7.5 mL 可提示转移性乳腺癌患者预后不良, 且无论是在治疗前后 CTC 都是乳腺癌患者预后的独立预测指标。检测 CTC 不仅对患者预后提示意义, 还可以辅助乳腺癌早期诊断、预测疾病进展、评估疗效, 并且对临床治疗方案的选择也具有重要的指导意义^[11]。

本研究采用的 SE-iFISH 是利用免疫磁珠筛除非肿瘤细胞, 进而达到富集 CTC 的目的。此外, 该法无须裂解去除红细胞, 从而避免了低渗对 CTC 的损伤, 其相比阳性富集法拥有更高的检出率^[12], 且特殊制备的免疫磁珠对非目标细胞具有极低的非特异吸附性, 可提高检测的特异性。本研究发现, 在 43 例晚期乳腺癌患者外周血中, 治疗前已有 37 例检测到 CTC 阳性, 证明在大部分晚期乳腺癌患者中存在 CTC。治疗前 CTC 诊断晚期乳腺癌的灵敏度为 86.05%, 特异度为 93.33%, AUC 为 0.897, 均高于其他常用的肿瘤标志物 (CEA、CA125、CA15-3), 提示 CTC 对晚期乳

腺癌具有较高的诊断价值。相对于 LI 等^[13]采用 CellSearch 技术检测出的进展期胃癌患者 CTC 阳性率为 54.8%, 以及李健斌等^[14]采用 CellCollector 技术检测出的治疗前转移性乳腺癌患者 CTC 阳性率为 74.8%, 本研究中 CTC 的阳性率较高。这一方面可能与所采用的 SE-iFISH 检出率较高有关。GE 等^[15]采用 SE-iFISH 对肺癌和食管癌患者外周血中的 CTC 进行检测, 分别有 92% 和 87% 的检出率。GAO 等^[16]采用 SE-iFISH 检测胰腺癌患者的 CTC 时, 检测灵敏度和特异度分别为 88% 和 90%。另一方面可能与本研究纳入的研究对象均为病情较重的晚期乳腺癌患者有一定关系。

CTC 与乳腺癌患者的预后密切相关, 然而 CTC 与患者治疗疗效及临床特征之间的关系目前仍存在较大争议。本研究进一步分析了 43 例晚期乳腺癌患者的 CTC 阳性率与临床特征间的关系, 结果显示, 治疗前 CTC 阳性率与患者年龄、绝经状态、临床分期、ER、PR、Ki67 标记指数、HER-2 均无关 ($P > 0.05$), 与 LUCI 等^[17]发现的 CTC 阳性率与 HER-2 及 Ki67 标记指数有关的结果存在差异。RACK 等^[18]研究表明, 乳腺癌患者的分子分型与 CTC 阳性率无关。但有学者发现, Lum A 型和 Lum B 型乳腺癌患者中 HER-2 阴性患者的 CTC 数量更多^[19]。

有研究认为, CTC 可监测转移性乳腺癌患者的治疗效果, 在患者接受有效治疗后, 外周血中的 CTC 数量将减少^[20]。JIANG 等^[21]的研究表明, CTC 可用于乳腺癌的疗效监测, CTC 数量增加与乳腺癌的转移相关。但也有研究发现, 晚期乳腺癌患者在治疗过程中 CTC 数量的变化与患者的疗效无关, 尽管治疗后患者 CTC 数量下降, 但这并不代表患者的治疗是有效的^[22]。本研究发现, 治疗后患者 CTC 阳性率明显低于治疗前 ($P < 0.05$), 治疗后 CTC 阴性患者的治疗有效率高于治疗后 CTC 阳性患者 ($P < 0.05$), 且治疗后 CTC 数量减少患者的治疗有效率明显高于 CTC 数量增加的患者 ($P < 0.05$), 提示 CTC 可用于监测晚期乳腺癌患者的治疗效果。当出现通过影像学或仅存在非可测量病变而难以判断患者疗效的情况时, CTC 监测可用于患者的疗效评估。有研究发现, 治疗前 CTC 阴性的乳腺癌患者治疗有效率高于治疗前 CTC 阳性的患者^[23], 而本研究治疗前 CTC 阳性与阴性患者的治疗有效率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 推测出现结果不一致的原因可能与本研究入组患者均为晚期乳腺癌患者, 治疗前具有较高的 CTC 阳性率, 导致结果可能存在偏倚有关。

综上所述, CTC 在晚期乳腺癌的诊断及疗效评估方面具有一定的临床应用价值。但本研究纳入的样本量较少, 该结论还需大样本、多中心的临床研究进

一步证实。

参考文献

- [1] ANASTASIADI Z, LIANOS G D, IGNATIADOU E, et al. Breast cancer in young women: an overview [J]. *Updates Surg*, 2017, 69(3): 313-317.
- [2] KAHROBA H, HEJAZI M S, SAMADI N. Exosomes: from carcinogenesis and metastasis to diagnosis and treatment of gastric cancer [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(9): 1747-1758.
- [3] HUSEMANN Y, GEIGL J B, SCHUBERT F, et al. Systemic spread is an early step in breast cancer [J]. *Cancer cell*, 2008, 13(1): 58-68.
- [4] NAIR V S, KEU K V, KUHN P, et al. Circulating tumour cells in early breast cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(9): e370.
- [5] LV Q, GONG L, ZHANG T, et al. Prognostic value of circulating tumor cells in metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Transl Oncol*, 2016, 18(3): 322-330.
- [6] FITZMAURICE C, ALLEN C, BARBER R M, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 Cancer groups, 1990 to 2015 a systematic analysis for the global burden of disease study [J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(4): 524-548.
- [7] CHENG J P, YAN Y, WANG X Y, et al. Circulating tumor cells in metastatic breast cancer: monitoring response to chemotherapy and predicting progression-free survival [J]. *Chin J Cancer Res*, 2010, 22(3): 201-210.
- [8] DE GIORGI U, MEGO M, ROHREN E M, et al. 18F-FDG PET/CT findings and circulating tumor cell counts in the monitoring of systemic therapies for bone metastases from breast cancer [J]. *J Nucl Med*, 2010, 51(8): 1213-1218.
- [9] REUBEN J M, LEE B N, LI C, et al. Circulating tumor cells and biomarkers: implications for personalized targeted treatments for metastatic breast cancer [J]. *Breast J*, 2010, 16(3): 327-330.
- [10] CRISTOFANILLI M, HAYES D F, BUDD G T, et al. Circulating tumor cells: a novel prognostic factor for newly diagnosed metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(21): 4808-4812.
- [11] QI X W, ZHANG F, YANG X H, et al. Circulating tumor cells predict the clinical efficiency of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer patients [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2011, 21(12): 967-970.
- [12] FRIEDLANDER T W, PREMASEKHARAN G, PARIS P L. Looking back, to the future of circulating tumor cells [J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 142(3): 271-280.
- [13] LI Y, ZHANG X, GE S, et al. Clinical significance of phenotyping and karyotyping of circulating tumor cells in patients with advanced gastric cancer [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(16): 6594-6602.

- [2] QIU L, CHENG X Q, WU J, et al. Prevalence of hyperuricemia and its related risk factors in healthy adults from Northern and Northeastern Chinese provinces[J]. BMC Public Health, 2013, 13: 664.
- [3] 唐羽裳, 刘宏, 刘必成. 高尿酸血症流行病学数据的变迁及反思[J]. 药品评价, 2015, 12(7): 8-13.
- [4] 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国医师协会循证医学专业委员会. 无症状高尿酸血症合并心血管疾病诊治建议中国专家共识[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2010, 2(3): 49-55.
- [5] ASSOCIATION A D. Executive summary: standards of medical care in diabetes, 2010[J]. Diabetes Care, 2010, 33 (Suppl 1): S4-S10.
- [6] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2011, 3(5): 42-93.
- [7] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(10): 833-853.
- [8] TENG G G, TAN C S, SANTOSA A, et al. Serum urate levels and consumption of common beverages and alcohol among Chinese in Singapore [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2013, 65(9): 1432-1440.
- [9] 赵文婷, 姚华, 肖明, 等. 新疆维吾尔族人群高尿酸血症与肥胖关系的探讨[J]. 新疆医科大学学报, 2009, 32(2): 125-127.
- [10] NAN H, QIAO Q, DONG Y, et al. The prevalence of hyperuricemia in a population of the coastal city of Qingdao, China[J]. J Rheumatol, 2006, 33(7): 1346-1350.
- [11] 马文峰, 陈锦华, 王万山, 等. 广州市某体检人群高尿酸血症患病率及相关危险因素分析[J]. 南方医科大学学报, 2012, 32(12): 1812-1815.
- [12] 朱冰坡, 范利, 蒯士杰, 等. 益阳地区成年体检人群高尿酸血症患病率及相关危险因素分析[J]. 中华保健医学杂志, 2018, 20(1): 36-39.
- [13] 张宏, 赵茜, 孟岚, 等. 宁夏健康体检人群高尿酸血症与代谢综合征的关系[J]. 中国慢性病预防与控制, 2018, 26(9): 660-663.
- [14] 黎明, 阿祥仁, 李子安. 青海玉树地区健康成年人血清尿酸水平调查分析[J]. 检验医学, 2011, 26(6): 422-425.
- [15] 卢光娅. 重庆市渝中区体检人群中血尿酸增高与糖、脂代谢影响的相互关系[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2011.
- [16] ZHANG Q, LOU S, MENG Z, et al. Gender and age impacts on the correlations between hyperuricemia and metabolic syndrome in Chinese[J]. Clin Rheumatol, 2011, 30(6): 777-787.
- [17] 宋俊, 孙彦, 黄黎, 等. 某地区常规体检人群高尿酸血症患病率及尿酸与血脂水平的相关性分析[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(12): 1841-1843.
- [18] 薛白, 高汝钦, 刘丽, 等. 高尿酸血症史对糖尿病人群归因危险度的分析[J]. 中国医药导报, 2018, 15(24): 42-44.
- [19] 顾友祥, 姜俊. 中老年人高尿酸血症与血糖血脂的关系[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(3): 283-284.
- [20] 郝苗, 韩宝莹. 不同浓度的血尿酸对血清谷丙转氨酶和谷草转氨酶的影响研究[J]. 中国保健营养, 2020, 30(6): 82.
- [21] 扎米热·库尔班, 徐菲莉, 范朋凯, 等. 新疆地区人群高尿酸血症与糖脂代谢相关疾病的关联性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(7): 778-782.

(收稿日期: 2020-11-02 修回日期: 2021-02-07)

(上接第 1459 页)

- [14] 李健斌, 耿翠芝, 闫敏, 等. 循环肿瘤细胞采集仪捕集乳腺癌患者循环上皮细胞的多中心临床观察[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(24): 1857-1861.
- [15] GE F, ZHANG H, WANG D D, et al. Enhanced detection and comprehensive in situ phenotypic characterization of circulating and disseminated heteroploid epithelial and glioma tumor cells[J]. Oncotarget, 2015, 6(29): 27049-27064.
- [16] GAO Y, ZHU Y, ZHANG Z, et al. Clinical significance of pancreatic circulating tumor cells using combined negative enrichment and immunostaining-fluorescence in situ hybridization[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2016, 35: 66.
- [17] LUCCI A, HALL C S, LODHI A K, et al. Circulating tumour cells in non-metastatic breast cancer: a prospective study[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(7): 688-695.
- [18] RACK B, SCHINDLBECK C, JÜCKSTOCK J, et al. Circulating tumor cells predict survival in early average-to-high risk breast cancer patients[J]. J Natl Cancer Inst, 2014, 106(5): 66-72.
- [19] MA J, YAO S, LI X S, et al. Neoadjuvant therapy of DOF regimen plus bevacizumab can increase surgical resection rate in locally advanced gastric cancer: a randomized, controlled study[J]. Medicine, 2015, 94(42): e1489.
- [20] GIORDANO A, GAO H, ANFOSSI S, et al. Epithelial-mesenchymal transition and stem cell markers in patients with HER2-positive metastatic breast cancer [J]. Mol Cancer Ther, 2012, 11(11): 2526-2534.
- [21] JIANG Z F, CRISTOFANILLI M, SHAO Z M, et al. Circulating tumor cells predict progression-free and overall survival in Chinese patients with metastatic breast cancer, HER2-positive or triple-negative (CBCSG004): a multicenter, double-blind, prospective trial[J]. Ann Oncol, 2013, 24(11): 2766-2772.
- [22] FEI F, DU Y, DI G, et al. Are changes in circulating tumor cell (CTC) count associated with the response to neoadjuvant chemotherapy in local advanced breast cancer? A Meta-analysis[J]. Oncol Res Treat, 2014, 37(5): 250-254.
- [23] 黄永鸿, 潘小明, 羊涛, 等. 乳腺癌循环肿瘤细胞检测的临床价值[J]. 海南医学, 2018, 29(21): 84-86.

(收稿日期: 2020-11-11 修回日期: 2021-03-15)