

2020,29(6):599-606.

[41] O'REILLY V P,WONG L,KENNEDY C,et al. Urinary soluble CD163 in active renal vasculitis[J]. J Am Soc Nephrol,2016,27(9):2906-2916.

[42] ENDO N,TSUBOI N,FURUHASHI K,et al. Urinary soluble CD163 level reflects glomerular inflammation in human lupus nephritis[J]. Nephrol Dial Transplant, 2016,31(12):2023-2033.

[43] NIELSEN A J,NIELSEN M C,BIRN H,et al. Urine soluble CD163 (sCD163) as biomarker in glomerulonephritis: stability, reference interval and diagnostic performance[J]. Clin Chem Lab Med,2021,59(4):701-709.

[44] ZHANG T,LI H,VANARSA K,et al. Association of urine sCD163 with proliferative lupus nephritis, fibrinoid necrosis, cellular crescents and intrarenal M2 macrophages[J]. Front Immunol,2020,11:671.

[45] MEJIA-VILET J M,ZHANG X L,CRUZ C,et al. Urinary soluble CD163:a novel noninvasive biomarker of activity for lupus nephritis[J]. J Am Soc Nephrol,2020,31(6):1335-1347.

[46] GUPTA R,YADAV A,AGGARWAL A. Urinary soluble CD163 is a good biomarker for renal disease activity in lupus nephritis[J]. Clin Rheumatol,2021,40(3):941-948.

[47] POVEDA J,VAZQUEZ-SANCHEZ S,SANZ A B,et al. TWEAK-Fn14 as a common pathway in the heart and the kidneys in cardiorenal syndrome[J]. J Pathol,2021,254(1):5-19.

(收稿日期:2022-03-13 修回日期:2022-06-30)

• 综 述 •

循环肿瘤细胞的鉴定分析方法研究现状及进展*

马 莹¹综述,宁大为^{2,3},于华杰⁴,王振丹^{2,3},李 胜³,夏 梅³,李 浩^{1△}审校

1. 山东省药物研究院,山东济南 250062;2. 山东第一医科大学附属肿瘤医院/山东省肿瘤防治研究院/山东省肿瘤医院肝胆外科,山东济南 250117;3. 山东第一医科大学/山东省医学科学院,山东济南 250117;4. 山东省济南市章丘区人民医院急诊外科,山东济南 250200

摘 要:循环肿瘤细胞(CTC)检测技术作为一种无创的肿瘤辅助诊断工具,可以应用于肿瘤的早期诊断、耐药监测、疗效评估、预后判断及个体化治疗,在肿瘤的复发及转移中具有重要的研究意义。但是如何对 CTC 进行有效的富集鉴定是影响技术研究应用的重要因素。针对以上问题,该文对 CTC 的鉴定分析方法及应用现状及进展进行综述。

关键词:循环肿瘤细胞; 分子特征; 鉴定分析
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.21.022 **中图法分类号:**R446.9
文章编号:1673-4130(2022)21-2665-05 **文献标志码:**A

Research status of identification and analysis methods of circulating tumor cells*

MA Ying¹,NING Dawei^{2,3},YU Huajie⁴,WANG Zhendan^{2,3},LI Sheng³,XIA Mei³,LI Hao^{1△}
1. Shandong Pharmaceutical Research Institute,Jinan,Shandong 250062,China;2. Department of Liver and Gallbladder Surgery,Affiliated Tumor Hospital of Shandong First Medical University/Shandong Cancer Hospital and Institute/Shandong Cancer Hospital,Jinan, Shandong 250117,China;3. Shandong First Medical University/Shandong Academy of Medical Sciences,Jinan,Shandong 250117,China;4. Department of Emergency Surgery,Zhangqiu District People's Hospital,Jinan,Shandong 250200,China

Abstract:As a non-invasive auxiliary diagnostic tool for tumors, circulating tumor cell (CTC) detection technology can be applied to early diagnosis, drug resistance monitoring, efficacy evaluation, prognosis judgment and individualized treatment of tumors. It has important research significance in tumor recurrence and metastasis. However, how to effectively enrich and identify CTC is an important factor affecting the application of technology research. In view of the above problems, this paper reviews the current status and progress of the identification and analysis methods of CTC and their applications.

Key words: circulating tumor cell; molecular characteristics; appraisal analysis

* 基金项目:2019 年度济南市“高校 20 条”项目(2019GXRC020);山东第一医科大学学术提升计划项目(2019QL004);泰山学者工程专项经费资助(ts20190952)。
△ 通信作者,E-mail:15275190506@163.com。

恶性肿瘤的复发及转移是世界范围内恶性肿瘤患者病死率升高的重要原因^[1-2]。近期研究表明,循环肿瘤细胞(CTC)可能是恶性肿瘤侵袭、转移的重要原因之一^[3],因 CTC 具有稀有性、异质性等特点,对鉴定分析造成困难。针对以上问题,本文对 CTC 的鉴定分析方法及应用现状及进展进行综述。

1 CTC 的生物学特性

CTC 是指自发或因诊疗操作从原发或转移肿瘤中脱落进入外周血液循环的一类肿瘤细胞^[3]。1869 年 ASWORTH^[4]在转移性恶性肿瘤患者的外周静脉血涂片中发现了大小、外观与肿瘤细胞完全相同的细胞,首次提出了 CTC 的概念。研究发现,在转移性恶性肿瘤患者中,进入血液的大部分 CTC 短期内被吞噬或发生凋亡,存活的 CTC 在血液中经过一段时间的潜伏,侵入组织中形成可检测到的病变^[5-8]。极少数具有高活性和转移性的 CTC 相互聚集,形成循环肿瘤微栓子(CTM),从而具有更强的侵袭和抗吞噬能力^[9]。CTC 的稀有性和其本身的异质性,对 CTC 的检测提出了挑战性。

2 CTC 的检测方法

由于外周血中 CTC 水平较低,其检测过程可分为对外周静脉血中 CTC 的分离富集和鉴定分析。富集是利用肿瘤细胞的生物、物理特性分离 CTC 与血细胞,以提高其检测灵敏度,其中无需特殊标志物的富集方法包括膜滤过分离肿瘤细胞技术(ISET)、密度梯度离心技术和介电泳技术等^[10]。依据生物亲和原理的富集方法,还包括基于细胞表面肿瘤标志物上皮细胞黏附分子(EpCAM)和细胞角蛋白(CK)表达的免疫磁性阳性筛选法和阴性筛选法等^[11]。但是因富集方法不同,富集后的 CTC 中常混杂着白细胞、单核细胞,甚至循环内皮细胞,需要进一步鉴别区分。CTC 的鉴定分析是利用肿瘤细胞的形态学特征或表面抗原、遗传物质等对 CTC 进行区分和研究。

3 基于细胞病理学原理鉴定分析 CTC

CTC 从肿瘤原发灶或转移灶脱落进入循环系统,与原发肿瘤细胞在形态学上相似,与正常血细胞在形态学上有所差异。通过细胞化学染色方法,依据细胞病理学原理,由光镜下的细胞形态学判定异常细胞。光镜下判别的参考项目主要包括细胞或细胞核直径、核质比、细胞核性状与染色情况等^[12-13]。VONA 等^[14]利用 ISET 对外周血中掺入的肿瘤细胞株(HepG2、Hep3B、MCF-7、HeLa 和 LNCaP)进行分离鉴别,在滤膜上观察到了与所用肿瘤细胞株相似的细胞。LU 等^[15]使用 8 μm 孔径滤膜对 61 例食管鳞状细胞癌患者及 22 例健康志愿者的外周血进行富集,依据细胞病理学标准对采集到的细胞进行分析发现,食管鳞状细胞癌患者 CTC 检出率为 32.8%(20/61),而健康志愿者外周血中未发现 CTC。

但 HOFMAN 等^[16]利用 ISET 研究了良性肿瘤

患者、恶性肿瘤患者和健康志愿者外周血中的 CTC,依据细胞病理学标准判别分离得到细胞的良恶性,发现具有恶性特征的细胞在良性肿瘤患者和恶性肿瘤患者中分别占 5.3%和 43.1%。而 NANOU 等^[17]通过扫描电镜发现前列腺癌细胞株在使用孔径为 5 μm 的滤膜过滤时,由于压力、滤孔数目和分布密度等原因可能受到损伤,导致相应的细胞表面特征丢失,甚至核的形状发生改变,诊断出的假阳性结果使细胞病理学标准在 CTC 检测中的应用仍需进一步研究。

4 基于分子特征鉴定分析 CTC

4.1 基于遗传物质鉴定分析 CTC

4.1.1 通过基因表达及突变鉴定分析 CTC 荧光原位杂交(FISH)能够定位染色体上特殊 DNA 序列,或探测、定位 RNA,可在基因组水平上检测 CTC 中单个基因的变化^[10]。ZHAO 等^[18]通过 FISH 技术将 CTC 分为 3 个亚组:上皮标志物(CK、EpCAM)阳性,CD45-细胞(上皮性 CTC);上皮表型/间充质标记阳性,CD45-细胞(混合表型 CTC);间充质标志物(Twist、Vimentin)阳性,CD45-细胞(间质性 CTC)。有学者对具有特殊分子改变的肿瘤患者进行了研究,PAILLER 等^[19]采用 FISH 技术检测了 39 例以克唑替尼作为间变性淋巴瘤激酶(ALK)抑制剂治疗 ALK 重排非小细胞肺癌(NSCLC)患者,发现 ALK 拷贝数增加的 CTC,CTC 数量的变化可能是克唑替尼在 ALK 重排 NSCLC 患者疗效的预测性生物标志物。

反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)可检测血液标本中是否存在 CTC,用于 PCR 检测的核酸片段主要来自于上皮或特异性表达组织,因此能够降低白细胞对检测结果的影响^[20]。尽管 RT-PCR 检测灵敏度高,但由于异常转录和假阳性,特异度可能较低,这限制了 RT-PCR 用于 CTC 的鉴定。

4.1.2 通过染色体畸变鉴定分析 CTC 人类染色体异常包括染色体数目畸变、结构异常,几乎所有肿瘤患者都出现染色体异常^[21]。研究人员试图通过鉴别染色体异常细胞从而区分 CTC 与其他细胞。XU 等^[22]分析发现胰腺癌患者外周血中,三倍体(8 号染色体)CTCs ≥ 3 组的 1 年生存率和总生存率比三倍体 CTCs < 3 组短,三倍体 CTC 计数而不是总 CTC 计数可以作为化疗敏感性的预测因子。研究还发现恶性肿瘤患者血液中分离的 CTC 中多个染色体可能以多倍体形式存在,SWENNENHUIS 等^[23]用 FISH 探针标记了前列腺癌的 1 号、7 号、8 号和 17 号染色体着丝粒区域,发现以上染色体均存在多倍体现象。KIM 等^[24]通过基于细胞大小的过滤平台,采用 FISH 技术检测外周血标本中细胞染色体的异常拷贝数,在肺癌患者和良性肺病患者外周血中均检测到非整倍体细胞,这些发现揭示了在使用 FISH 进行恶性肿瘤诊断时出现假阳性的可能性。

4.1.3 通过测序技术鉴定分析 CTC 测序技术通过

碱基序列信息获取特定基因组或该基因组中的目标区域的碱基,是分析恶性肿瘤特定基因组畸变的有力工具^[25]。与其他技术相比,可以发现导致显著的表型改变的微小遗传突变,实现分析自动化,降低人工偏倚^[26]。CAPPELLETTI 等^[27]通过下一代测序技术,发现在转移性肾癌患者外周血中 CTC 存在异质性,部分 CTC 含有 9p21.3 缺失,证明 CTC 的分子特征能够预测可能与肿瘤进展相关的亚克隆事件。LEE 等^[28]通过下一代测序技术,对妇科肿瘤患者无细胞循环 DNA(cfDNA)和循环肿瘤 DNA(ctDNA)的变异进行比较,认为联合检测肿瘤患者 cfDNA 和 CTC 可提高液体活检诊断恶性肿瘤的灵敏度,这有望为指导恶性肿瘤的临床治疗策略提供更好的遗传靶点信息。测序技术也有几个明显的缺点,例如测序成本、通量、深度、灵敏度及标本要求等方面的局限,使单细胞分析具有一定难度。

4.1.4 通过微阵列技术鉴定分析 CTC 基因表达谱和微阵列比较基因组杂交(aCGH)技术已被用来检测 CTC 表达情况,基因表达谱能在 RNA 水平上提供有关标本的信息,特别是可疑和新转录物的上/下调节,而 aCGH 能在 DNA 水平上提供有关标本的信息,包括拷贝数变化、特定突变变体或全局基因组变化^[29]。STEINERT 等^[30]通过 aCGH、突变谱和微卫星检测技术(MSD),证实了结直肠癌来源的单个 CTC 的肿瘤细胞特性,CTC 的突变谱与相应的肿瘤组织相似,但不完全相同,一些 CTC 在关键基因如 KRAS 或 TP53 上出现了在原发肿瘤灶中无法检测到的突变。

4.2 基于免疫学方法鉴定分析 CTC 该方法通过细胞表面抗原的表达情况,利用免疫组化或免疫荧光技术,研究不同标志物在细胞表面的表达情况,如鉴别 CTC 和白细胞,对富集的 CTC 进行定量、定性分析。强生开发的 CellSearch 系统采用的检测方法曾经是公认比较可靠的方法,利用 CK8/18/19、4',6-二脒基-2-苯基吡啶(DAPI)、CD45 标志物组合对富集标本进行检测,将 CK8/18/19 阳性、DAPI 阳性、CD45 阴性的细胞定义为上皮类型 CTC^[31]。LI 等^[32]通过对富集 CTC 进行 E-Cadherin、Vimentin 和 Twist 的三联免疫荧光染色,46 例 CTC 阳性患者中有 32 例(69.6%)共表达 Twist 和 Vimentin,与门静脉癌栓、TNM 分级及肿瘤大小密切相关。部分研究人员引入了肿瘤相关抗原来鉴定分析富集到的细胞。BERGMANN 等^[33]使用 CellSearch 系统对 49 例晚期溃疡性结肠炎(UC)的血液标本进行分析,发现 16 例 CTC 阳性患者中有 10 例(63%)表达 PD-L1,患者体内和不同患者间 CTC 的 PD-L1 表达具有异质性,PD-L1 表达的 CTC 与较差整体生存率相关。目前没有特异性的标志物可彻底区分 CTC 与其他细胞,不同类别的组织表达的标志物可能不同,甚至相同类别的组织也可表达异质的标志物,肿瘤标志物在某些情况下的

表达会升高^[34]。因此,通过免疫学方法检测特定标记物得到的结果不一定是 CTC。

5 细胞病理学结合免疫学方法鉴定分析 CTC

外周血中可能存在着数量稀少的单核细胞、巨核细胞及因炎症等因素进入血液的内皮细胞,甚至正常的上皮细胞,这些细胞有时很难通过细胞病理学标准进行判断。例如有研究者在乳腺癌和黑色素瘤患者中发现一些非常大的非典型细胞(>30 μm)具有多叶核,但血小板标记 CD61 的 ICC 染色证实了它们是巨核细胞^[35]。因此,研究者在细胞化学染色与细胞病理学识别的基础上,联合了免疫组织化学法或免疫荧光法对结果进行验证^[36-37]。常用的方法是对难以通过形态特征判别的异常细胞,通过上皮细胞相关抗原(EpCAM、CK 等)和白细胞特异性抗原 CD45 进行验证。TSUTSUYAMA 等^[38]利用巴氏染色(Pap)法结合免疫细胞化学(ICC)法对 CTC 进行细胞学诊断,将 CTC 定义为 CK 阳性且具有恶性形态学特征的非典型细胞,单独或结合 Pap 染色进行 CD34(内皮细胞)、CD61(巨核细胞)、CD68(巨噬细胞)及 CD45(白细胞)的 ICC 以供确认。随着科技手段的进步,未来或许能够将细胞病理学鉴定方法与遗传学鉴定方法联合应用,进一步明确鉴定 CTC 结果。

6 其他检测鉴定 CTC 的方法

恶性肿瘤在转移过程中,除使恶性肿瘤细胞进入血液参与循环系统外,会有部分恶性肿瘤细胞进入体液(尿液、胸腔积液等),通过对该部分进行检测,可以为肿瘤的转移提供辅助诊断。尿液标本 CTC 检测未见相关报告,有研究选取 10 例肺癌患者胸腔积液标本,利用糖醇解及单细胞测序技术检测到存在恶性肿瘤细胞,建立了胸腔积液检测 CTC 技术体系^[39]。另有研究者选取 50 例肺腺癌患者,采集外周血、胸腔积液及脑脊液进行检测,探究糖代谢用于 CTC 检测的可行性,发现己糖激酶-2(HK2)是检测 CTC 的代谢功能相关标记物,用于 NSCLC 可能在治疗前确定患者的预后^[40]。

7 展 望

美国癌症联合委员会(AJCC)在《AJCC 肿瘤分期手册(第 7.8 版)》中强调了 CTC 作为肿瘤 cM0(i+)的重要意义,证明 CTC 的鉴定分析可为乳腺癌、前列腺癌、结直肠癌、肝癌等实体肿瘤的疗效评价和预后评估提供实时监测信息。但是目前大多数的鉴定方法区分的是具有某些分子特征特定细胞群,严格意义上并不能称为 CTC。组织病理学是肿瘤诊断的金标准,细胞化学染色联合免疫学方法通过细胞病理学形态标准初步识别富集细胞的良恶性,进一步结合细胞表面抗原区分 CTC、脱落上皮细胞和血液细胞,能够最大程度降低检测结果的假阳性和假阴性。对 CTC 形态学鉴定的标准化及深入研究,以及对 CTC 的形式分析有助于揭示 CTC 与循环中血细胞、免疫细胞

的相互作用,阐明 CTC 免疫逃逸和转移播散的机制,有利于推动 CTC 鉴定领域的极大发展。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.
- [2] UNTERLEUTHNER D, NEUHOLD P, SCHWARZ K, et al. Cancer-associated fibroblast-derived WNT2 increases tumor angiogenesis in colon cancer[J]. Angiogenesis, 2020, 23(2):159-177.
- [3] AIELLO N M, MADDIPATI R, NORGARD R J, et al. EMT subtype influences epithelial plasticity and mode of cell migration[J]. Dev Cell, 2018, 45(6):681-695. e4.
- [4] ASHWORTH T R. A case of cancer in which cells similar to those in the tumors were seen in the blood after death[J]. Australian Medical, 1869, 14:146-149.
- [5] LI J, AI Y, WANG L, et al. Targeted drug delivery to circulating tumor cells via platelet membrane-functionalized particles[J]. Biomaterials, 2016, 76:52-65.
- [6] SUN Y, FAN S, FAN S, et al. In vitro and in vivo toxicity of black phosphorus nanosheets[J]. J Nanosci Nanotechnol, 20(2):659-667.
- [7] KRANTZ B A, O'REILLY E M. Biomarker-based therapy in pancreatic ductal adenocarcinoma: an emerging reality? [J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(10):2241-2250.
- [8] VISHNOI M, BORAL D, LIU H, et al. Targeting USP7 identifies a metastasis-competent state within bone marrow-resident melanoma CTCs[J]. Cancer Res, 2018, 78(18):5349-5362.
- [9] AMINTAS S, BEDEL A, MOREAU-GAUDRY F, et al. Circulating tumor cell clusters: united we stand divided we fall[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(7):2653.
- [10] LIU P, JONKHEIJM P, TERSTAPPEN L, et al. Magnetic particles for CTC enrichment[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(12):3525.
- [11] ASANTE D B, MORICI M, MOHAN G, et al. Multi-marker immunofluorescent staining and pd-l1 detection on circulating tumour cells from ovarian cancer patients [J]. Cancers (Basel), 2021, 13(24):6225.
- [12] 杨梅. 循环肿瘤细胞分选方法的建立及其在前列腺癌中的应用[D]. 长春: 吉林大学, 2021.
- [13] MONKS J, LADINSKY M S, MCMANAMAN J L. Organellar contacts of milk lipid droplets [J]. Contact (Thousand Oaks), 2020, 3:25.
- [14] VONA G, SABILE A, LOUHA M, et al. Isolation by size of epithelial tumor cells: a new method for the immunomorphological and molecular characterization of circulating tumor cells[J]. Am J Pathol, 2000, 156(1):57-63.
- [15] LU H, SONG P, ZOU B, et al. Circulating tumor cell analyses in patients with esophageal squamous cell carcinoma using epithelial marker-dependent and -independent approaches[J]. Medicine, 2015, 94(38):e1565.
- [16] HOFMAN V J, ILIE M I, BONNETAUD C, et al. Cytopathologic detection of circulating tumor cells using the isolation by size of epithelial tumor cell method: promises and pitfalls[J]. Am J Clin Pathol, 2011, 135(1):146-156.
- [17] NANOU A, CRESPO M, LOHR P, et al. Scanning electron microscopy of circulating tumor cells and tumor-derived extracellular vesicles [J]. Cancers, 2018, 10(11):416.
- [18] ZHAO X H, WANG Z R, CHEN C L, et al. Molecular detection of epithelial-mesenchymal transition markers in circulating tumor cells from pancreatic cancer patients: potential role in clinical practice[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(1):138-150.
- [19] PAILLER E, FAUGEROUX V, OULHEN M, et al. Acquired resistance mutations to alk inhibitors identified by single circulating tumor cell sequencing in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(22):6671-6682.
- [20] NING Y, ZHANG W, HANNA D L, et al. Clinical relevance of EMT and stem-like gene expression in circulating tumor cells of metastatic colorectal cancer patients [J]. Pharmacogenomics J, 2018, 18(1):29-34.
- [21] HU Q, MAURIS E, LY P. Cellular and genomic approaches for exploring structural chromosomal rearrangements[J]. Chromosome Res, 2020, 28(1):19-30.
- [22] XU Y, QIN T, LI J, et al. Detection of circulating tumor cells using negative enrichment immunofluorescence and an in situ hybridization system in pancreatic cancer[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(4):622.
- [23] SWENNENHUIS J F, TIBBE A G, LEVINK R, et al. Characterization of circulating tumor cells by fluorescence in situ hybridization[J]. Cytometry A, 2009, 75(6):520-527.
- [24] KIM H, CHO J H, SONN C H, et al. Circulating aneuploid cells detected in the blood of patients with infectious lung diseases [J]. Korean J Thorac Cardiovasc Surg, 2017, 50(2):126-129.
- [25] 刘慧萍, 崔恒, 昌晓红. 单细胞测序技术在恶性肿瘤研究中的应用进展[J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(07):365-368.
- [26] TIENG F Y F, BAHARUDIN R, ABU N, et al. Single cell transcriptome in colorectal cancer-current updates on its application in metastasis, chemoresistance and the roles of circulating tumor cells [J]. Front Pharmacol, 2020, 11(135):1-8.
- [27] CAPPELLETTI V, VERZONI E, RATTI R, et al. Analysis of single circulating tumor cells in renal cell carcinoma reveals phenotypic heterogeneity and genomic alterations related to progression[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(4):1475.
- [28] LEE S Y, CHAE D K, AN J, et al. Combinatory analysis of cell-free and circulating tumor cell dnases provides more variants for cancer treatment[J]. Anticancer Res, 2019, 39(12):6595-6602.
- [29] 马东阳, 于莉莉, 刘贵峰. 微阵列比较基因组杂交技术的研究进展[J]. 海南医学, 2019, 30(23):3110-3113.

- [30] STEINERT G, SCHOLCH S, NIEMIETZ T, et al. Immune escape and survival mechanisms in circulating tumor cells of colorectal cancer[J]. Cancer Res, 2014, 74(6):1694-1704.
- [31] DEUTSCH T M, RIETHDORF S, FREMD C, et al. HER2-targeted therapy influences CTC status in metastatic breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2020, 182(1):127-136.
- [32] LI Y M, XU S C, LI J, et al. Epithelial-mesenchymal transition markers expressed in circulating tumor cells in hepatocellular carcinoma patients with different stages of disease[J]. Cell Death Dis, 2013, 4(10):e831.
- [33] BERGMANN S, COYM A, OTT L, et al. Evaluation of PD-L1 expression on circulating tumor cells (CTCs) in patients with advanced urothelial carcinoma (UC) [J]. Oncoimmunology, 2020, 9(1):1738798.
- [34] LIU X, TAFTAF R, KAWAGUCHI M, et al. Homophilic CD44 interactions mediate tumor cell aggregation and polyclonal metastasis in patient-derived breast cancer models[J]. Cancer Discov, 2019, 9(1):96-113.
- [35] DEJIMA H, NAKANISHI H, KURODA H, et al. Detection of abundant megakaryocytes in pulmonary artery blood in lung cancer patients using a microfluidic platform[J]. Lung Cancer, 2018, 125:128-135.
- [36] 韩露, 李胜, 陆作伟, 等. 胃癌和食管癌循环肿瘤细胞形态学的研究[J]. 诊断病理学杂志, 2017, 24(10):778-782.
- [37] 任慧子, 陈健, 丁世凯, 等. EPCAM 联合 CK8 免疫磁珠制备及循环肿瘤细胞检测[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(14):1698-1700.
- [38] TSUTSUYAMA M, NAKANISHI H, YOSHIMURA M, et al. Detection of circulating tumor cells in drainage venous blood from colorectal cancer patients using a new filtration and cytology-based automated platform [J]. PLoS one, 2019, 14(2):e0212221.
- [39] 王杨. 用于循环肿瘤细胞高灵敏检测的适配体型电化学生物传感技术研究[D]. 重庆: 中国人民解放军陆军军医大学, 2021.
- [40] YANG L, YAN X, CHEN J, et al. Hexokinase 2 discerns a novel circulating tumor cell population associated with poor prognosis in lung cancer patients[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118(11):e2012228118.

(收稿日期:2022-03-29 修回日期:2022-06-28)

• 综 述 •

人工智能与检验医学辅助诊疗的现状及应用前景分析

井 杰 综述, 黄晓春[△]审校

中国人民解放军海军军医大学第一附属医院检验科, 上海 200433

摘 要:随着互联网、大数据及云计算等新兴技术的快速发展, 人工智能(AI)已被广泛应用于影像和病理临床辅助诊疗。检验医学作为现代医学的重要支撑, 与 AI 的融合势在必行。该文重点介绍了检验大数据如何与 AI 结合以构建检验 AI, 并展望了检验 AI 在疾病诊断、预测及风险评估等临床辅助诊疗领域的应用前景。

关键词:人工智能; 检验医学; 检验人工智能系统; 临床辅助诊疗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.21.023

中图法分类号:R446.9

文章编号:1673-4130(2022)21-2669-05

文献标志码:A

Statas-quo and application prospect of artificial intelligence and clinical laboratory assisted diagnosis and treatment

JING Jie, HUANG Xiaochun[△]

Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China

Abstract: With the rapid development of emerging technologies such as the internet, big data and cloud computing, artificial intelligence(AI) has been widely used in imaging and pathological clinical assistance diagnosis and treatment. As an important support of modern medicine, clinical laboratory is also imperative to integrate with AI. This article focuses on how to combine test big data with AI to build clinical laboratory AI, and look forward to the application prospects of clinical laboratory AI in the field of auxiliary diagnosis and treatment such as disease diagnosis, prediction and risk assessment.

Key words: artificial intelligence; laboratory medicine; laboratory medicine artificial intelligence system; clinical assistance diagnosis and treatment

[△] 通信作者, E-mail: 380473269@qq.com.