

• 论 著 •

imFISH 循环肿瘤细胞检测结果与恶性肿瘤患者临床特征及预后的关系*

李 敏^{1,2}, 豆小文², 刘 丹³, 熊 丹^{1,2}, 张秀明^{1,2,△}

1. 安徽理工大学医学院, 安徽淮南 232000; 2. 深圳市罗湖医院集团罗湖区人民医院/深圳大学第三附属医院医学检验科, 广东深圳 518001; 3. 深圳市罗湖医院集团罗湖区人民医院/深圳大学第三附属医院甲乳外科, 广东深圳 518001

摘 要:目的 探讨免疫荧光原位杂交(imFISH)循环肿瘤细胞(CTCs)检测结果与乳腺癌、肺癌、结直肠癌等恶性肿瘤临床特征和预后的关系。**方法** 回顾性分析 2018 年 6 月至 2020 年 11 月于深圳市罗湖医院集团罗湖区人民医院就诊的恶性肿瘤患者共 235 例, 涉及 13 个恶性肿瘤类型。分析 CTCs 阳性率和计数与患者所处的疾病阶段、临床分期、肿瘤标志物水平的关系, 以及 CTCs 核体积变化与临床预后的关系。**结果** 总 CTCs 阳性率为 65.53%, 复发转移患者 CTCs 阳性率为 81.25%; 未接受相关治疗患者 CTCs 阳性率(54.17%)与术后化疗患者阳性率(61.79%)比较, 差异无统计学意义($\chi^2=0.833, P=0.361$)。CTCs 阳性率与临床分期、病灶最大径、淋巴结转移、远处转移有关($P<0.05$), 而与癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)153、CA125 等常见肿瘤标志物水平无关($P>0.05$)。6 例恶性肿瘤患者连续 CTCs 监测结果表明, 疾病不同阶段的 CTCs 核体积及计数变化特点与疾病预后有关。**结论** imFISH CTCs 检测阳性率与临床特征有关, 核体积与临床预后相关, CTCs 的检测对恶性肿瘤的预后判断有一定价值。

关键词: 循环肿瘤细胞; 免疫荧光原位杂交; 肿瘤标志物; 临床分期

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.13.002

中图法分类号: R446.11

文章编号: 1673-4130(2022)13-1541-06

文献标志码: A

The relationship between imFISH circulating tumor cell detection results and clinical characteristics and prognosis of malignant tumor patients*

LI Min^{1,2}, DOU Xiaowen², LIU Dan³, XIONG Dan^{1,2}, ZHANG Xiuming^{1,2,△}

1. Medical College, Anhui University of Science & Technology, Huainan, Anhui 232000, China;

2. Medical Laboratory Department, Shenzhen Luohu Hospital Group People's Hospital/the Third Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen, Guangdong 518001, China;

3. Department of Thyroid and Breast Surgery, Shenzhen Luohu Hospital Group People's Hospital/the Third Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen, Guangdong 518001, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between the detection results of circulating tumor cells (CTCs) by immunofluorescence in situ hybridization (imFISH) and the clinical characteristics and prognosis of breast cancer, lung cancer, colorectal cancer and other malignant tumors. **Methods** A total of 235 patients with malignant tumors who were treated in Shenzhen Luohu Hospital Group People's Hospital from June 2018 to November 2020 were retrospectively analyzed, involving 13 types of malignant tumors. The relationship between the positive rate and count of CTCs and the disease stage, clinical stage, and tumor marker levels of the patients, as well as the relationship between the changes of CTCs nuclear volume and clinical prognosis were analyzed. **Results** The positive rate of total CTCs was 65.53%, and the positive rate of CTCs in patients with recurrence and metastasis was 81.25%; the positive rate of CTCs in patients who did not receive relevant treatment (54.17%) was not significantly different from that of patients with postoperative chemotherapy (61.79%, $\chi^2=0.833, P=0.361$). The positive rate of CTCs was related to clinical stage, maximum diameter of lesions, lymph node metastasis and distant metastasis ($P<0.05$), but was not related to the levels of common tumor markers such as CEA, CA153, and CA125 ($P>0.05$). The continuous monitoring of CTCs in 6 patients with malignant tumors showed that the changes in nuclear volume and number of CTCs in

* 基金项目: 中国博士后科学基金项目(2020M682673); 深圳市医疗卫生三名工程(SZSM201601062); 深圳市医学重点学科(SZXK054)。

作者简介: 李敏, 女, 技师, 主要从事肿瘤分子标志物的相关研究。△ 通信作者, E-mail: zxm0760@163.com。

different stages of the disease were related to the prognosis of the disease. **Conclusion** The positive rate of imFISH CTCs detection is related to the clinical characteristics, and the nuclear volume is related to clinical prognosis. The detection of CTCs has certain value in the prognosis of malignant tumors.

Key words: circulating tumor cells; immunofluorescence in situ hybridization; tumor marker; clinical stage

2020 年,全球新发恶性肿瘤病例约 1 930 万例,死亡病例达 1 000 万例,呈逐年增长趋势,全球女性乳腺癌新发病率已超过肺癌成为排名第一的恶性肿瘤;我国乳腺癌发病例数高居全球第一位,死亡率位居前列的恶性肿瘤依次为肺癌、结直肠癌、肝癌、胃癌、乳腺癌等^[1]。病理活检虽为诊断恶性肿瘤的金标准,但对患者有侵入性损伤,取材位置有限,无法动态监测术后肿瘤复发转移;影像学可动态监测患者病情,但对微小病变无法准确识别(可检出病变的最小直径为 2~3 mm),对患者有放射性损伤,且检查结果会受判断者的主观因素影响。因此,寻找灵敏、便捷的诊断靶标以实现恶性肿瘤的早期诊断、复发转移动态监测、预后评估等是当前的研究热点。循环肿瘤细胞(CTCs)虽不是血液循环中唯一的肿瘤衍生物,但它们包含一群转移性前体^[2-3],对疾病进展至关重要,可提供癌症生物学的信息,用于监测疾病进展,并有可能用于指导个性化的癌症治疗。目前,CTCs 的研究主要集中在方法学开发阶段,如膜过滤法^[4]、免疫磁珠法^[5]、基于物理或生物特性和免疫细胞化学法的微流控芯片技术^[6-7]和流式细胞术等,尚未进行广泛的临床应用,其应用价值仍在探索中。有研究报道,可将免疫磁珠阴性富集联合免疫荧光原位杂交术(im-FISH)在临床上应用于各种恶性肿瘤 CTCs 的检测,但以往的研究大多仅聚焦于其在单一恶性肿瘤中的应用价值^[8-9]。本研究采用 imFISH CTCs 检测技术,考察了多种常见恶性肿瘤患者的外周血 CTCs 阳性率,分析了 CTCs 阳性率与临床分期、病灶最大径、有无淋巴结转移、有无远处转移以及与常见肿瘤标志物之间的关系,旨在探讨 CTCs 检测在多种恶性肿瘤诊断及预后判断中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2018 年 6 月至 2020 年 11 月于深圳市罗湖医院集团罗湖区人民医院就诊的恶性肿瘤患者的临床资料,包括 CTCs 检测结果、临床病理资料及实验室检查结果等。纳入经病理活检证实且有明确病史资料的恶性肿瘤患者共 235 例,其中乳腺癌 80 例、肺癌 53 例、结直肠癌 31 例、心脏肉瘤 14 例、胃癌 12 例、子宫内膜癌 12 例、肝癌 7 例、食管癌 7 例、输尿管恶性肿瘤 6 例、宫颈癌 5 例、胰腺癌 5 例、前列腺癌 2 例、肾细胞癌 1 例。患者中位年龄 56 岁,年龄范围 28~85 岁;男 107 例、女 128 例。外周血标本采集时间点包括未接受治疗(外科手术、放化疗、新辅助治疗等)、术后化疗及复发转移期。

1.2 仪器与试剂 包括 ACD 保养管(美国 BD 公司)、低速离心机(上海安亭科学仪器厂)、荧光显微镜(日本 Nikon 公司)、杂交仪(Dako 公司)、Cyttel[®]染色体扩增型 CTCs 检测系统(江苏莱尔生物医药科技有限公司,采用免疫磁珠阴性富集联合 imFISH 检测技术)。

1.3 方法

1.3.1 CTCs 阴性富集 足量采集外周血至 ACD 保养管(5 mL)2 管(其中 1 支用于复查)。采血完毕后立即轻轻颠倒混匀 8 次,24 h 内于室温(15~30 ℃)进行 CTCs 阴性富集。严格参考说明书进行操作,主要步骤:(1)以 600×g 离心 5 min,分离并去除血浆;(2)将红细胞裂解液加至标本中,混匀,裂解红细胞 8 min 后以 600×g 离心 5 min,收集沉淀的细胞团;(3)在收集的细胞团中加入 100 μL 免疫磁微粒,室温振荡孵育 20 min,去除白细胞;(4)磁吸附,收集细胞悬液,涂于玻片固定并干燥。

1.3.2 imFISH 检测 在制备好的玻片标本上滴加 CEP8 探针 10 μL,于杂交仪中变性(75 ℃,5 min)、杂交(37 ℃,1.5 h)。滴加抗 CD45 抗体孵育 1 h 后,加 DAPI 染核,封片,于荧光显微镜下观察。

1.3.3 鉴定与判读 将 CEP8⁺CD45⁻DAPI⁺的细胞计为 CTCs(CEP8 荧光探针信号点≥3 个),健康人 CTCs 计数的参考范围为 0~1 个/3.2 mL,CTCs≥2 个/3.2 mL 的患者为 CTCs 阳性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS24.0 软件进行统计学处理。计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用 GraphPad Prism 软件绘制数据统计图。

2 结果

2.1 恶性肿瘤患者 CTCs 阳性率 恶性肿瘤患者 CTCs 总阳性率为 65.53%(154/235)。在 235 例恶性肿瘤患者中,未接受相关治疗患者 48 例,其 CTCs 阳性率为 54.17%(26/48),与术后化疗患者 CTCs 阳性率[61.79%(76/123)]比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.833, P=0.361$)。经 CT 检查确诊为复发转移的患者有 64 例,CTCs 阳性率为 81.25%(52/64)。不同类型恶性肿瘤患者 CTCs 检测结果:乳腺癌患者 CTCs 阳性率为 41.25%(33/80),肺癌患者 CTCs 阳性率为 73.58%(39/53),两者 CTCs 阳性率比较差异有统计学意义($\chi^2=13.425, P<0.05$)。由于其他癌种的病例数较少,故未纳入统计。乳腺癌与肺癌患者中未接受相关治疗、术后化疗和复发转移的 3 类患者

CTCs 阳性率见图 1。

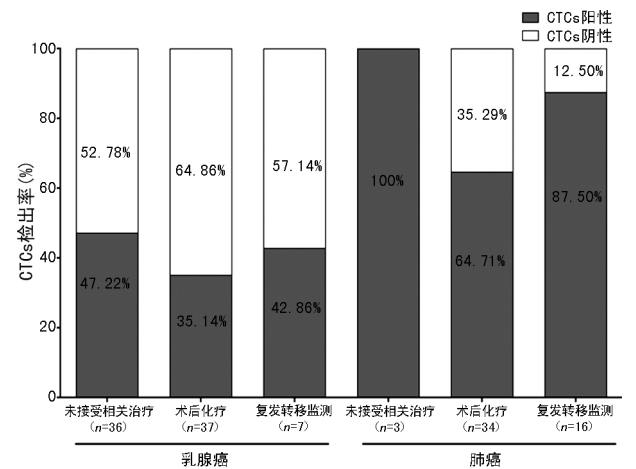


图 1 乳腺癌和肺癌 CTCs 阳性率变化

2.2 CTCs 与肿瘤临床特征的关系 不同临床分期患者 CTCs 阳性率: I ~ II 期患者阳性率最低, 为 38.37%; III 期患者 CTCs 阳性率为 69.49%; IV 期患者 CTCs 阳性率最高, 为 88.89%; I ~ II 期与 IV 期患者 CTCs 阳性率比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 50.232, P < 0.05$)。CTCs 计数最多 (12 个/3.2 mL) 的患者病灶最大径 > 5 cm, 有淋巴结和远处转移, 临床分期为 IV 期。CTCs 阳性率与临床分期、病灶最大径、淋巴结转移、远处转移有关 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 CTCs 与 235 例恶性肿瘤患者的临床分期、80 例乳腺癌分子分型的关系

临床特征	<i>n</i>	CTCs 阳性 [<i>n</i> (%)]	CTCs 计数 [<i>M</i> (最小值~ 最大值,个/3.2 mL)]	χ^2	<i>P</i>
病灶最大径					
>5 cm	91	75(82.42)	3(0~12)	18.746	<0.001
≤5 cm	144	79(54.86)	2(0~7)		
淋巴结转移					
有	151	114(75.50)	3(0~12)	18.571	<0.001
无	84	40(47.62)	1(0~7)		
远处转移					
有	91	80(87.91)	3(0~12)	32.931	<0.001
无	144	74(51.39)	2(0~7)		
临床分期					
I~II期	86	33(38.37)	1(0~6)	50.232	<0.001
III期	59	41(69.49)	3(0~7)		
IV期	90	80(88.89)	3(0~12)		
乳腺癌 Her-2 分型					
Her-2 阳性	25	9(36.00)	1(0~4)	0.414	0.520
Her-2 阴性	55	24(43.64)	0(0~3)		
三阴性乳腺癌					
是	12	5(41.67)	0(0~3)	0.001	0.975
否	68	28(41.18)	1(0~4)		

2.3 血清肿瘤标志物水平与 CTCs 阳性率的关系

不同癌胚抗原(CEA)和糖类抗原(CA)153 水平的乳腺癌患者 CTCs 阳性率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。不同 CEA、CA125、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白 19 片段抗原(CYFRA21-1)和铁蛋白水平的肺癌患者 CTCs 阳性率比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 CTCs 阳性与乳腺癌和肺癌常见肿瘤标志物之间的关系

肿瘤标志物		<i>n</i>	CTCs 阳性[<i>n</i> (%)]	<i>P</i>
乳腺癌肿瘤标志物				
CEA(ng/mL)	—	80	—	0.053
	<4.7	68	25(36.76)	
	≥4.7	12	8(66.67)	
CA153(U/mL)	<25	69	28(40.58)	0.764
	≥25	11	5(45.45)	
肺癌肿瘤标志物				
CEA(ng/mL)	—	53	—	0.125
	<4.7	31	21(67.74)	
	≥4.7	22	18(81.82)	
CA125(U/mL)	<35	30	20(66.67)	0.199
	≥35	23	19(82.61)	
NSE(ng/mL)	<16.3	40	29(72.5)	0.759
	≥16.3	13	10(76.92)	
CYFRA21-1(ng/mL)	<3.3	25	19(76.00)	0.713
	≥3.3	28	20(71.43)	
铁蛋白(ng/mL)	30.0~400.0	53	26(72.22)	0.839
	>400.0	53	12(75.00)	

注: 肿瘤标志物临界值的选取与深圳市罗湖医院集团罗湖区人民医院使用的临床参考标准一致; —表示此项无数据。

2.4 动态监测 6 例恶性肿瘤患者的 CTCs 计数 选取 CTCs 连续监测 4 次以上且临床分期处于 II 期以上的 6 例常见恶性肿瘤患者, 以 CTCs 核形变化情况将其分为核体积变化稳定组和核体积变化波动组进行观察, 观察患者 CTCs 计数、核形态变化情况、疾病进展情况、治疗反应。(1)CTCs 核体积变化稳定组。患者 2 为肺腺癌患者, 监测过程中, 共检出 CTCs 3 次; 第 1 次 CTCs 核体积大, 后两次核体积较小; 该患者行左肺腺癌术后化疗, CTCs 从 6 个/3.2 mL 降至 3 个/3.2 mL, 2 个月后将降为 1 个/3.2 mL; 疾病缓解, 接受靶向治疗, 预后良好。患者 4 为子宫内膜癌患者, 在监测过程中, 共检出 CTCs 8 次; 该患者子宫内膜癌术后接受放疗并行辅助化疗, CTCs 检测显示核体积较小, 数量增加, 1 年后复发转移, CTCs 增加至 7 个/3.2 mL; 行肿瘤免疫治疗后 CTCs 降至 1 个/3.2 mL, 提示预后良好, 免疫治疗效果有效。患者 5 为乳腺癌患者, 监测过程中, 共检出 CTCs 2 次, 核体积基本无变化; 该患者左乳癌术后行内分泌治疗, CTCs 为 2 个/3.2 mL; 随着治疗的进行, CTCs 降至 0, 患者预后良好。见图 3。(2)CTCs 核体积变化波

动组。患者 1 为升结肠中分化腺癌患者,连续 9 次监测均检出 CTCs;该患者术后复发转移,CTCs 核体积大,连续 6 次 CTCs 监测,核体积变化明显,行姑息性化疗后 CTCs 核体积先减小后增大,最后患者死亡。患者 3 为右肺上叶中低分化鳞状细胞癌患者,连续 13 次监测,均检出 CTCs;该患者确诊后,未行手术切除,CTCs 核体积较大;3 个月后体积减小,CTCs 计数降

低至 2 个/3.2 mL,但 2 个月后 CTCs 计数增加至 4 个/3.2 mL,该患者疾病进展,接受肿瘤免疫治疗。患者 6 为胃癌术后多发肝转移,连续 8 次监测,均检出 CTCs,核体积随疾病进展变化频率增大;该患者行化疗后,CTCs 计数均≥4 个/3.2 mL,3 个月后 CTCs 达到 12 个/3.2 mL,最后患者死亡。

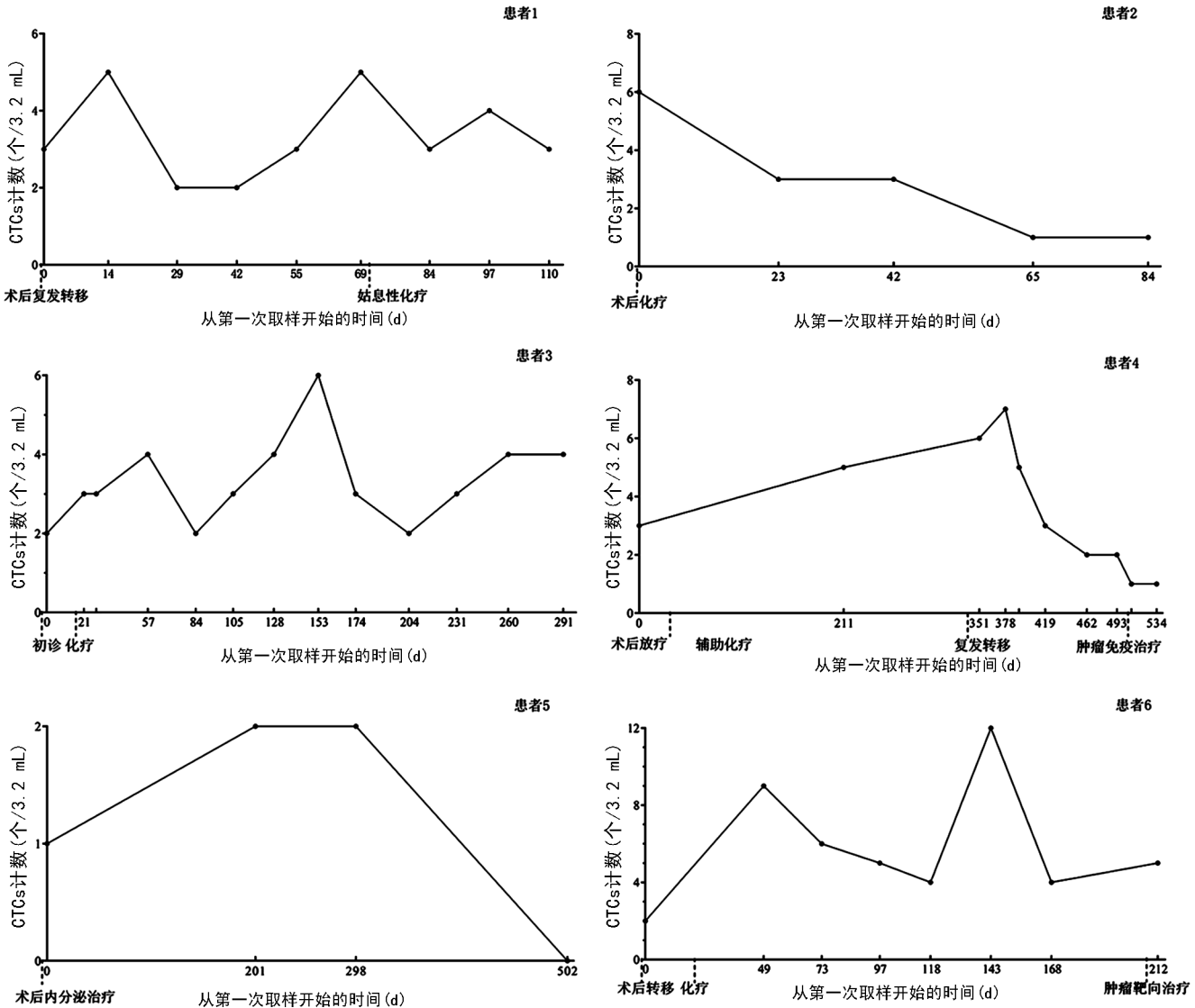


图 3 6 例癌症患者 CTCs 计数的动态监测

3 讨 论

恶性肿瘤的早期、伴随诊断及预后监测一直是临床关注焦点,随着 CTCs 检测技术从科研走向临床,CTCs 检测取材便捷、易于动态监测和有助于预后评估的特点使其在临床中的应用受到关注。本研究中,imFISH CTCs 检测多类恶性肿瘤的总阳性率为 65.53%,与赵振坤等^[10]报道相近(CTCs 阳性率为 76.6%)。CTCs 检测技术最早应用于乳腺癌的检测,因此相关文献报道较多,然而王瑞娟等^[11]报道乳腺癌 CTCs 阳性率不高(阳性率为 55.56%),与本研究结

果相似(阳性率仅为 41.25%),而与 LOEIAN 等^[12]运用纳米管-CTCs 芯片检测 I~IV 期乳腺癌 CTCs 阳性率为 100.0%的结果有明显差异。上述结果提示,CTCs 阳性率与检测方法密切相关,本研究采用的 CTCs 阴性富集法联合 8 号染色体拷贝数变异的 im-FISH 方法在乳腺癌中的诊断灵敏度可能还有待提高。本研究中,复发转移患者 CTCs 阳性率为 81.25%,与未接受相关治疗和术后化疗患者有明显差异,这表明 CTCs 检测有助于监测癌症患者的复发转移,这可能与 CTCs 在转移过程中发生上皮间质转

化(EMT)和 CTCs 具备肿瘤干细胞的特性有关^[13]。

本研究中,CTCs 与病灶最大径、有无淋巴结转移、有无远处转移、临床分期等有关,与以往研究结果一致^[14-15]。虽然临床分期 I ~ II 期的患者 CTCs 阳性率(38.37%)低于 IV 期(88.89%),但这也表明早期恶性肿瘤患者外周血即已存在 CTCs,随着疾病的恶化,CTCs 阳性率升高。有淋巴结转移者和有远处转移者其 CTCs 阳性率高于未发生转移患者,这表明若 CTCs 数量增多则提示肿瘤存在转移的可能性。此外,本研究分析了 80 例乳腺癌患者 CTCs 的存在与乳腺癌 Her-2 分型及三阴性乳腺癌的关系,结果显示 CTCs 的阳性率在 Her-2 阴性与 Her-2 阳性乳腺癌之间无明显差异,在三阴型与非三阴型乳腺癌间也无明显差异,与张娜贤等^[16]等运用 imFISH 检测 CTCs 所得到的结果相同,提示 imFISH CTCs 检测尚不能区分不同乳腺癌分型。

血清学肿瘤标志物的检测虽在特异度和敏感度方面欠佳,但因其检测简便,已作为常规检测项目用于恶性肿瘤的早期诊断、治疗监测和复发转移等。本研究分析了乳腺癌和肺癌的 CTCs 阳性率与常见肿瘤标志物(CEA、CA125、CA153、NSE、CYFRA21-1 和铁蛋白)检测结果的关系,结果表明 CTCs 与上述肿瘤标志物的检测结果均无相关性。乳腺癌中的结果与赵振坤等^[10]的报道相同,而肺癌中的结果与 TAN 等^[17]的报道不相同(该研究认为肺癌患者 CTCs 与 CEA、CA125、CA153 检测结果存在一定相关性),与 ZHENG 等^[18]的报道也不相同(该研究认为 CTCs 与 CEA 的检测结果有相关性,并将两者的检测联合应用于指导肺癌患者治疗)。本研究表明,CTCs 作为恶性肿瘤患者综合监测的指标可能优于现有的常见血清肿瘤标志物,但要还需进一步进行大样本量的统计分析。

本研究使用的 CTCs 检测方法对细胞的大小、形态无影响,因此分析了 6 例连续检测 CTCs 的恶性肿瘤患者。结果显示,终点事件为预后不良或死亡的患者,即使在其治疗期间其 CTCs 细胞核体积变化也无规律,大小变化频繁,且 CTCs 计数也变化不定;而预后良好者,在其治疗期间 CTCs 细胞核体积变化大多为减小(患者 5 虽然 2 次检出 CTCs 细胞核体积无明显改变,但这可能与两次检测间期短且检测次数少有关;患者 4 发生复发转移时,CTCs 细胞核体积稍有增大且 CTCs 计数增加,但随治疗的继续进行,CTCs 数量降为 2 个/3.2 mL 以下)。本研究表明,CTCs 细胞核体积变化规律及检出数量可以预测肿瘤患者复发转移,尤其可作为预后判断的重要指标之一。

本研究不足之处在于纳入研究的各类恶性肿瘤临床病例样本量不够大。本研究表明,CTCs 的阳性率可能为恶性肿瘤患者的临床分期、复发转移的预测提供参考,CTCs 的数量和细胞核体积可能成为评估

复发转移、治疗效果及预后判断的指标。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] CASTRO-GINER F, ACETO N. Tracking cancer progression: from circulating tumor cells to metastasis[J]. Genome Med, 2020, 12(1): 31.
- [3] 潘世扬, 郭玮, 李金明, 等. 液体活检在临床肿瘤诊疗应用和医学检验实践中的专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(10): 724-733.
- [4] QI L N, XIANG B D, WU F X, et al. Circulating tumor cells undergoing EMT provide a metric for diagnosis and prognosis of patients with hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Res, 78(16): 4731-4744.
- [5] LU X M, TAN S, WU M Y, et al. Evaluation of a new magnetic bead as an integrated platform for systematic CTC recognition, capture and clinical analysis[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2021, 199: 111542.
- [6] LIN Z, LUO G, DU W, et al. Recent advances in microfluidic platforms applied in cancer metastasis: circulating tumor cells' (CTCs) isolation and tumor-on-a-chip[J]. Small, 2020, 16(9): e1903899.
- [7] XU X, JIANG Z, WANG J, et al. Microfluidic applications on circulating tumor cell isolation and biomimicking of cancer metastasis[J]. Electrophoresis, 2020, 41(10/11): 933-951.
- [8] 任伟娟, 张彦清, 高翔. DCIS 患者外周血 CTC、CA125、CA153、CEA 水平检测及临床意义[J]. 海南医学, 2021, 32(20): 2630-2633.
- [9] 赵丽华, 位嘉, 槐英丽, 等. 阴性富集联合免疫荧光原位杂交检测乳腺癌中循环肿瘤细胞[J]. 临床与实验病理学杂志, 2019, 35(3): 334-337.
- [10] 赵振坤, 倪莎, 张震, 等. 恶性实体瘤治疗期间循环肿瘤细胞检测的初步探讨[J]. 诊断病理学杂志, 2019, 26(2): 112-116.
- [11] 王瑞娟, 肖雪明, 曾焕红, 等. 乳腺癌患者外周血循环肿瘤细胞检测的临床价值[J]. 福建医药杂志, 2020, 42(5): 42-45.
- [12] LOEIAN M S, MEHDI A S, FARHADI F, et al. Liquid biopsy using the nanotube-CTC-chip: capture of invasive CTCs with high purity using preferential adherence in breast cancer patients[J]. Lab Chip, 2019, 19(11): 1899-1915.
- [13] 黄名威, 吴留成, 周帆, 等. 循环肿瘤细胞参与肿瘤复发转移机制的研究进展[J]. 中国癌症防治杂志, 2018, 10(1): 51-55.
- [14] ZHENG L, ZOU K, YANG C, et al. Inflammation-based indexes and clinicopathologic features are strong predictive values of preoperative circulating tumor cell detection in gastric cancer patients[J]. Clin Transl Oncol, 2017, 19(9): 1125-1132.
- [15] 范军振, 吕亚莉, 王波, 等. 非转移性非(下转第 1551 页)

发现和早诊断有比较重要的临床价值。

综上所述,肺癌患者的凝血功能指标和肿瘤标志物的水平与肺癌的临床分期、原发肿瘤的大小及浸润程度、淋巴结转移及远端转移关系密切,并且凝血功能指标和肿瘤标志物之间存在一定的相关性。凝血功能指标和肿瘤标志物联合检测,可以作为 CT 检查和病理活检的补充检查,不仅有利于肺癌的早期诊断,还可以发现肺癌患者的异常高凝状态,及早进行干预避免 DIC 的发生,另一方面可以更好地评估肺癌患者的病情严重程度及预后,以便对患者实施分层管理。

参考文献

[1] World Health Organization. World cancer report 2020 [R]. Geneva; WHO, 2020.

[2] 支修益,姚舒洋. 肿瘤标志物在肺癌患者管理中的研究进展[J]. 首都医科大学学报, 2015, 36(6): 986-991.

[3] 张婷,向波,林勇平. 肿瘤标志物联合检测在肺癌辅助诊断中的预测价值[J]. 中华预防医学杂志, 2021, 55(6): 786-791.

[4] WANG T F, BILLET H H, CONNORS J M, et al. Approach to cancer-associated thrombosis: challenging situations and knowledge gaps[J]. *Oncologist*, 2021, 26(1): e17-e23.

[5] CAMPELLO E, ILICH A, SIMIONI P, et al. The relationship between pancreatic cancer and hypercoagulability: a comprehensive review on epidemiological and biological issues[J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(5): 359-371.

[6] FRERE C, BOURNET B, BENZIDIA I, et al. Venous thromboembolism and pancreatic cancer[J]. *J Med Vasc*, 2018, 43(4): 246-254.

[7] EOIN D, ALOK A K. Cancer and venous thromboembolic disease: a review[J]. *Oncologist*, 2017, 22(2): 199-207.

[8] TAKAHITO S, SUSUMU F, SHOUTA I, et al. Venous thromboembolism in patents with lung cancer[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2020, 26: 1-5

[9] 彭超,全建峰. 凝血主要因素与恶性肿瘤相关性的研究进展[J]. *中国临床研究*, 2021, 34(2): 243-247.

[10] 牛玲玲,沈迪. 胃癌患者凝血指标变化的临床意义[J]. *基础医学与临床*, 2019, 39(6): 877- 880.

[11] 张学振,陈国荣,君艳. 食管鳞癌患者凝血指标与临床病

理特征的关系[J]. *山东医药*, 2017, 57(22): 15-18.

[12] ZHANG Y, LIU N, LIU C, et al. high fibrinogen and platelets correlate with poor survival in gastric cancer patients[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2020, 50(4): 457-462.

[13] 杨龙海,叶波,魏星,等. 最新国际肺癌 TNM 分期标准(第 8 版)修订稿解读[J]. *中国医刊*, 2016, 51(9): 22-25.

[14] QI Y, FU J. Research on the coagulation function changes in non small cell lung cancer patients and analysis of their correlation with metastasis and survival[J]. *J BUON*, 2017, 22(2): 462-467.

[15] HAMMOUDA A, SOUILAH S, FERHAT-HAMIDA M Y, et al. Activation of coagulation in patients with lung cancer[J]. *Ann Biol Clin(Paris)*, 2019, 77(3): 272-280.

[16] GEROTZIAFAS G T, TAHER A, ABDEL-RAZEQ H, et al. A predictive score for thrombosis associated with breast, colorectal, lung, or ovarian cancer: the prospective COMPASS-cancer-associated thrombosis study[J]. *Oncologist*, 2017, 22(10): 1222-1231.

[17] 马伟达,王树生,金正贤,等. 老年胃癌患者凝血指标、血小板计数变化与肿瘤侵犯深度、分期及淋巴结、血行转移的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(21): 6022-6023.

[18] BRAUN A, ANDERS H J, GUDERMANN T, et al. Platelet-cancer interplay: molecular mechanisms and new therapeutic avenues [J]. *Front Onco*, 2021, 11 (7): 665534.

[19] 王珊珊,王巍伟,潘磊,等. 肺癌患者凝血功能变化及其临床意义[J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27(10): 1637-1641.

[20] LI Y, LIX, SHI G, et al. Application value of joint detection of serum marker CYFRA21-1, NSE, CEA, CA19-9, CA125, SCC in diagnosis of lung cancer[J]. *Acta Med*, 2016, 32(1): 1671-1674.

[21] DAL BELLO M G, FILIBERTI R A, ALAMA A, et al. The role of CEA, CYFRA21-1 and NSE in monitoring tumor response to Nivolumab in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 74.

[22] FU L, WANG R, YIN L, et al. CYFRA21-1 tests in the diagnosis of non-small cell lung cancer: a meta-analysis [J]. *Int J Biol Markers*, 2019, 34(3): 251-261.

(收稿日期: 2021-09-12 修回日期: 2022-01-28)

(上接第 1545 页)

小细胞肺癌患者循环肿瘤细胞与临床病理特征的关系[J]. *诊断病理学杂志*, 2018, 25(4): 281-284.

[16] 张娜贤,孙新超,丁旭萌,等. 外周血循环肿瘤细胞在乳腺癌中的表达意义[J]. *实用癌症杂志*, 2020, 35(7): 1170-1173.

[17] TAN M H, ZHONG Z G, CHEN P L, et al. The prognostic values of circulating tumor cells in lung carcinoma: an

analysis on 98 Chinese patients[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 8833-8840.

[18] ZHENG J, YE X, LIU Y, et al. The combination of CTCs and CEA can help guide the management of patients with SPNs suspected of being lung cancer[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 106.

(收稿日期: 2021-09-12 修回日期: 2022-01-28)