

DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2025.01.017

引用格式:贺玲,徐兴东,赵海龙.循环肿瘤细胞与结直肠癌患者不良预后的 Meta 分析[J].巴楚医学,2025,8(1):96-103.

循环肿瘤细胞与结直肠癌患者不良预后的 Meta 分析

贺玲 徐兴东 赵海龙

(三峡大学第一临床医学院[宜昌市中心人民医院]全科医学科,湖北宜昌 443003)

摘要: **目的:**探究循环肿瘤细胞(CTC)与结直肠癌患者预后的关系。**方法:**在 PubMed、Embase、Web of Science、Medline、中国知网、维普、万方等数据库中检索 2007 年 1 月 1 日—2024 年 1 月 1 日 CTC 与结直肠癌患者预后的相关文献,提取数据后采用 R 语言进行数据分析。**结果:**本研究纳入 14 篇文献,共 2 378 名患者。Meta 分析的结果表明,与无循环肿瘤细胞(CTC⁻)的患者相比,存在循环肿瘤细胞(CTC⁺)的结直肠癌患者总生存期($HR=1.93, 95\%CI:1.56, 2.39$)及无进展生存期($HR=1.91, 95\%CI:1.46, 2.50$)明显缩短。在 CTCs $\geq 3/7.5$ mL 亚组中,CTC⁺患者的总生存期($HR=2.18, 95\%CI:1.62, 2.93$)和无进展生存期($HR=1.75, 95\%CI:1.21, 2.53$)比 CTC⁻患者更短。**结论:**CTC 是结直肠癌患者预后不良的重要指标,CTC 检测可作为评估结直肠癌患者预后的有效措施,为早期识别高危患者并积极采取治疗措施提供重要参考。

关键词: 结直肠癌; 循环肿瘤细胞; Meta 分析; 总生存期; 无进展生存期

中图分类号: R735.3+7

文献标志码: A

文章编号: 2096-6113(2025)01-0096-08

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Meta Analysis of Circulating Tumor Cells and Adverse Prognosis in Colorectal Cancer Patients

He Ling Xu Xingdong Zhao Hailong

(Department of General Practice, Yichang Central People's Hospital, The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University, Yichang 443003, China)

Abstract Objective: To investigate the relationship between circulating tumor cells (CTC) and prognosis in colorectal cancer patients. **Methods:** Relevant literature on CTC and prognosis of colorectal cancer patients was retrieved from PubMed, Embase, Web of Science, Medline, CNKI, VIP, Wanfang databases, covering the period from January 1, 2007 to January 1, 2024. After data extraction, R language was used for data analysis. **Results:** A total of 14 articles involving 2,378 patients were included in this study. The results of the meta-analysis indicated that colorectal cancer patients with circulating tumor cells (CTC⁺) had significantly shorter overall survival ($HR=1.93, 95\%CI: 1.56, 2.39$) and progression-free survival ($HR=1.91, 95\%CI: 1.46, 2.50$) compared to those without circulating tumor cells (CTC⁻). In the subgroup with CTCs $\geq 3/7.5$ mL, CTC⁺ patients had even shorter overall survival ($HR=2.18, 95\%CI: 1.62, 2.93$) and progression-free survival ($HR=1.75, 95\%CI: 1.21, 2.53$) than CTC⁻ patients. **Conclusion:** CTC is an important indicator of poor prognosis in colorectal cancer patients. CTC detection can serve as an effective measure for assessing the prognosis of colorectal cancer patients, providing significant reference for early

基金项目:湖北省卫生健康委科研项目(WJ2021M067);湖北省知识创新专项项目(2018FB440)

作者简介:贺玲,主治医师,E-mail: 41764062@qq.com

通信作者:赵海龙,副主任医师,E-mail: zhaohailongmail@163.com

identification of high-risk patients and actively making treatment decisions.

Keywords colorectal cancer; circulating tumor cells (CTC); meta-analysis; overall survival; progression-free survival

结直肠癌是继乳腺癌和肺癌之后第三大常见的恶性肿瘤,每年新发病例超过 190 万,其中 72% 发生在结肠,仅 28% 起源于直肠^[1]。它占全球所有癌症发病率的大约 10%,预计到 2030 年结直肠癌的发病率可能增加 60%,而到 2040 年受这种肿瘤影响的患者将达到 320 万^[2-3]。因此,对结直肠癌患者的预后评估至关重要,它对于提升患者群体的生存质量和延长生命期限具有极其重要的意义。尽管影像学、病理学及一些传统的生物标志物在对结直肠癌患者病情的评估中发挥着重要作用,但通常无法精确且及时地观察到疾病进展。它们大多基于静态数据,无法实时反映肿瘤负荷的微妙变化,也无法检测微小转移和残留病变。然而,肿瘤的实时变化对于疗效评估和早期干预至关重要。随着患者治疗反应的迅速变化,依赖静态评估手段可能无法准确捕捉疾病状态的真实动态,这可能导致过度治疗或治疗延误。

近年来,循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTC)作为一种从患者外周血中检测到的肿瘤衍生细胞,已经显示出在多种癌症预后评估中的潜力^[4-5]。CTC 可作为“液体活检”,在无需侵入性操作的情况下,持续提供有关肿瘤预后及复发的相关信息。CTC 可以作为肺癌、结直肠癌患者预后的相关指标^[6-7]。研究指出^[8],CTC 阳性的结直肠癌患者生存率低且复发率高。但也有研究表明^[9],CTC 阳性且与生存不相关,不能预测结直肠癌患者的预后。因此,本研究深入分析 CTC 与结直肠癌患者预后之间的关联,为结直肠癌的临床管理提供更为精确的预后评估工具,从而指导个性化治疗方案的制定与优化。

1 资料与方法

1.1 纳入标准和排除标准

纳入标准:①队列研究或病例对照研究;②年龄 ≥ 20 岁;③研究对象为结直肠癌患者;④以患者外周血中存在 CTC(CTC⁺)和不存在 CTC(CTC⁻)为分组依据,结局指标包含总生存期(overall survival, OS)、无进展生存期(progression-free survival, PFS)。

排除标准:①无法获得原始研究数据的文献;②采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)进行文献质量评价,NOS 评分低于 5 分的文献;③合并其他恶性肿瘤的患者。

1.2 文献检索策略

在 PubMed、Embase、Web of Science、Medline、中国知网、维普、万方等数据库中进行文献搜索,时间限定为 2007 年 1 月 1 日—2024 年 1 月 1 日,检索方式为主题词+自由词,英文关键词包括“Circulating Tumor Cell”、“colorectal cancer”;中文关键词包括“CTC”、“结直肠癌”。全面收集包含 CTC 和结直肠癌的研究。

1.3 文献筛选与数据提取

两名研究者分别独立进行文献筛选和数据提取,遇到分歧时与第三名研究者协商。两名研究者精读后提取以下内容:作者、发表时间、样本量、文献研究人群的特征、研究类型、取样时间、阳性标准、随访时间、结局指标。结局指标主要包含患者的 OS 和 PFS。

1.4 文献质量评价

两名研究者采用评估队列研究的 NOS 进行文献质量评价,内容包括研究人群的选择、组间的可比性、暴露结果。量表总分为 9 分,本研究仅纳入 5~9 分的中高质量文献。

1.5 统计学方法

采用 R 4.4.0 进行数据统计分析,选择风险比(hazard ratio, HR)作为评估预后结局的主要统计指标,HR > 1 ,提示阳性组预后不良。当 $I^2 > 50\%$ 时,认为异质性明显,则采用随机效应模型分析;当 $I^2 < 50\%$ 时,认为异质性不明显,选择固定效应模型。逐一剔除文献合并数据,进行敏感性分析,并绘制漏斗图来评价发表偏倚。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

文献检索和筛选结果如图 1 所示。根据文献检索策略筛选中英文文献,共纳入 1 299 篇,逐层排除文献,最终纳入 14 篇文献进行 Meta 分析。

2.2 纳入文献基本情况

共纳入 14 篇文献,结直肠癌患者总数为 2 378 例,见表 1。其中队列研究 13 篇,病例对照 1 篇。有 12 篇文献研究 CTC 与结直肠癌患者的 OS,有 13 篇文献研究 CTC 与结直肠癌患者的 PFS。纳入文献质量评价和风险偏倚见图 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 总生存期

12 项研究评估了 CTC 与结直肠癌患者 OS。异质性检验显示($P=0.02, I^2=52\%$),有异质性,故应

用随机效应模型分析。Meta 分析结果显示,与 CTC⁻ 的结直肠癌患者相比,CTC⁺ 患者预后 OS 更短($HR=1.93, 95\%CI:1.56, 2.39$),见图 3。

表 1 纳入文献的基本信息

纳入文献	年份	样本量	女性/男性	研究类型	取样时间	阳性标准	阳性结果	随访时间	NOS 量表评分	结局指标
Zhang ^[10]	2017	98	37/61	队列研究	化疗中	CTCs $\geq 1/7.5$ mL	48	50 个月	8	OS,PFS
Cohen ^[11]	2008	430	192/238	队列研究	术前	CTCs $\geq 3/7.5$ mL	38	24 个月	8	OS,PFS
Hou ^[12]	2020	51	20/31	队列研究	术前	CTCs $\geq 4/5$ mL	42	26 个月	8	OS,PFS
Tol ^[13]	2010	467	183/284	队列研究	基线	CTCs $\geq 3/5$ mL	129	18 个月	7	OS,PFS
Sastre ^[14]	2012	180	62/118	队列研究	术前	CTCs $\geq 3/7.5$ mL	23	42 个月	8	OS,PFS
Kuboki ^[15]	2013	63	29/34	队列研究	基线	CTCs $\geq 3/7.5$ mL	19	29 个月	7	OS,PFS
Lu ^[16]	2013	90	39/51	队列研究	化疗后	CTCs $\geq 1/4$ mL	21	61 个月	8	OS,PFS
Barbazán ^[17]	2014	50	13/37	队列研究	术前	CTCs $\geq 3/7.5$ mL	50	24 个月	6	OS,PFS
Tsai ^[18]	2016	95	44/51	病例对照	术前	CTCs $\geq 5/7.5$ mL	36	24 个月	8	PFS
Hinz ^[19]	2017	20	7/13	队列研究	术前	CTCs $\geq 1/7.5$ mL	8	11.5 个月	8	OS,PFS
Seeberg ^[20]	2015	194	89/105	队列研究	术前	CTCs $\geq 2/7.5$ mL	26	61 个月	8	OS,PFS
Sotelo ^[21]	2015	472	218/254	队列研究	术前	CTCs $\geq 1/7.5$ mL	166	40 个月	8	OS,PFS
Alsayed ^[22]	2021	100	41/59	队列研究	术后	CTCs $\geq 4/7.5$ mL	61	36 个月	7	PFS
Abdalla ^[23]	2021	68	24/44	队列研究	基线	CTCs $\geq 1/7.5$ mL	31	32 个月	6	OS

注: CTC:循环肿瘤细胞; OS:总生存期; PFS:无进展生存期。

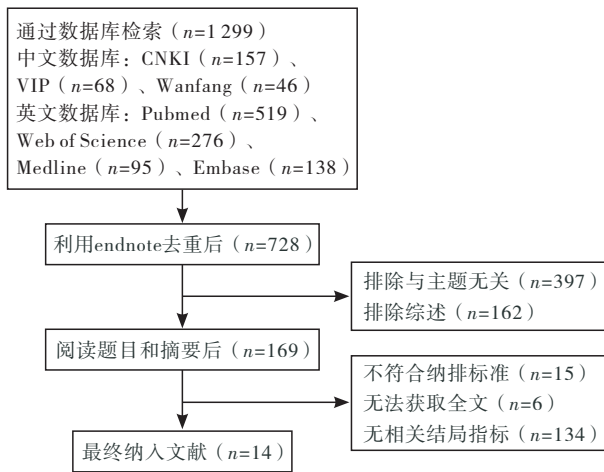


图 1 文献筛选和检索过程



图 2 纳入文献质量评价和风险偏倚图

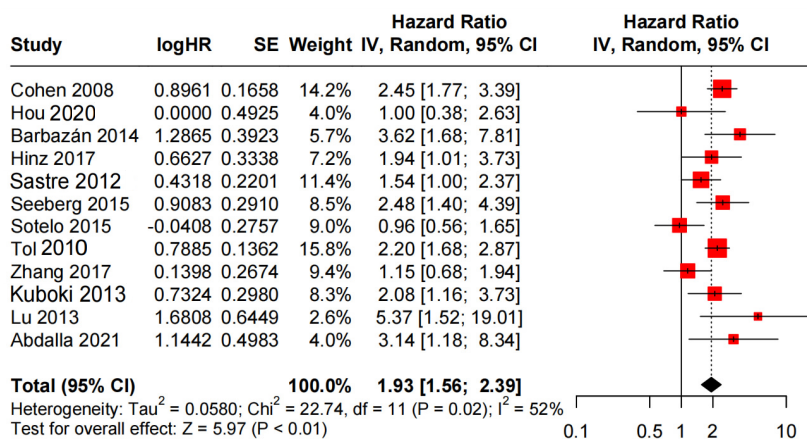


图 3 总生存期的风险比合并结果

2.3.2 无进展生存期

13 项研究评估了 CTC 与结直肠癌患者 PFS, 见图 4。异质性检验显示 ($P < 0.01$, $I^2 = 63\%$), 有异质性, 故应用随机效应模型分析。Meta 分析结果显示, 与 CTC⁻ 的结直肠癌患者相比, CTC⁺ 患者 PFS 更短 ($HR = 1.91$, $95\%CI: 1.46, 2.50$)。

2.3.3 总生存期亚组分析

12 项研究按照阳性节点进行 OS 的亚组分析, 见图 5。Meta 分析结果显示, 在 CTC $\geq 1/7.5$ mL 亚组中, CTC⁺ 患者与 CTC⁻ 患者的 OS 无明显差异。在

CTC $\geq 3/7.5$ mL 亚组中, 与 CTC⁻ 的结直肠癌患者相比, CTC⁺ 患者 OS 更短 ($HR = 2.18$, $95\%CI: 1.62, 2.93$)。

2.3.4 无进展生存期亚组分析

13 项研究按照阳性节点进行 PFS 的亚组分析, 见图 6。Meta 分析结果显示, 在 CTC $\geq 1/7.5$ mL 亚组中, CTC⁺ 患者与 CTC⁻ 患者的 PFS 无明显差异。在 CTC $\geq 3/7.5$ mL 亚组中, 与 CTC⁻ 的结直肠癌患者相比, CTC⁺ 患者 PFS 更短 ($HR = 1.75$, $95\%CI: 1.21, 2.53$)。

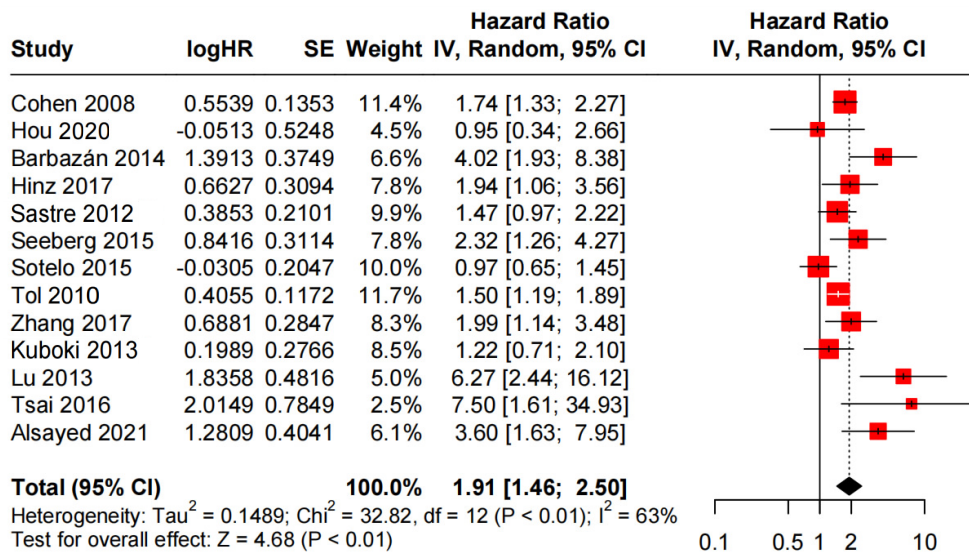


图 4 无进展生存期的风险比合并结果

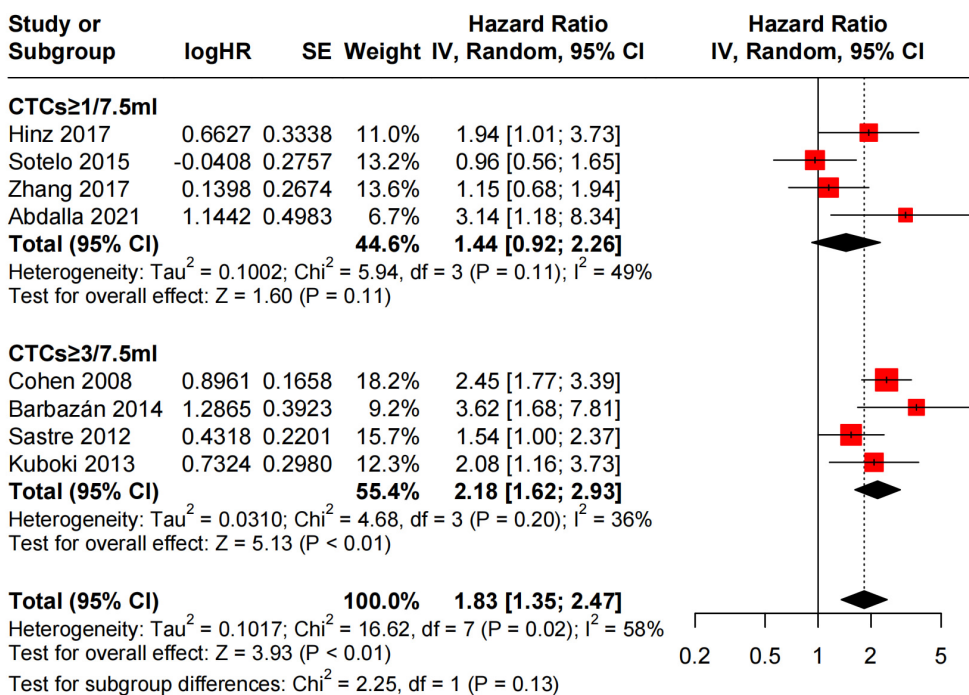


图 5 阳性节点的总生存期亚组分析结果

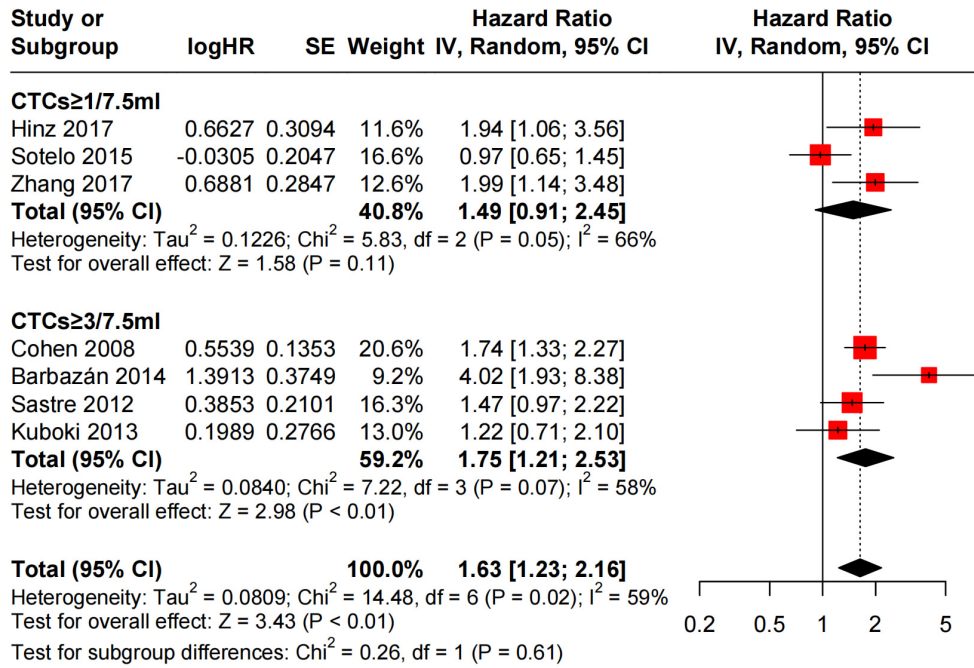


图 6 阳性节点的无进展生存期亚组分析结果

2.4 敏感性分析

本研究通过 R 4.4.0 对纳入的文献进行 OS 敏感性分析(见图 7)和 PFS 敏感性分析(见图 8),结果显示,OS 和 PFS 稳健性尚可。

2.5 发表偏倚分析

本研究通过 R 4.4.0 对纳入的文献发表偏倚风险进行检验,文献无明显发表偏倚,见图 9。

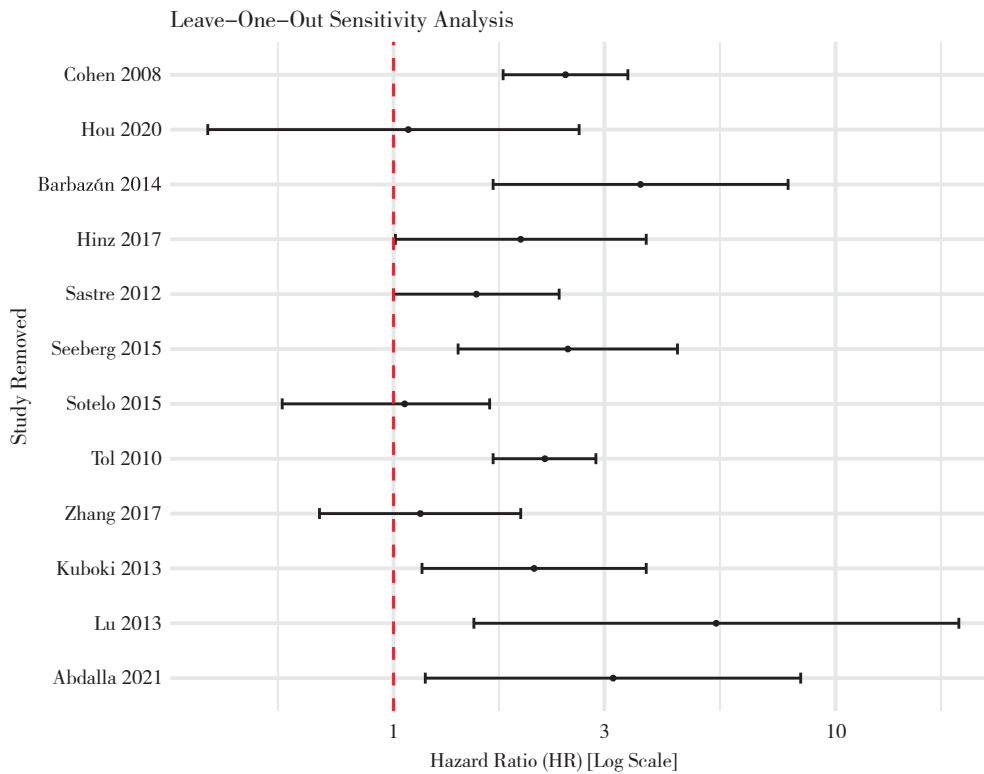


图 7 总生存期敏感性分析

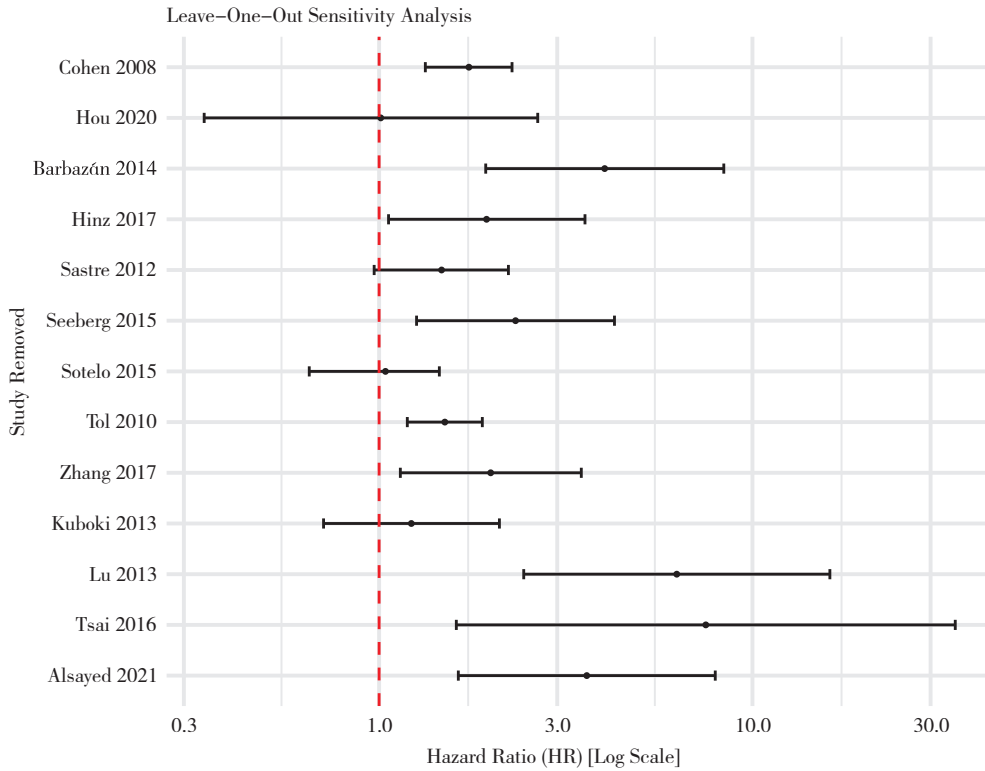
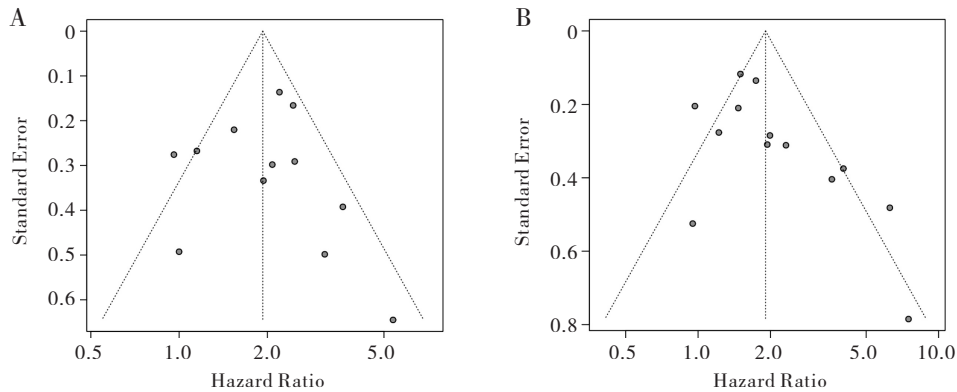


图 8 无进展生存期敏感性分析



注：A: OS 风险偏倚分析；B: PFS 风险偏倚分析；OS: 总生存期；PFS: 无进展生存期。

图 9 偏倚分析

3 讨论

本研究通过 Meta 分析评估 CTC 对结直肠癌患者预后影响的重要性。本研究结果发现，与 CTC⁻ 的结直肠癌患者相比，CTC⁺ 患者的预后显著较差，具体表现为 OS 和 PFS 均明显缩短。除此以外，研究还通过亚组分析进一步揭示了 CTC 阳性节点对预后评估的影响。在 CTC \geq 3/7.5 mL 亚组中，与 CTC⁻ 患者相比，CTC⁺ 患者的 OS 和 PFS 均显著降低。

本研究发现，CTC 对结直肠癌患者预后具有显著影响，与 Yao 等^[24] 发现的 CTC 在胃肠道肿瘤患者预后中的价值是一致的。在患有不可切除转移性结

直肠癌的患者中，基线 CTC 水平较高的患者往往预后较差，即便只有一个 CTC 细胞被检测到，也能对患者的预后进行有效预测；相比之下，在任何时间点都未检测到 CTC 的患者，其预后最佳^[25-26]。CTC⁺ 患者相比 CTC⁻ 患者预后更差，主要是体现为 OS 和 PFS 的显著降低^[27]，这一结果进一步证实了 CTC 检测在评估疾病进展风险方面的价值，为临床决策提供了重要依据。另外，研究表明^[28-29]，化疗前 CTC 水平较高的患者预后较差，化疗后 CTC 水平下降越明显，患者预后越好，这与我们的亚组分析结果一致。因此，标准化且精确的 CTC 检测方法以及统一的检测节点对于提升预后评估的精确性至关重要。采用高

灵敏度的检测技术,例如数字 PCR,可以显著提高 CTC 阳性检出率^[30]。

异质性分析结果显示存在一定的异质性(如 OS 分析中的 $I^2 = 52\%$, PFS 分析中的 $I^2 = 63\%$),这表明各研究之间存在一定差异,这些差异可能来自患病人群、CTC 检测方法、CTC 采集时间等的不同。CTC 检测方法的多样性是导致研究结果差异的重要因素之一,不同的检测技术可能会影响 CTC 的捕获效率和特异性^[31-32]。目前,CTC 检测方法主要基于物理特性和免疫学特性。另外,不同研究中患病人群差异也可能导致 CTC 检测结果的不一致,还有癌症类型、分期、治疗状态等因素都可能影响 CTC 的检测结果。一项针对非小细胞肺癌患者的研究显示^[33], CTC 检测的敏感性和特异性分别为 76.80% 和 94.10%。而另一项针对结直肠癌患者的研究^[34]则发现,CTC 阳性节点与病理分期呈正相关。一些研究使用 CTC 计数作为预后指标,而其他研究则关注 CTC 的分子特征^[34]。CTC 采集时间对研究结果的影响也不容忽视,由于 CTC 在血液中的半衰期较短,约为 1~2.4 小时,采集时间的选择可能会影响检测结果^[35-36]。

本研究也存在一定的局限性,只分析了 OS 和 PFS,未纳入其他预后相关指标进行综合分析。综上所述,CTC 在结直肠癌患者预后评估中发挥着重要作用。未来期待有高质量多中心临床研究,进一步提高 CTC 在结直肠癌患者预后中的评估效能,最终改善结直肠癌患者的预后。

参考文献:

- [1] Marcellinaro R, Spoletni D, Grieco M, et al. Colorectal cancer: current updates and future perspectives[J]. J Clin Med, 2023, 13(1): 40.
- [2] Siegel R L, Wagle N S, Cercek A, et al. Colorectal cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(3): 233-254.
- [3] Xi Y, Xu P F. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040 [J]. Transl Oncol, 2021, 14(10): 101174.
- [4] 李明珍,何韶华,靳英辉,等. 循环肿瘤细胞对非小细胞肺癌患者预后评估的 Meta 分析[J]. 医学新知, 2022, 32(4): 250-259.
- [5] 贺莉,姬发祥. 循环肿瘤细胞在实体瘤新辅助治疗中的临床意义[J]. 临床医学进展, 2023, 13(5): 8415-8420.
- [6] Jin F K, Zhu L, Shao J B, et al. Circulating tumour cells in patients with lung cancer universally indicate poor prognosis[J]. Eur Respir Rev, 2022, 31(166): 220151.
- [7] Kozuka M, Battaglin F, Jayachandran P, et al. Clinical significance of circulating tumor cell induced epithelial-mesenchymal transition in patients with metastatic colorectal cancer by single-cell RNA-sequencing[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(19): 4862.
- [8] Saadi S, Aarab M, Tabyaoui I, et al. Circulating tumor cells in colorectal cancer - a review of detection methods and clinical relevance [J]. Contemp Oncol (Pozn), 2023, 27(3): 123-131.
- [9] Sefrioui D, Beaussire L, Gillibert A, et al. CEA, CA19-9, circulating DNA and circulating tumour cell kinetics in patients treated for metastatic colorectal cancer (mCRC) [J]. Br J Cancer, 2021, 125(5): 725-733.
- [10] Zhang D J, Zhao L, Zhou P F, et al. Circulating tumor microemboli (CTM) and vimentin + circulating tumor cells (CTCs) detected by a size-based platform predict worse prognosis in advanced colorectal cancer patients during chemotherapy[J]. Cancer Cell Int, 2017, 17: 6.
- [11] Cohen S J, Punt C J A, Iannotti N, et al. Relationship of circulating tumor cells to tumor response, progression-free survival, and overall survival in patients with metastatic colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(19): 3213-3221.
- [12] Hou J, Guo C, Lyu G. Clinical significance of epithelial-mesenchymal transition typing of circulating tumour cells in colorectal cancer[J]. Colorectal Dis, 2020, 22(5): 581-587.
- [13] Tol J, Koopman M, Miller M C, et al. Circulating tumour cells early predict progression-free and overall survival in advanced colorectal cancer patients treated with chemotherapy and targeted agents[J]. Ann Oncol, 2010, 21(5): 1006-1012.
- [14] Sastre J, Maestro M L, Gómez-España A, et al. Circulating tumor cell count is a prognostic factor in metastatic colorectal cancer patients receiving first-line chemotherapy plus bevacizumab: a Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors study[J]. Oncologist, 2012, 17(7): 947-955.
- [15] Kuboki Y, Matsusaka S, Minowa S, et al. Circulating tumor cell (CTC) count and epithelial growth factor receptor expression on CTCs as biomarkers for cetuximab efficacy in advanced colorectal cancer [J]. Anticancer Res, 2013, 33(9): 3905-3910.
- [16] Lu C Y, Tsai H L, Uen Y H, et al. Circulating tumor cells as a surrogate marker for determining clinical outcome to mFOLFOX chemotherapy in patients with stage

- III colon cancer[J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(4): 791-797.
- [17] Barbazán J, Muínelo-Romay L, Vieito M, et al. A multimer panel for circulating tumor cells detection predicts patient outcome and therapy response in metastatic colorectal cancer[J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(11): 2633-2643.
- [18] Tsai W S, Chen J S, Shao H J, et al. Circulating tumor cell count correlates with colorectal neoplasm progression and is a prognostic marker for distant metastasis in non-metastatic patients[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 24517.
- [19] Hinz S, Hendricks A, Wittig A, et al. Detection of circulating tumor cells with CK20 RT-PCR is an independent negative prognostic marker in colon cancer patients - a prospective study[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 53.
- [20] Seeberg L T, Waage A, Brunborg C, et al. Circulating tumor cells in patients with colorectal liver metastasis predict impaired survival[J]. *Ann Surg*, 2015, 261(1): 164-171.
- [21] Sotelo M J, Sastre J, Maestro M L, et al. Role of circulating tumor cells as prognostic marker in resected stage III colorectal cancer[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(3): 535-541.
- [22] Alsayed A, Salem S E, El Serafi M M, et al. Assessment of the circulating tumor cells and microsatellite instability in colorectal cancer patients: prognostic and diagnostic value[J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 1937-1951.
- [23] Abdalla T S A, Meiners J, Riethdorf S, et al. Prognostic value of preoperative circulating tumor cells counts in patients with UICC stage I-IV colorectal cancer[J]. *PLoS One*, 2021, 16(6): e0252897.
- [24] Yao Y M, Zhu X, Liu W X, et al. Meta-analysis of the prognostic value of circulating tumor cells in gastrointestinal cancer[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(42): e31099.
- [25] Magri V, Marino L, Nicolazzo C, et al. Prognostic role of circulating tumor cell trajectories in metastatic colorectal cancer[J]. *Cells*, 2023, 12(8): 1172.
- [26] Fan H, Bai L, Bai K. Longitudinal change of circulating tumor cell level and its relationship with immune checkpoint inhibitor-based treatment benefits in unresectable, metastatic colorectal cancer patients[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2023, 83(4): 227-233.
- [27] Chen K H, Chen Z X, Ou M, et al. Clinical significance of circulating tumor cells in predicating the outcomes of patients with colorectal cancer[J]. *Clinics*, 2022, 77: 100070.
- [28] Mu H, Zuo D, Chen J, et al. Detection and surveillance of circulating tumor cells in sarcoma for predicting therapy response and prognosis[J]. *Cancer Biol Med*, 2022, 19(9):1397-1409.
- [29] Kanayama M, Kuwata T, Mori M, et al. Prognostic impact of circulating tumor cells detected with the microfluidic "universal CTC-chip" for primary lung cancer[J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(3):1028-1037.
- [30] Deng Z C, Wu S M, Wang Y L, et al. Circulating tumor cell isolation for cancer diagnosis and prognosis[J]. *EBioMedicine*, 2022, 83: 104237.
- [31] Lu G, Lu Z W, Li C X, et al. Prognostic and therapeutic significance of circulating tumor cell phenotype detection based on epithelial-mesenchymal transition markers in early and midstage colorectal cancer first-line chemotherapy[J]. *Comput Math Methods Med*, 2021, 2021: 2294562.
- [32] 闫星, 刘山梅, 刘长宏. 不同体液标本活检在肺癌微小残留疾病监测中的应用最新进展[J]. *中国全科医学*, 2023, 26(3): 280-286.
- [33] Yung R C W, Tyree C, Colbert A, et al. Abstract 2233: Pilot study of liquid biopsy of lung cancer circulating tumor cells (CTC) captured by a novel carbon nano-tube (CNT) differential adhesion platform [J]. *Cancer Res*, 2022, 82(12_Supplement): 2233.
- [34] Pastuszek K, Sieczczynski M, Dziegielewska M, et al. Detection of circulating tumor cells by means of machine learning using Smart-Seq2 sequencing [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 11057.
- [35] Smit D J, Schneegans S, Pantel K. Clinical applications of circulating tumor cells in patients with solid tumors [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2024.
- [36] 刘明萌, 董司翰, 魏勋斌. 活体流式细胞术的研究和应用[J]. *中国生物工程杂志*, 2023, 43(12): 14-23.

[收稿日期 2024-05-05]