

· 论著 ·

叶酸受体阳性循环肿瘤细胞在小细胞肺癌诊断及疗效评估中的价值



扫码阅读电子版

鲁翔华¹ 陈皇² 苏菲³ 姜睿盈² 王也² 钟定荣² 李利亚³¹北京中医药大学研究生院 100029; ²中日友好医院病理科, 北京 100029; ³中日友好医院中西医结合肿瘤科, 北京 100029

通信作者: 李利亚, Email: li.liya2007@163.com

【摘要】目的 分析叶酸受体阳性循环肿瘤细胞(FR⁺-CTC)在小细胞肺癌(SCLC)诊断及疗效评估中的价值。**方法** 回顾性分析2017年5月至2019年10月中日友好医院收治的59例SCLC患者及14例肺部良性疾病患者资料,采用叶酸受体靶向检测技术检测患者血液中FR⁺-CTC水平,化学发光法检测血清胃泌素释放肽前体(Pro-GRP)、神经特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白19片段抗原21-1(Cyfra21-1)、癌胚抗原(CEA)水平。各检测指标用中位数(P_{25} , P_{75})表示,组间两两比较采用Mann-Whitney U 检验,双变量间相关性分析采用Spearman相关分析法;采用受试者工作特征(ROC)曲线评价诊断效能。**结果** 59例SCLC患者FR⁺-CTC水平为11.00 FU/3ml(7.10 FU/3 ml, 14.50 FU/3 ml),FR⁺-CTC的阳性率为66.10%(30/59)。14例肺部良性疾病患者FR⁺-CTC水平为6.75 FU/3 ml(5.03 FU/3 ml, 7.85 FU/3 ml),FR⁺-CTC的阳性率为14.29%(2/14)。SCLC患者的FR⁺-CTC水平高于肺部良性疾病患者,差异具有统计学意义($U=33.50, P<0.01$)。在SCLC患者中,FR⁺-CTC水平与患者年龄、性别、吸烟史等因素均无关(均 $P>0.05$);广泛期患者的FR⁺-CTC水平高于局限期患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。将FR⁺-CTC与肿瘤标志物Pro-GRP、NSE、Cyfra21-1和CEA进行对比并绘制ROC曲线,结果提示FR⁺-CTC对于诊断SCLC有较好的灵敏度(71.20%)和特异度(92.90%)。对于接受化疗的SCLC患者,部分缓解、疾病稳定患者的FR⁺-CTC下降幅度较疾病进展患者大,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。**结论** FR⁺-CTC可辅助SCLC诊断及疾病分期,对于接受化疗的患者,连续检测循环肿瘤细胞可辅助评估化疗疗效,为临床治疗方案选择提供参考。

【关键词】 小细胞肺癌; 循环肿瘤细胞; 叶酸受体 α ; 诊断; 疗效评估

DOI:10.3760/cma.j.cn115355-20200828-00491

Value of diagnosis and efficacy evaluation of folate receptor-positive circulating tumor cells in patients with small cell lung cancer

Lu Xianghua¹, Chen Huang², Su Fei³, Jiang Ruiying³, Wang Ye³, Zhong Dingrong³, Li Liya³¹Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; ²Department of Pathology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; ³Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Oncology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Corresponding author: Li Liya, Email: li.liya2007@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the value of folate receptor-positive circulating tumor cells (FR⁺-CTC) in the diagnosis and efficacy evaluation of patients with small cell lung cancer (SCLC). **Methods** The data of 59 patients with SCLC and 14 patients with benign pulmonary diseases treated in China-Japan Friendship Hospital from May 2017 to October 2019 were retrospectively analyzed. Folate receptor targeted detection was used to detect the level of FR⁺-CTC in the blood of SCLC patients. The levels of serum progastrin-releasing peptide (Pro-GRP), neuron-specific enolase (NSE), cytokeratin 19 fragment 21-1 (Cyfra21-1), and carcinoembryonic antigen (CEA) were detected by using chemiluminescence. The median (P_{25} , P_{75}) was used as all the detection indexes. Mann-Whitney U test was used for pairwise comparison, Spearman correlation test was used to analyze the correlation between two variables, and receiver operator characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic efficacy. **Results** The level of FR⁺-CTC in 59 patients with SCLC was 11.00 FU/3 ml (7.10 FU/3 ml, 14.50 FU/3 ml), and the positive rate of FR⁺-CTC in patients with SCLC was 66.10% (30/59); the level of FR⁺-CTC in 14 patients with benign pulmonary diseases was 6.75 FU/3 ml

(5.03 FU/3 ml, 7.85 FU/3 ml), and the positive rate of FR⁺-CTC in 14 patients with benign pulmonary diseases was 14.29% (2/14). The level of FR⁺-CTC in patients with SCLC was higher than that in patients with benign pulmonary diseases, and the difference was statistically different ($U = 33.50, P < 0.01$). The expression level of FR⁺-CTC was not related to age, gender and smoking history in SCLC patients (all $P > 0.05$). The expression level of FR⁺-CTC in patients with extensive-stage was higher than that in patients with limited-stage, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Tumor markers Pro-GRP, NSE, Cyfra21-1 and CEA were compared with FR⁺-CTC, and the ROC curve was drawn; the results showed that FR⁺-CTC had better sensitivity (71.2%) and specificity (92.90%) in the diagnosis of SCLC. For SCLC patients who received chemotherapy, the decrease range of FR⁺-CTC in patients with partial remission and stable disease was greater than that in patients with the progression of disease, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$).

Conclusion FR⁺-CTC can assist the diagnosis and disease staging of SCLC. For patients receiving chemotherapy, continuous detection of circulating tumor cells can help to evaluate the efficacy of chemotherapy and provide a reference for the choice of clinical treatment.

[Key words] Small cell lung cancer; Neoplastic cells, circulating; Folate-receptor alpha; Diagnosis; Efficacy evaluation

DOI:10.3760/cma.j.cn115355-20200828-00491

在所有恶性肿瘤中,肺癌发病率居第二位,病死率居第一位^[1]。小细胞肺癌(SCLC)发病率占所有肺癌的 10%~15%,相比于其他类型肺癌,SCLC 具有倍增时间短、进展快、转移早且广泛、分化程度低、预后差等特点,SCLC 确诊时已有 60%~75% 属于广泛期^[2-4],因此,对于 SCLC 的早期筛查及预后评估至关重要。循环肿瘤细胞(CTC)是来源于原发肿瘤组织或转移肿瘤组织的肿瘤细胞,进入血液循环后可通过迁移、黏附、聚集形成微小癌栓,并可在一定条件下形成转移灶^[5]。CTC 半衰期为 1.0~2.4 h,可用于实时监测肿瘤转移,辅助判断 SCLC 患者的病情进展^[6]。本研究回顾性分析叶酸受体阳性 CTC(FR⁺-CTC)在 SCLC 诊断及疗效评估中的价值,旨在为临床决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入标准:(1)年龄 18~85 岁;(2)未经手术、放疗或其他抗肿瘤药物治疗;(3)经组织病理学确诊为 SCLC 或经病理学或影像学确诊为肺部良性疾病(肺炎、肺间质性纤维化、慢性阻塞性肺炎、肺结核等肺部非恶性肿瘤性疾病);(4)未合并其他肿瘤疾病、严重的心脑血管疾病及精神疾病。回顾性分析 2017 年 5 月至 2019 年 10 月中日友好医院收治的 73 例患者资料,其中 59 例 SCLC 患者,14 例肺部良性疾病患者。肺部良性疾病患者中位年龄 65 岁(46~85 岁);男性 8 例,女性 6 例;肺炎 5 例,肺良性结节 5 例,肺结核 2 例,慢性阻塞性肺疾病 1 例,特发性间质性肺纤维化 1 例。SCLC 患者中位年龄 66 岁(42~85 岁);男性 48 例,女性 11 例;有吸烟史 42 例,无吸烟史 17 例;

根据美国退伍军人协会(VALG)分期标准,局限期 SCLC 18 例,广泛期 SCLC 41 例;24 例根据美国国立综合癌症网络(NCCN)指南进行化疗^[7],在化疗前及化疗 2 个周期后进行影像学评估,采用实体瘤疗效评价标准(RECIST)评估疗效,部分缓解(PR)7 例,疾病稳定(SD)11 例,疾病进展(PD)6 例。本研究符合 2013 年修订的《赫尔辛基宣言》相关要求,患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 标本采集

取患者入院后空腹时肘前静脉血 3~5 ml,使用乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管(美国 BD Diagnostics 公司)抗凝,样本 4℃ 储存,24 h 内完成检测。

1.3 FR⁺-CTC 检测方法

应用 CTC 富集纯化系统去除样品中的红细胞和绝大多数白细胞并将样品中剩余的细胞包括 CTC 进行检测,使用特异性小分子探针对 CTC 表面高表达的叶酸受体(FR)进行标记和鉴别,然后使用特异性吸引物,结合 Taqman 探针,采用聚合酶链反应(PCR)技术对 CTC 结合的小分子探针进行定量检测,通过对比标准曲线评估样品中的 CTC 含量。引物序列为:反转录(RT)引物(一段寡核苷酸用来偶联肿瘤特异性叶酸配体),5'-CTCAACTGGTGTCTGGAGTCCGCAATTCAGTTGAGGGTTCTAA-3';正向引物,5'-TATGATTATGAGGCATGA-3';反向引物,5'-GGTGTCTGGAGTCG-3';TaqMan 探针,5'-FAM-CAGTTGAGGGTTC-MGB-3'^[8]。按 FR⁺-CTC 试剂盒(CytoploRare,上海格诺思博生物科技公司)说明书,3 ml 全血样本中加入红细胞裂解液(体积:体积=1:4),4℃ 裂解 15 min,去除红细胞;然后加入 150 μl 抗 CD45 磁珠和 50 μl 抗

CD14 磁珠, 4 ℃ 培养 30 min, 分别去除白细胞和巨噬细胞。富集的 CTC 加入 10 μl 含有肿瘤特异性叶酸配体-寡核苷酸偶合物的探针标记液, 室温培养 40 min。然后加入 1 ml 洗涤缓冲液, 4 ℃、500×g 离心 10 min, 重复 3 次, 去除未结合的探针。最后, 加入 120 μl 洗脱缓冲液, 4 ℃ 培养 2 min, 洗脱下已结合的探针, 离心收集, 加入 24 μl 中和缓冲液, 用于荧光定量 PCR 扩增分析。PCR 信号与数据的收集均通过采用 ABI 7300 实时荧光定量聚合酶链反应仪(美国 Life Technologies 公司)完成。反应条件为: 95 ℃ 变性 2 min, 40 ℃ 退火 30 s, 72 ℃ 延伸 30 s, 8 ℃ 冷却 5 min; 40 个循环, 95 ℃ 变性 10 s, 35 ℃ 退火 30 s, 72 ℃ 延伸 10 s^[9]。

1.4 FR⁺-CTC 阳性判定方法

按试剂盒标准选取 FR⁺-CTC ≥ 8.70 FU / 3 ml 为阳性标准。

1.5 肿瘤标志物检测方法

使用 Advia Centaur 型全自动化学发光免疫分析仪(德国拜尔公司)及配套试剂检测胃泌素释放肽前体(Pro-GRP)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1(Cyfra21-1)、癌胚抗原(CEA), 具体操作步骤按说明书进行。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析, 计量资料呈非正态分布, 用中位数(P_{25}, P_{75})表示, 组间两两比较采用 Mann-Whitney *U* 检验; 双变量间相关性分析采用 Spearman 相关分析法; 绘制受试者工作特征(ROC)曲线并计算约登指数, 评价诊断效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 FR⁺-CTC 水平比较

59 例 SCLC 患者 FR⁺-CTC 水平为 11.00 FU / 3 ml (7.10 FU / 3 ml, 14.50 FU / 3 ml), 阳性率为 66.10% (30 / 59)。14 例肺部良性疾病患者 FR⁺-CTC 水平为 6.75 FU / 3 ml (5.03 FU / 3 ml, 7.85 FU / 3 ml), 阳性率为 14.29% (2 / 14)。SCLC 患者的 FR⁺-CTC 水平高于肺部良性疾病患者, 差异具有统计学意义 ($U = 33.50, P < 0.01$)。

2.2 FR⁺-CTC 水平与 SCLC 患者临床特征的关系

FR⁺-CTC 水平在不同年龄、性别、吸烟史的 SCLC 患者中差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$); 广泛期 SCLC 患者 FR⁺-CTC 水平高于局限期 SCLC 患者, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$) (表 1)。

表 1 不同临床特征小细胞肺癌患者 FR⁺-CTC 水平比较 [FU / 3 ml, 中位数(P_{25}, P_{75})]

项目	例数	FR ⁺ -CTC	<i>U</i> 值	<i>P</i> 值
年龄 (岁)				
≥ 65	29	11.00(6.63, 13.61)	367.00	0.30
< 65	30	11.82(7.6, 15.85)		
性别			256.00	0.88
男	48	11.20(7.10, 15.48)		
女	11	9.80(6.70, 13.54)		
吸烟史			351.50	0.93
有	42	11.55(6.99, 15.73)		
无	17	11.00(8.02, 13.77)		
分期			166.00	<0.01
局限期	18	12.82(9.05, 15.75)		
广泛期	41	6.90(5.90, 10.10)		

注: FR⁺-CTC 为叶酸受体阳性循环肿瘤细胞

2.3 SCLC 患者 FR⁺-CTC 与 Pro-GRP、NSE、Cyfra21-1、CEA 的相关性分析

SCLC 患者 Pro-GRP、NSE、Cyfra21-1、CEA 水平分别为 470.20 pg / ml (49.54 pg / ml, 1 211.90 pg / ml)、21.00 ng / ml (12.00 ng / ml, 82.00 ng / ml)、3.74 ng / ml (2.59 ng / ml, 5.11 ng / ml)、3.50 ng / ml (2.20 ng / ml, 7.45 ng / ml), 肺部良性疾病患者分别为 43.64 pg / ml (39.39 pg / ml, 47.71 pg / ml)、12.00 ng / ml (12.00 ng / ml, 16.00 ng / ml)、2.92 ng / ml (1.91 ng / ml, 4.83 ng / ml)、2.86 ng / ml (1.14 ng / ml, 6.37 ng / ml)。Spearman 相关性分析结果显示, FR⁺-CTC 水平与 4 项肿瘤标志物 Pro-GRP、NSE、Cyfra21-1、CEA 均无相关性 (r 值分别为 -0.02、-0.16、-0.03、-0.08, 均 $P > 0.05$)。

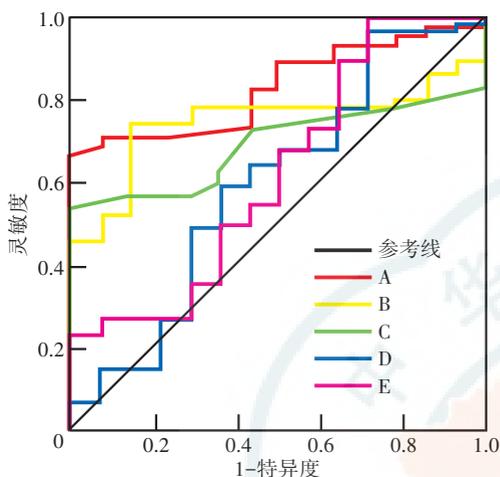
2.4 FR⁺-CTC 与 Pro-GRP、NSE、Cyfra21-1、CEA 对 SCLC 的诊断效能比较

绘制 ROC 曲线(图 1), 根据最大约登指数, 选择诊断 SCLC 的 FR⁺-CTC、Pro-GRP、NSE、Cyfra21-1、CEA 的截断值分别为 8.37 FU / 3 ml、52.96 pg / ml、17.00 ng / ml、1.92 ng / ml、1.23 ng / ml; FR⁺-CTC 的 ROC 曲线下面积、诊断灵敏度和特异度分别为 0.84、71.2%、92.9%, FR⁺-CTC 约登指数高于其他 4 项肿瘤标志物(表 2)。

2.5 不同疗效 SCLC 患者化疗前后 FR⁺-CTC 水平变化

24 例 SCLC 患者接受化疗, 7 例 PR 患者化疗后 FR⁺-CTC 水平与化疗前的差值为 -5.10 FU / 3 ml (-9.96 FU / 3 ml, 0.20 FU / 3 ml); 11 例 SD 患者化疗后 FR⁺-CTC 水平与化疗前差值为 1.90 FU / 3 ml (-0.50 FU / 3 ml, 3.30 FU / 3 ml); 6 例 PD 患者化

疗后 FR⁺-CTC 水平与化疗前差值为 7.83 FU / 3 ml (4.25 FU / 3 ml, 11.87 FU / 3 ml)。PD 患者 FR⁺-CTC 水平差值高于 PR 及 SD 患者, SD 患者 FR⁺-CTC 水平差值高于 PR 患者, 差异均有统计学意义 (*U* 值分别为 3.00、10.00、11.50, 均 *P* < 0.05)。



注: A 为叶酸受体阳性循环肿瘤细胞; B 为胃泌素释放肽前体; C 为神经元特异性烯醇化酶; D 为细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1; E 为癌胚抗原

图 1 叶酸受体阳性循环肿瘤细胞及 4 项肿瘤标志物诊断小细胞肺癌的受试者工作特征曲线

3 讨论

血行转移是恶性肿瘤常见的远处转移方式, 而全身性远处转移是导致患者死亡的重要因素之一。SCLC 患者发病隐匿, 复发率高, 易发生脑转移等远处转移, 预后不良。目前临床上用来判断 SCLC 分期的主要依据是影像学结果结合局部肿瘤浸润情况、淋巴结转移及远处转移情况。因此, 检测患者外周血中 FR⁺-CTC 可能对发现远处转移及进行肿瘤分期具有指导意义。

本研究结果表明, SCLC 患者外周血中 FR⁺-CTC 水平高于肺部良性疾病患者, 且 FR⁺-CTC 水平不受年龄、性别、吸烟史等因素的影响。在 SCLC 的诊断效能

上, FR⁺-CTC 的约登指数高于其他 4 项肿瘤标志物, 灵敏度 (71.20%) 及特异度 (92.90%) 均较好, 是有效的辅助诊断指标, FR⁺-CTC 的截断值为 8.37 FU / 3 ml, 提示在临床上诊断 SCLC 时选取的 FR⁺-CTC 值可能小于试剂盒阳性标准。由于 SCLC 患者外周血 CTC 结果与临床分期之间相关性较高, 因此可辅助影像学结果用于临床分期, 同时 FR⁺-CTC 也可弥补影像学检查的空窗期。与目前临床常用的肺癌相关肿瘤标志物进行相关性分析显示, FR⁺-CTC 水平与 Pro-GRP、NSE、CEA、Cyfra21-1 水平均无相关性, 因此临床应用 FR⁺-CTC 可作为一种独立的肿瘤标志物对 SCLC 进行诊断及疗效评估。化疗是 SCLC 患者的主要治疗手段, 本研究结果提示 CTC 在化疗前后的变化水平与 RECIST 评级相关, 化疗获益组 (PR、SD) 患者化疗后 FR⁺-CTC 下降水平高于 PD 患者。因此 FR⁺-CTC 可以早期诊断 SCLC、动态评估疾病分期、监测病情变化及辅助临床评估化疗疗效, 进而可以在临床上指导 SCLC 患者的个体化治疗。

Jin 等^[10]对 18 例早期肺腺癌患者进行研究, 其根据 CTC 检测进行诊断的灵敏度为 94%, 研究同时收入健康志愿者作为对照组, 结果显示健康志愿者均未检出 CTC, 提示 CTC 对早期肿瘤有较高的诊断价值。本研究结果与 Jin 等^[10]的结果大致相同。但关于 SCLC 与非小细胞肺癌 (NSCLC) CTC 表达差异性的研究较少, Chen 等^[11]关于 NSCLC 的研究中选取的截断值为 8.93 FU / 3 ml 时灵敏度为 74.4%, 特异度为 86.6%。Yu 等^[12]在对于 NSCLC 患者的研究中得出 CTC 对于 NSCLC 患者的灵敏度为 73.2%, 特异度为 84.1%, 其截断值为 8.64 FU / 3 ml, 本研究 SCLC 的截断值为 8.37 FU / 3 ml, 提示在临床上诊断 SCLC 时选取的 CTC 值可能小于 NSCLC 患者。Maly 等^[13]针对肺癌患者外周血 CTC 的研究结果显示, CTC 阳性率与血清肿瘤标志物升高的水平无关, 但与肺癌的临床分期有关, 其中 I 期肺癌的 CTC 阳性率为 67.2%, CTC 对肺癌的早期诊断更为灵敏。此结果与本研究结论相同。Shen 等^[14]研究了 FR⁺-CTC 对接受一线化疗 SCLC 患者

表 2 叶酸受体阳性循环肿瘤细胞及 4 项肿瘤标志物对小细胞肺癌的诊断效能比较

标志物	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数	受试者工作特征曲线下面积 (95% CI)
叶酸受体阳性循环肿瘤细胞	71.20	92.90	0.64	0.84(0.74 ~ 0.93)
胃泌素释放肽前体	74.60	85.70	0.60	0.75(0.64 ~ 0.87)
神经元特异性烯醇化酶	57.60	85.70	0.43	0.70(0.58 ~ 0.81)
细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1	96.60	28.60	0.25	0.60(0.42 ~ 0.78)
癌胚抗原	98.30	28.60	0.27	0.63(0.45 ~ 0.80)

的疗效评价意义,结果显示 CTC 水平是接受化疗 SCLC 患者疗效评估的有价值标志物,该研究纳入了 80 例患者,FR⁺-CTC 阳性率为 83.8%(67 / 80),在对化疗效果的评估中,PR 患者的 CTC 水平在 2 个周期化疗后显著下降,而 SD 患者变化不显著。本研究结果显示 PR 患者化疗后的 FR⁺-CTC 下降幅度大于 SD 及 PD 患者,与 Shen 等^[14]的研究结果相似。

综上所述,本研究显示 FR⁺-CTC 可用于 SCLC 的辅助诊断、分期及对化疗疗效的评估,但由于样本数偏少且为回顾性研究,在统计分析上可能存在误差,因此相关结论还有待大样本多中心前瞻性研究进行补充。本研究今后可进一步纳入 NSCLC 患者,对比不同病理类型肺癌患者 CTC 水平的差异性,或可进一步对比不同癌种患者 CTC 水平的差异。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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. DOI:10.3322/caac.21492.

[2] Chae YK, Pan A, Davis AA, et al. Recent advances and future strategies for immune - checkpoint inhibition in small - cell lung cancer[J]. Clin Lung Cancer, 2017, 18(2): 132-140. DOI:10.1016/j.clcc.2016.07.004.

[3] Santarpia M, Daffinù MG, Karachaliou N, et al. Targeted drugs in small-cell lung cancer[J]. Transl Lung Cancer Res, 2016, 5(1):51-70. DOI:10.3978/j.issn.2218-6751.2016.01.12.

[4] Waqar SN, Morgensztern D. Treatment advances in small cell lung cancer (SCLC) [J]. Pharmacol Ther, 2017, 180: 16 - 23. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.06.002.

[5] De Rubis G, Rajeev Krishnan S, Bebawy M. Liquid biopsies in cancer diagnosis, monitoring, and prognosis[J]. Trends Pharmacol

Sci, 2019, 40(3):172-186. DOI:10.1016/j.tips.2019. 01.006.

[6] Geeurickx E, Hendrix A. Targets, pitfalls and reference materials for liquid biopsy tests in cancer diagnostics [J]. Mol Aspects Med, 2020, 72: 100828. DOI: 10.1016/j.mam.2019.10.005.

[7] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guideline in oncology: small cell lung cancer. version 1 [EB/OL]. [2020 - 08 - 28]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf.

[8] Xiao F, Jiang M, Du D, et al. Orexin A regulates cardiovascular responses in stress - induced hypertensive rats [J]. Neuropharmacology, 2013, 67: 16-24. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2012.10.021.

[9] Jiang M, Wang Q, Karasawa T, et al. Sodium-glucose transporter-2 (SGLT2; SLC5A2) enhances cellular uptake of aminoglycosides [J]. PLoS One, 2014, 9(9) : e108941. DOI: 10.1371/journal.pone.0108941.

[10] Jin XR, Zhu LY, Qian K, et al. Circulating tumor cells in early stage lung adenocarcinoma: a case series report and literature review [J]. Oncotarget, 2017, 8 (14) : 23130 - 23141. DOI: 10.18632/oncotarget.15506.

[11] Chen X, Zhou F, Li X, et al. Folate receptor-positive circulating tumor cell detected by LT - PCR - based method as a diagnostic biomarker for non-small-cell lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(8):1163-1171. DOI:10.1097/JTO.0000000000000606.

[12] Yu Y, Chen Z, Dong J, et al. Folate receptor-positive circulating tumor cells as a novel diagnostic biomarker in non-small cell lung cancer [J]. Transl Oncol, 2013, 6(6) : 697-702. DOI: 10.1593/tlo.13535.

[13] Maly V, Maly O, Kolostova K, et al. Circulating tumor cells in diagnosis and treatment of lung cancer [J]. In Vivo, 2019, 33(4) : 1027-1037. DOI:10.21873/invivo.11571.

[14] Shen J, Zhao J, Jiang T, et al. Predictive and prognostic value of folate receptor - positive circulating tumor cells in small cell lung cancer patients treated with first-line chemotherapy [J]. Oncotarget, 2017, 8(30):49044-49052. DOI:10.18632/oncotarget.17039.

(收稿日期:2020-08-28)

(本文编辑:郎华 校对:张俊伟)

中华医学会《肿瘤研究与临床》第六届编辑委员会通讯编委名单

(以下按姓氏汉语拼音排序)

- | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 高 敏 | 郭其森 | 李 健 | 刘海义 | 马 飞 | 赛 克 | 汤小东 | 王 涛 |
| 王 颖 | 吴文新 | 杨文慧 | 杨喜花 | 杨 毅 | 余文昌 | 张宏艳 | 赵东兵 |
| 郑 闪 | 郑亚琴 | 钟 崇 | | | | | |