

探讨叶酸受体阳性循环肿瘤细胞在肺癌患者早期诊断与预后评估中的作用

谭锦莉 林勇平 徐韞健

【摘要】 目的 探讨叶酸受体阳性循环肿瘤细胞 (FR+CTC) 在肺癌患者早期诊断与预后评估中的作用。方法 分析 2020 年 3 月至 2020 年 10 月广州医科大学附属第一医院胸外科、呼吸科住院和门诊患者的 FR+CTC (CytoploRare®) 检测结果对于不同疾病类型的灵敏度, 以及和肺癌患者结节大小、病理分期和病理类型的关系。结果 FR+CTC 水平与性别、年龄无关。良性疾病患者中, FR+CTC 的灵敏度为 73.9%。初诊患者中, FR+CTC 的灵敏度为 76.0%。FR+CTC 阳性灵敏度对于肺癌早期诊断的临床符合率是 75.8%, 术后和治疗后患者 FR+CTC 水平相比初诊患者下降; FR+CTC 水平整体和分期有一定的相关性, I 期患者中 FR+CTC 的灵敏度为 71.5%, 适用于肺癌的早期发现。浸润癌与原位癌/微浸润的 FR+CTC 差异具有统计学意义 ($P=0.0371$); FR+CTC 水平与肺结节/肿块大小没有明确的相关性。结论 FR+CTC 在肺癌患者早期诊断中起重要作用, 其与肺癌肿瘤分期、浸润性有相关性, 是较好的预后评估指标。

【关键词】 叶酸; 肿瘤细胞; 肺肿瘤; 早期诊断; 预后

The role of folic acid receptor circulating tumor cells in early diagnosis and prognosis of lung cancer patients Tan Jinli, Lin Yongping, Xu Yunjian. Department of Medical Laboratory, The first affiliated hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou Guangdong 510120, China
Corresponding author: Xu Yunjian, Email: vinkent@126.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the role of folic acid receptor circulating tumor cells in early diagnosis and prognosis of lung cancer patients. **Methods** Folic acid receptor levels in inpatients and outpatients of thoracic surgery/respiratory department of our hospital from March to October 2020 were analyzed, and the relationship between the size of nodules, pathological stages and pathological types was analyzed. **Results** Among patients with benign diseases, the sensitivity of FR+CTC was 73.9%; among newly diagnosed patients, the detection rate of FR+CTC was 76.0%, and the overall clinical compliance rate was 75.8%. There was a correlation between postoperation/overall and staging of FR+CTC level. The CTC level of stage IV patients was significantly higher than that of stage I / II / III patients ($P=0.0371$). There were statistically significant differences in FR+CTC between infiltrating carcinoma and in situ carcinoma/microinfiltrating carcinoma. There was no clear correlation between FR+CTC level and pulmonary nodule/mass size. **Conclusions** FR level plays an important role in the early diagnosis of lung cancer patients, which is correlated with tumor stage and invasion, and is a good prognostic indicator.

【Key words】 Folic acid; Neoplastic Cells; Lung neoplasms; Early Diagnosis; Prognosis

叶酸 (folic acid) 是人体机体细胞生长和繁殖所必须的物质, 由于人体自身不能合成, 需要从外界摄取。其途径是叶酸通过与细胞表面叶酸受体 (folate receptor, FR) 结合后被内吞进入细胞。FR

是一种跨膜单链糖蛋白, 在与叶酸高亲和力结合后将其转运至细胞内^[1]。肿瘤细胞在增殖过程中需要摄取大量叶酸用于 DNA 的合成^[2], 因此 FR 在人体大部分的肿瘤细胞中都有特异性的高表达, 如肺癌、子宫内膜癌、泌尿系统癌等^[2,3], 而正常的组织细胞及除被激活的单核细胞亚群以外的正常血细胞中仅表达几乎检测不到的 FR。单个循环肿瘤细胞 (circulating tumor cell, CTC) 可以结合足够的叶酸复合物, 使这些细胞在体内通过病人的外周血

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-5820.2022.02.006

作者单位: 510120 广东广州, 广州医科大学附属第一医院检验科

通信作者: 徐韞健, Email: vinkent@126.com

管能够被检测到^[4]。研究发现通过向活体注射一种肿瘤特异性的荧光配体识别FR,对表层血管进行多光子荧光成像来计数流动的CTC,该方法能检测到CTC的存在^[5]。因此FR靶向的肿瘤诊断策略具有可行性和应用前景^[6,7]。

为评估叶酸受体阳性循环肿瘤细胞(FR+CTC)在肺癌患者早期诊断的作用,以及探讨其在肺癌术后及放疗后预后评估中的可行性,本研究分析了605例接受FR+CTC检测的患者情况,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集2020年3-10月在广州医科大学附属第一医院胸外科、呼吸科住院和门诊有明确病理诊断的肺部疾病患者,纳入标准:(1)年龄18~80岁;(2)有明确的病理诊断;(3)接受FR+CTC检测。排除标准:(1)长期服用叶酸且在抽血前停药少于3d;(2)患者信息不完整。

1.2 主要试剂和仪器

CytoploRare® FR+CTC检测试剂盒(免疫磁珠负向筛选+靶向荧光定量PCR法)购自上海格诺思博;ABI 7500荧光定量PCR仪购自美国赛默飞。

1.3 方法

1.3.1 标本收集与保存 用加有EDTA抗凝剂的6 ml真空采血管抽取病人静脉血4 ml,上下颠倒7~8次。样本一经采集,则应尽快送至检测实验室。如若不能马上送检样本,则4~10℃暂存,并在24 h之内进行检测。

1.3.2 FR+CTC的分离、活化、标记 取临床标本全血3 ml置于15 ml离心管中,加入12 ml细胞裂解液裂解,加入白细胞去除磁珠以去除白细胞。加入100 μl细胞活化液,冰上孵育1 min以活化细胞。加入390 μl反应缓冲液重悬细胞;然后加入100 μl封闭缓冲液至细胞样品的离心管中,室温孵育20 min;加入10 μl探针标记液,室温孵育40 min;加入900 μl细胞洗涤液终止反应;离心收集细胞。

1.3.3 样品的PCR检测 每份反应体系配制如下:PCR反应液12.5 μl,引物工作液1 μl,PCR去离子水9 μl,总体积22.5 μl,加入2.5 μl的样品或校准品。按以下程序进行PCR扩增:95℃ 2 min,40℃ 30 s,60℃ 1 min,8℃ 5 min,95℃ 1 min;

95℃ 10 s,35℃ 30 s,72℃ 5 s,40个循环。35℃退火时检测荧光信号,检测荧光选择FAM,并用ROX进行校正。

1.3.4 检验结果计算 计算各校准品Ct值均值;将校准品标示值的对数值作横坐标,校准品检出的Ct值均值作纵坐标,进行线性回归分析,得出校准品定量曲线;通过校准品定量曲线计算出样品每个复孔的检测值;计算3 ml检测样品与质控品的均值。根据已发表研究,将参考值设为8.7 FU/3 ml^[8-10]。

1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0统计学软件进行分析,非正态分布型连续性变量用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较使用非参数Wilcoxon独立秩和检验。各分析因素组间FR+CTC值比较用2×2四格表或3×2行列表的 χ^2 检验,分类变量用[例(%)]表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床资料与检测结果

最终纳入605例患者,其中错构瘤、肉芽肿、囊肿、纤维组织增生等肺部良性疾病患者46例,肺部恶性肿瘤患者559例(初诊肺癌患者350例,肺癌术后患者124例和肺癌放疗后患者85例)。从病理亚型看,腺癌约占4/5;从浸润程度看,浸润性癌约占3/5;在临床分期上,I期患者约占2/3。见表1。

2.2 结节/肿块位置及性质

在605例患者中,539例患者有明确的结节或肿块位置信息,29.5%(159/539)位于右上肺,6.5%(35/539)位于右中肺,20.2%(109/539)位于右下肺;23.9%(129/539)位于左上肺,14.7%(79/539)位于左下肺;5.2%为多发结节(28/539)。

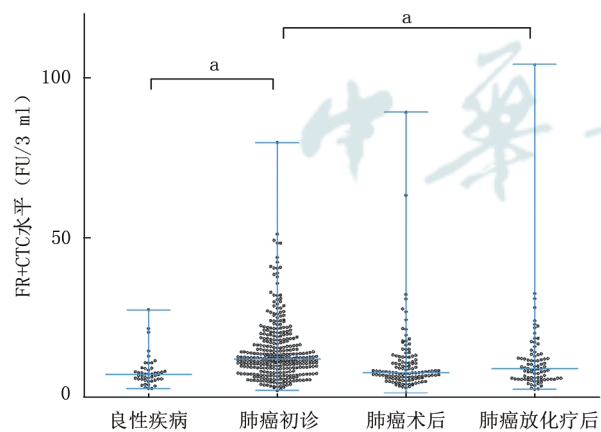
2.3 整体性能评估

良性疾病患者中,FR+CTC的灵敏度为73.9%(34/46),初诊肺癌患者中,FR+CTC的灵敏度为76.0%(266/350)。FR+CTC灵敏度对于肺癌早期诊断的临床符合率是75.8%(300/396)。

经治患者FR+CTC水平相比初诊患者下降,其中肺癌术后与初诊患者相比差异无统计学意义($P=0.1878$),肺癌放疗后患者与初诊患者相比差异有统计学意义($P=0.0022$)。见图1。

表1 患者基本资料

项目	肺部良性疾病 (n=46)	初诊肺癌 (n=350)	肺癌术后 (n=124)	肺癌放化疗后 (n=85)
年龄 [岁, M (Q ₁ , Q ₃)]	54 (44, 68)	60 (52, 71)	57 (47, 73)	59 (51, 70)
性别 (例, 男/女)	27/19	175/175	64/60	43/42
结节大小 [cm, M (Q ₁ , Q ₃)]		1.5 (0.9, 3.2)	1.8 (1.2, 3.5)	2.4 (1.1, 2.8)
FR+CTC值 [M (Q ₁ , Q ₃)]	7.2 (6.1, 8.1)	12.1 (8.9, 19.9)	7.9 (6.5, 9.0)	8.9 (6.8, 9.6)
病理亚型 [例 (%)]				
腺癌		268 (76.6)	111 (89.5)	67 (78.8)
鳞癌		25 (7.1)	7 (5.6)	3 (3.5)
大细胞肺癌		2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
其他非小细胞肺癌		4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
小细胞肺癌		9 (2.6)	0 (0.0)	12 (14.1)
未知		42 (12.0)	6 (4.8)	3 (3.5)
病理组织学 [例 (%)]				
原位癌		8 (2.3)	2 (1.6)	2 (2.4)
微浸润		55 (15.7)	17 (13.7)	5 (5.9)
浸润		180 (51.4)	88 (71.0)	52 (61.2)
未知		107 (30.6)	17 (13.7)	26 (30.6)
临床分期 [例 (%)]				
I		235 (67.1)	87 (70.2)	52 (61.2)
II		14 (4.0)	12 (9.7)	4 (4.7)
III		18 (5.1)	9 (7.3)	8 (9.4)
IV		8 (2.3)	10 (8.1)	11 (12.9)
未知		75 (21.4)	6 (4.8)	10 (11.8)



注: ^aP<0.05

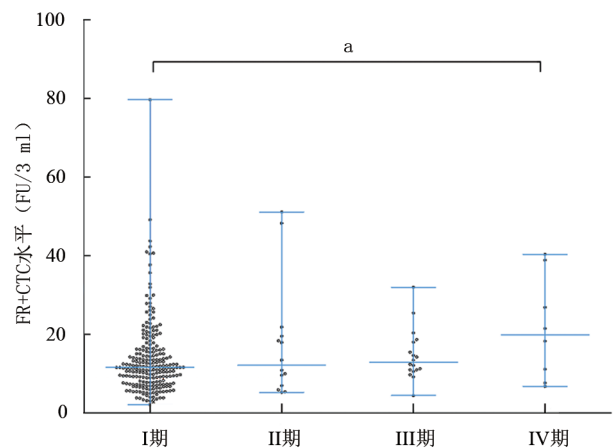
图1 不同组别患者的FR+CTC水平分布情况

2.4 FR+CTC与肿瘤分期相关性分析

肺癌初诊患者中, 275例有明确的病理分期, FR+CTC水平整体和分期有一定的相关性, I、II、III、IV期患者FR+CTC水平分别为11.6 FU/3 ml,

12.20 FU/3 ml, 12.95 FU/3 ml 和为19.90 FU/3 ml, IV期显著高于I、II、III期 (P=0.0278)。

I期患者中FR+CTC的检出率为71.5% (168/235), 适用于肺癌的早期发现。见图2。

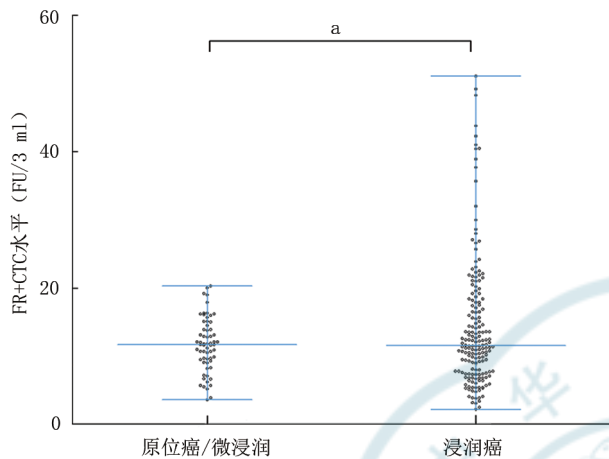


注: ^aP<0.05

图2 肺癌不同分期的FR+CTC水平分布

2.5 FR+CTC水平与肿瘤浸润性的相关性分析

初诊患者中原位癌有 8 例、微浸润有 55 例，浸润癌有 180 例，浸润癌与原位癌/微浸润的 FR+CTC 水平差异具有统计学意义 ($P=0.0371$)。见图 3。



注: ^a $P<0.05$

图3 浸润癌与原位癌/微浸润的FR+CTC的水平分布

2.6 结节/肿块大小与FR+CTC水平相关性

初诊患者中 247 例患者有肿物大小，FR+CTC 水平与肺结节/肿块大小差异无统计学意义 ($P=0.5609$)。见图 4。

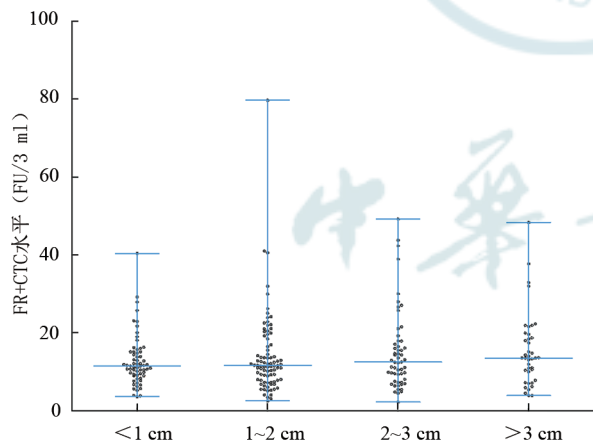
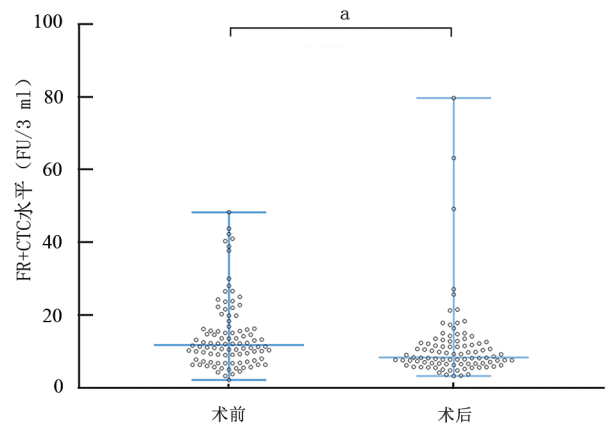


图4 肺癌患者肺结节/肿块大小与FR+CTC水平分布

2.7 患者术前术后FR+CTC水平分析

术前术后配对组有 90 例，配对组结果：术前 FR+CTC 中位值为 12.2 (8.8, 17.3) FU/3 ml，高于术后 FR+CTC 中位值 8.6 (6.7, 12.5) FU/3 ml，两组 FR+CTC 水平差异有统计学意义， $P=0.0005$ 。见图 5。

90 例术前术后配对数据中，术后下降的有 59 例



注: ^a $P<0.05$

图5 肺癌患者术前术后FR+CTC水平

(65.6%)，术后上升的有 31 例 (34.4%)，其中下降 50% 以上的共 20 例 (22.2%)，下降 50% 以下的共 39 例 (43.3%)，上升 50% 以内的共 20 例 (22.2%)，上升 50% 以上的共 11 例 (12.2%)。

3 讨论

肺癌是我国及全球第一大癌种^[11]，我国每年新发肺癌人数约 80 万人^[12]。肺癌的早期表现通常为 CT 影像学下呈现的肺小结节，但是肺小结节中 90%~95% 为良性结节。由于早期病灶小，CT 检查不易发现，即使发现后也往往无法定性，直接导致延误最佳治疗时机。此外，其它筛查手段如自身免疫抗体、肿瘤标志物等在灵敏度及特异性上均存在明显不足^[13-16]，因而无痛无创、准确率高的 CTC 检测于肺癌的早期筛查具有重大的临床意义。基于 FR 标靶的 FR+CTC 检测对于肺癌的早期筛查和诊断具有极高的灵敏度和特异性^[17]，并且在临床上已获得了广泛的使用。大量研究证实，FR+CTC 对肺癌检测灵敏度为 80.2%，特异性为 88.0%，其中在早期肺癌检测中灵敏度高出临床上其它常规肿瘤标志物 3~5 倍以上^[8,18-21]，提示 FR+CTC 可准确检测早期肺癌。本研究中，良性疾病患者中，FR+CTC 的灵敏度为 73.9%，不排除白细胞计数增多或近期摄入叶酸而 FR 水平升高导致假阳性结果；初诊 350 例患者中，通过术后的病理诊断结果分析，FR+CTC 的灵敏度为 76.0%，略低于已发表研究报道的 82.5%^[22]。I 期患者中 FR+CTC 的灵敏度为 71.5%，略高于已发表研究报道的 68.6%^[23]，适用于肺癌的早期发现。

无论是手术切除还是药物治疗，FR+CTC 的水平均可反映出肿瘤的生长活跃状态，与患者的预后

密切相关^[24]。临床数据显示：CTC 检测结合肿瘤最大径可在术前对于 ≤ 2 cm 的亚结节浸润性进行有效评估^[25]，同样本研究也发现浸润癌与原位癌/微浸润的FR+CTC 差异具有统计学意义，通过FR+CTC 水平可协助预测肿瘤的浸润程度；而且FR+CTC 水平整体和分期有一定的相关性，IV 期患者的CTC 水平明显高于 I、II、III 期患者，由于项目进展过程该院胸外科和呼吸科患者都是偏向于中早期，该结论仍然需要大数据来进一步验证。术后大部分早中期肺癌患者在 2 周后 CTC 水平出现较明显下降，而少数 CTC 水平出现明显上升的患者，复发的几率高，可能存在未被发现的隐匿病灶^[26]。本研究中术后下降的占 65.6%，术后上升为 34.4%，究其原因有两个。首先，术前术后配对里面有一部分患者是术后马上抽血检测的，由于肿瘤释放 CTC 不一定为平均分布，且抽取检测的血液也无法代表患者整体循环中 CTC 的数量。通常而言，释放入血的 CTC 可存活 24 h。术后 CTC 数值建议在手术后至少 1 个月时检测，术后 1~2 周之内可能由于大量肺上皮细胞释放入血干扰检测结果。其次，对于术前便检出 CTC 升高的患者，90% 以上术后 CTC 恢复至正常值，提示手术清除原发病灶的效率极佳，并且无肉眼不可见的肿瘤病灶存在。对于术后仍升高的患者，可能术前便存在肉眼不可见的肿瘤细胞（CTC 弥补胸部 CT 无法发现肉眼不可见病灶的劣势）持续释放入血，手术去除原发灶后，可能需要接受辅助化疗帮助清除此部分病灶^[9, 10, 27-29]。

FR+CTC 试剂盒获批 3 类证前需要做临床验证实验，上海格诺公司 FR+CTC 检测试剂盒在上海市胸科医院、上海市肺科医院、中国医学科学院肿瘤医院进行临床验证的，总共入组了 1210 例受试者，受试者均在术前或治疗前进行 FR 细胞检测，部分患者术后或治疗后进行第二次检测。根据术后病理结果可将受试者分为肺癌组、良性疾病组、健康人组及其他肿瘤患者组，通过术前 FR+CTC 检测值与术后病理结果进行分析，当 cut off 值为 8.7 FU/3 ml 的时候，ROC 曲线下面积最大，此时试剂盒灵敏度可达 80%，特异性 88%^[8, 18, 21]。同样的，临床验证也进行了动态实验，通过对患者治疗前后进行 FR+CTC 检测，结合临床信息，最终发现该产品用于体外定量检测人全血中 FR+CTC。本产品可在 CT 检查出现肺结节且不确定是否为肺部肿瘤时，采用该检测或联合其他肿瘤标志物作为 CT 检查的一种补充手段，辅助诊疗专家进行判定^[30, 31]。

因此，用于临床疑似肺癌患者的辅助诊断时，

检测结果阳性不作为肺癌的确诊证据，检测结果阴性也不能排除患者肺癌的可能性。该产品不用于肺癌早期诊断，不适用于普通人群的肿瘤筛查，不得作为确诊或排除肿瘤的唯一依据。

参 考 文 献

- 1 Chen C, Ke J, Zhou XE, et al. Structural basis for molecular recognition of folic acid by folate receptors[J]. *Nature*, 2013, 500 (7463): 486-489.
- 2 Scaranti M, Cojocaru E, Banerjee S, et al. Exploiting the folate receptor alpha in oncology[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(6): 349-359.
- 3 Parker N, Turk MJ, Westrick E, et al. Folate receptor expression in carcinomas and normal tissues determined by a quantitative radioligand binding assay[J]. *Anal Biochem*, 2005, 338(2): 284-293.
- 4 Danila DC, Heller G, Gignac GA, et al. Circulating tumor cell number and prognosis in progressive castration-resistant prostate cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(23): 7053-7058.
- 5 He W, Wang H, Hartmann LC, et al. In vivo quantitation of rare circulating tumor cells by multiphoton intravital flow cytometry[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(28): 11760-11765.
- 6 Yoon SO, Kim YT, Jung KC, et al. TTF-1 mRNA-positive circulating tumor cells in the peripheral blood predict poor prognosis in surgically resected non-small cell lung cancer patients[J]. *Lung Cancer*, 2011, 71(2): 209-216.
- 7 Hou JM, Krebs MG, Lancashire L, et al. Clinical significance and molecular characteristics of circulating tumor cells and circulating tumor microemboli in patients with small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(5): 525-532.
- 8 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.
- 9 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.
- 10 Chen X, Zhou C, Li X, et al. 156P: Correlation of baseline value of folate receptor-positive circulating tumor cells and efficacy of pemetrexed and dynamic monitoring study in NSCLC patients receiving first-line platinum-based chemotherapy[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(4): S125-S126.
- 11 冯骁, 仓顺东. 中国肺癌筛查标准(T/CPMA 013-2020)解读[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2021, 35(3): 217-219.
- 12 Gao S, Li N, Wang S, et al. Lung cancer in People's Republic of China[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(10): 1567-1576.
- 13 刘洋. 肿瘤标志物检验在肺癌诊断中的临床价值分析[J]. *当代医学*, 2021, 27(36): 97-98.
- 14 何华, 胡诚, 钟田雨, 等. CEA, NSE, CYFRA21-1, ProGRP 联合检测在肺癌诊断中的临床价值[J]. *实验与检验医学*, 2019, 37(3): 435-437.
- 15 周景鑫, 王雪霏. NSE、SCC、CYFRA21-1、CA125 联合检测诊断肺癌的临床价值[J]. *中国民康医学*, 2018, 30(11): 56-58.
- 16 Schillaci O, Calabria FF. Comments on characterization of solitary pulmonary nodules with 18F-FDG PET/CT relative activity distribution analysis[J]. *J Thorac Dis*, 2015, 7(10): 1708-1712.

- 17 Lou J, Ben S, Yang G, et al. Quantification of rare circulating tumor cells in non-small cell lung cancer by ligand-targeted PCR[J]. PLoS One, 2013, 8(12): e80458.
- 18 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.
- 19 Wan JW, Gao MZ, Hu RJ, et al. A preliminary study on the relationship between circulating tumor cells count and clinical features in patients with non-small cell lung cancer[J]. Ann Transl Med, 2015, 3(22): 352.
- 20 Zito Marino F, Ronchi A, Accardo M, et al. Detection of folate receptor-positive circulating tumor cells by ligand-targeted polymerase chain reaction in non-small cell lung cancer patients[J]. J Thorac Dis, 2016, 8(7): 1437-1439.
- 21 Ding C, Zhou X, Xu C, et al. Circulating tumor cell levels and carcinoembryonic antigen: An improved diagnostic method for lung adenocarcinoma[J]. Thorac Cancer, 2018, 9(11): 1413-1420.
- 22 Lian H, Ding Z, Yuan D, et al. Diagnostic value of folate receptor-positive circulating tumor cell in lung cancer: A Pilot Study[J]. Chin J Lung Cancer, 2016, 19(12): 813-820.
- 23 郭巧梅, 乔理华, 王琳, 等. 循环肿瘤细胞检测对非小细胞肺癌的诊断价值[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(8): 589-594.
- 24 Krebs MG, Sloane R, Priest L, et al. Evaluation and prognostic significance of circulating tumor cells in patients with non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(12): 1556-1563.
- 25 Zhou Q, Geng Q, Wang L, et al. Value of folate receptor-positive circulating tumour cells in the clinical management of indeterminate lung nodules: A non-invasive biomarker for predicting malignancy and tumour invasiveness[J]. EBioMedicine, 2019, 41: 236-243.
- 26 Wang L, Wu C, Qiao L, et al. Clinical significance of folate receptor-positive circulating tumor cells detected by Ligand-targeted polymerase chain reaction in lung cancer[J]. J Cancer, 2017, 8(1): 104-110.
- 27 Wei S, Guo C, He J, et al. Effect of Vein-First vs Artery-First surgical technique on circulating tumor cells and survival in patients with non-small cell lung cancer: A randomized clinical trial and registry-based propensity score matching analysis[J]. JAMA Surg, 2019, 154(7): e190972.
- 28 Su CX, Li X, Ren S, et al. Circulating tumor cells and evaluation of targeted therapy effect in EGFR mutation/ALK translocation metastatic non-small cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2015, 33: e19084-e19084.
- 29 Jiang T, Zhao J, Zhao C, et al. Dynamic monitoring and predictive value of circulating tumor cells in EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer patients treated with first-line EGFR tyrosine kinase inhibitors[J]. Clin Lung Cancer, 2019, 20(2): 124-133.
- 30 Xue Y, Cong W, Xie S, et al. Folate-receptor-positive circulating tumor cells as an efficacious biomarker for the diagnosis of small pulmonary nodules[J]. J Cancer Res Ther, 2018, 14(7): 1620-1626.
- 31 Li N, Zhong D, Chen H, et al. The utility of folate receptor-positive circulating tumor cell in cancer diagnosis in the elderly population[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 4097-4107.

(收稿日期: 2021-01-27)

(本文编辑: 吴冰 李雨佳)

谭锦莉, 林勇平, 徐韞健. 探讨叶酸受体阳性循环肿瘤细胞在肺癌患者早期诊断与预后评估中的作用[J/OL]. 中华临床实验室管理电子杂志, 2022, 10(2): 101-106.

(上接第 79 页)

- 13 朱美霖, 朱彦姝, 刘建平, 等. “互联网+”背景下高校实验室安全准入制度的建议[J]. 广东化工, 2021, 48(1): 247-251.
- 14 刘焱, 温韬. 互联网模式下高校医学实验室安全管理现状分析及对策[J]. 医学教育管理, 2020, 6(6): 605-608.
- 15 陈行. 高校实验安全教育现状、问题与对策[J]. 品牌与标准化, 2021, 1(33): 100-103.
- 16 姜艳, 李松波, 苏莉莉, 等. 医学类研究生实验室安全管理工作现状与思考[J]. 广东化工, 2021, 48(2): 222-223.
- 17 石飞, 李洪涛, 王建英, 等. 高校创新实验室管理模式与实践人才培养体系研究[J]. 实验技术与管理, 2019, 36(9): 259-262.
- 18 许燕, 张景华, 宋国英, 等. 高校医学实验室安全教育培训工作的调查研究[J]. 基础医学教育, 2021, 23(2): 112-114.
- 19 荣浪, 韩红柳. “双一流”高校建设背景下医药类高校的科研实验室建设与管理改革探索[J]. 卫生职业教育, 2020, 38(24): 1-3.
- 20 虞俊超, 宁信, 王满意, 等. 高校实验室安全教育培训的实践与保障策略研究[J]. 实验技术与管理, 2020, 37(12): 295-298.
- 21 虞俊超, 王满意, 张锐, 等. 基于二维码的高校实验室危险化学品安全管理[J]. 实验室研究与探索, 2021, 40(2): 307-310.
- 22 何浏, 陈艳, 高维银. 信息化管理系统助力实验室安全检查[J]. 广州化工, 2021, 49(1): 137-139.
- 23 占帆, 孙毅, 赵振民, 等. 平安校园中的实验室安全管理系统设计与实现[J]. 电子技术与软件工程, 2021, 4(2): 47-49.
- 24 王杰, 王士国, 任佳, 等. 新形势下高校实验室安全管理体系建设探索与实践[J]. 实验技术与管理, 2019, 36(7): 235-238.
- 25 倪红军, 李霞, 周巧扣, 等. 基于微信小程序的高校实验室安全教育平台构建[J]. 实验室研究与探索, 2020, 39(12): 280-284.
- 26 王芳, 史高锋. 浅谈高校医学科研实验室生物安全管理[J]. 卫生职业教育, 2019, 10(37): 124-125.
- 27 刘宝勇, 吴卫, 戴亮, 等. 基于“三一七”管理模式提升实验室安全管理水平[J]. 实验室研究与探索, 2021, 40(2): 299-302.
- 28 姜咏崑, 潘超. 5S管理法在临床实验室管理中的应用与体会[J]. 内蒙古中医药, 2013, 32(34): 97-98.
- 29 阳富强, 毛亚军, 陶菁. QHSE管理体系在高校实验室安全管理中的应用[J]. 实验技术与管理, 2021, 38(2): 273-276, 292.
- 30 徐蕾, 邹斌, 杨大磊. PDCA在实验室安全管理中应用[J]. 实验室研究与探索, 2019, 38(11): 297-300.

(收稿日期: 2022-02-14)

(本文编辑: 吴冰 李雨佳)

陈法江, 郑楚萍, 袁文常. 基于精细化管理模式下对医学实验室安全管理的探究[J/OL]. 中华临床实验室管理电子杂志, 2022, 10(2): 76-79, 106.