

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2026.08.001

· 专家论坛 ·

从计数到分型：纳米多肽 CTC 检测技术赋能肿瘤精准生物治疗

马天一^{1,2}, 胡志远^{1,2,3,4} (1. 福建医科大学基础医学院, 福建省脑衰老与神经退行性疾病重点实验室, 福建 福州 350108; 2. 中国科学院纳米生物效应与安全性重点实验室, 中国科学院纳米科学卓越创新中心, 国家纳米科学中心, 北京 100190; 3. 中国科学院大学中丹学院纳米科学与技术学院, 北京 100049; 4. 北京中科纳泰生物科技有限公司, 北京 102400)



胡志远 研究员、博士生导师, 国家纳米科学中心二级研究员, 中国科学院大学纳米学院教授。美国约翰霍普金斯大学医学院生物化学博士, 曾在美国系统生物学研究所从事博士后及研究科学家工作, 曾任美国食品药品监督管理局(FDA)体外诊断医疗器械审评专家。现主要从事纳米转化医学及系统精准医疗研究, 重点开展循环肿瘤细胞(CTC)纳米检测、单细胞表型组分析及慢性病预防研究。带领团队研发高灵敏“肿瘤捕手”(TUMORFISHER®)循环肿瘤细胞检测技术, 推动多肽纳米材料在 CTC 富集、肿瘤早期发现、复发转移风险评估及精准用药中的临床转化应用。主持多项科技部、国家自然科学基金委、中国科学院及北京市科研项目。任中国抗癌协会 CTC 技术专家委员会主任委员、中国 CTC 产业联盟理事长等。已在 *Nat Nanotechnol*、*Adv Mater*、*Proc Natl Acad Sci USA* (PNAS)、*Clin Cancer Res* (CCR) 等国际期刊发表论文 100 余篇, 申请国内外发明专利 30 余项, 多项科研成果已实现产品转化和指南应用。

[摘要] 循环肿瘤细胞(CTC)作为肿瘤转移的“种子细胞”, 其数量、分子表型及功能状态与肿瘤进展、治疗反应和预后密切相关, 是液体活检领域的重要研究对象。随着肿瘤精准治疗的发展, CTC 检测已由单纯计数逐步转向分子分型和治疗决策支持。近年来, 基于纳米多肽的新型 CTC 富集与分型平台逐渐兴起, 依托多肽纳米磁珠介导的高效富集和多维度分子解析技术, 可提升稀有 CTC 捕获能力, 并为治疗相关靶点检测、疗效监测和耐药预警提供细胞学基础。中国国家纳米科学中心自主研发的纳米多肽 CTC 检测技术构建了兼具灵敏度、特异性和临床可及性的检测体系, 推动 CTC 检测由“数量评估”迈向以分子分型和治疗决策支持为核心的 2.0 时代。本文重点阐述纳米多肽 CTC 检测平台的核心原理、关键技术突破及其在肿瘤精准生物治疗中的临床转化价值, 并探讨其在标准化、成本控制、证据等级及伴随诊断转化方面面临的挑战, 以期优化肿瘤精准生物治疗策略提供参考。

[关键词] 循环肿瘤细胞; 液体活检; 纳米多肽; 分子分型; 肿瘤精准生物治疗

[中图分类号] R730.43; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2026)08-0811-11

From enumeration to molecular subtyping: nanopptide-based circulating tumor cell (CTC) detection for precision cancer biotherapy

Ma Tianyi^{1,2}, Hu Zhiyuan^{1,2,3,4} (1. Fujian Provincial Key Laboratory of Brain Aging and Neurodegenerative Diseases, School of Basic Medical Sciences, Fujian Medical University, Fuzhou 350108, Fujian, China; 2. CAS Key Laboratory for Biomedical Effects of Nanomaterials and Nanosafety, CAS Center for Excellence in Nanoscience, National Center for Nanoscience and Technology, Beijing 100190, China; 3. School of Nanoscience and Technology, Sino-Danish College, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China; 4. Beijing Zhongke Nantai Biotechnology Co., Ltd., Beijing 102400, China)

[Abstract] Circulating tumor cells (CTCs), regarded as the “seed cells” of tumor metastasis, are closely associated with tumor progression, therapeutic response, and patient prognosis through changes in their abundance, molecular phenotypes, and functional states. With the development of precision oncology, CTC detection has gradually evolved from simple enumeration toward molecular subtyping and therapeutic decision support. In recent years, nanopptide-based CTC enrichment and subtyping platforms have emerged as promising liquid biopsy technologies. By integrating peptide-functionalized magnetic nanobead-mediated enrichment with multidimensional molecular profiling, these platforms can improve the capture of rare CTCs and provide a cellular basis for therapeutic

[基金项目] 国家重点研发计划(2023YFC2507000); 国家自然科学基金(32471456)

[作者简介] 马天一(2001—), 男, 硕士生

[通信作者] 胡志远(扫码获取作者通信方式)



target detection, treatment monitoring, and early warning of drug resistance. The nanopeptide-based CTC detection technology developed by the National Center for Nanoscience and Technology, China (NCNST) has established a clinically accessible detection system with high sensitivity and specificity, promoting the transition of CTC detection from “quantitative assessment” to a 2.0 era centered on molecular subtyping and treatment decision support. This review focuses on the core principles, key technological breakthroughs, and clinical translational value of nanopeptide-based CTC detection platforms in precision cancer biotherapy, and discusses the challenges related to standardization, cost control, level of clinical evidence, and translation into companion diagnostics, to provide a reference for optimizing precision biotherapeutic strategies in oncology.

[Key words] circulating tumor cell (CTC); liquid biopsy; nanopeptide; molecular subtyping; precision cancer biotherapy

[Chin J Cancer Biother, 2026, 33(8): 811-821. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2026.08.001]

循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)是从实体瘤原发灶或转移灶脱落并进入外周血循环的肿瘤细胞群体。作为肿瘤远处转移的“种子细胞”,CTC在肿瘤侵袭、血行播散、转移定植及治疗耐药过程中具有重要生物学意义^[1]。自1869年Ashworth首次在晚期肿瘤患者外周血中观察到异常细胞以来,CTC研究历经百余年的基础积累;而近二十年来,随着富集、鉴定及分子分析技术的发展,CTC检测逐渐从基础研究走向临床转化^[2]。CTC的数量变化、分子表型、上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)状态、干性特征及凋亡水平等信息,可为评估肿瘤侵袭性、预测转移风险、判断患者预后及监测治疗反应提供动态参考。与传统组织活检相比,CTC检测具有微创、可重复采样和动态监测等特点,并可在一定程度上反映肿瘤时空异质性,因此成为液体活检及精准肿瘤学领域的重要研究方向之一^[3]。

随着肿瘤治疗模式由传统化疗逐步转向免疫治疗、靶向治疗、抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)及酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)等精准生物治疗,临床对液体活检技术的需求也发生变化。对于肿瘤生物治疗而言,临床决策不仅需要判断患者体内是否存在CTC,还需要进一步了解CTC携带的分子靶点、免疫逃逸特征、耐药相关变异及治疗压力下的克隆演化状态。例如,CTC表面程序性死亡配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)表达及其动态变化可能为免疫检查点抑制剂疗效评估、假进展(pseudoprogression, PsP)与超进展(hyperprogressive disease, HPD)鉴别提供参考;人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)、紧密连接蛋白18.2(claudin 18.2, CLDN18.2)等靶点表达可为靶向治疗或ADC药物患者筛选提供补充信息;表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)等驱动基因突变及耐药突变的连续监测,也可作为TKI用药选择和治疗方案调整提供依据。因此,CTC检测的临床价值正在由单纯预后评估,逐步拓展至疗效动态监测、耐药演化预警及精准治疗

决策支持。

然而,CTC在外周血中丰度极低且异质性显著,仍是制约其临床应用的重要因素。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的CellSearch系统作为较早进入临床应用的CTC检测平台,推动了CTC计数在肿瘤预后评估中的应用,但其依赖上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)抗体介导的捕获方式,在早期肿瘤或EMT过程中EpCAM低表达的CTC检测中存在一定局限;同时,该系统对样本量、操作流程和检测成本也有一定要求^[4]。更重要的是,传统CTC检测多以计数为主,难以充分解析其分子特征和功能状态,因而在免疫治疗、靶向治疗及ADC、TKI等精准生物治疗中的直接决策价值仍受到限制。

近年来,纳米材料、人工智能、单细胞测序等技术的发展,为CTC检测提供了新的技术路径。多肽功能化纳米探针因分子量较小、空间位阻较低、稳定性较好及合成成本相对较低,被用于探索替代传统抗体的CTC富集策略;人工智能技术可辅助CTC识别与判读,单细胞分析技术则有助于解析单个CTC的基因组、转录组、蛋白表达及功能状态。基于多肽纳米磁珠介导的富集策略与多维度分子解析技术的结合,有望在提高CTC捕获效率、减少捕获偏倚和拓展分子分型方面发挥作用,并推动CTC检测由“简单计数”逐步转向“分子分型、动态监测和治疗决策支持”(见图1)。

本文将梳理CTC检测技术由1.0时代向2.0时代演进的基本脉络,重点讨论纳米多肽CTC检测技术的核心原理、关键技术特点及其在肿瘤精准生物治疗中的潜在应用价值。本文尤其关注该技术在免疫治疗疗效评估与动态监测、靶向治疗及ADC、TKI用药指导、微小残留病灶(minimal residual disease, MRD)评估、耐药克隆演化识别和早期风险分层等方面的研究进展,并进一步探讨其与CTC类器官、循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)、外泌体、多组学及单细胞测序等技术联合应用的未来方向,以期CTC检测技术在肿瘤精准生物治疗中的进一步转化提供参考。

1 CTC 检测 1.0 时代: 免疫富集与定量计数的临床探索

CTC 的发现可追溯至 1869 年, Ashworth 等^[2]首次在转移性肿瘤患者外周血中观察到与原发肿瘤细胞形态相似的异常细胞。此后, 由于稀有细胞富集、特

异性鉴定及分子分析技术受限, CTC 研究长期停留在形态学观察和概念验证阶段。随着密度梯度离心、细胞过滤及免疫富集等方法的发展, CTC 检测逐步进入临床探索阶段, 但早期技术普遍存在回收率低、特异性不足、白细胞背景干扰明显及标准化程度有限等问题, 难以满足临床精准分析需求^[5-6]。

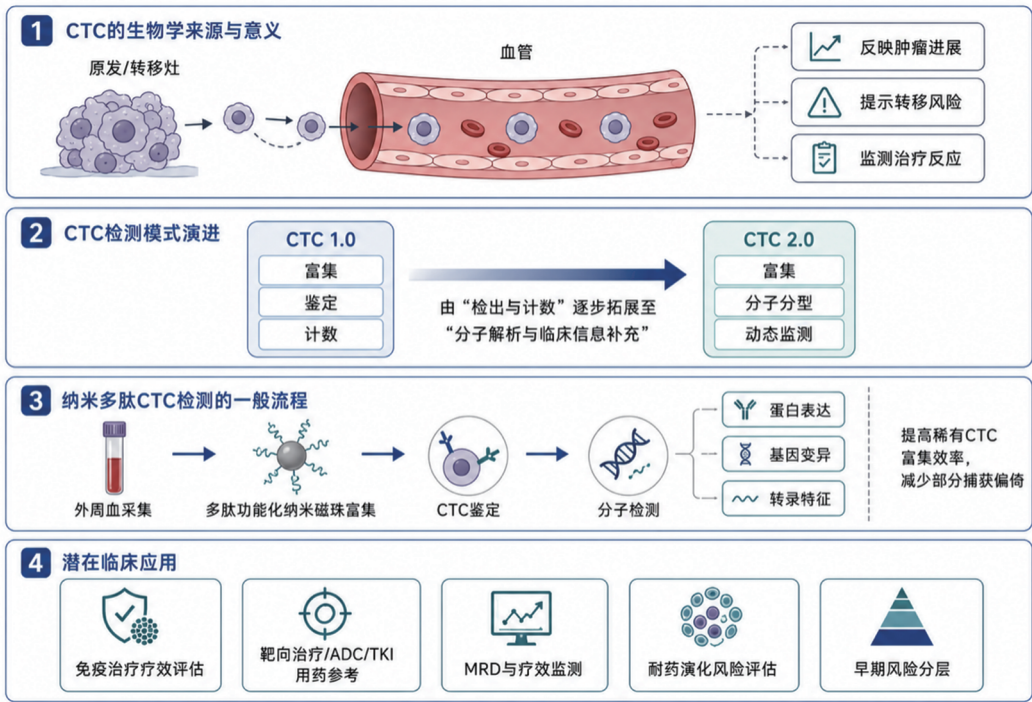


图1 CTC 检测由计数向分子分型演进及其潜在临床应用

2004 年, CELLSEARCH 系统获得 FDA 批准, 成为全球首个商业化 CTC 检测平台, 标志着 CTC 检测进入以免疫富集和定量计数为主要特征的 1.0 时代。该系统主要依赖 EpCAM 抗体偶联磁珠富集上皮来源 CTC, 并结合细胞角蛋白(cytokeratin, CK)阳性、白细胞共同抗原(leukocyte common antigen, CD45)阴性和 4', 6-二脒基-2-苯基吲哚(4', 6-diamidino-2-phenylindole, DAPI)阳性等标准进行识别与计数。多项研究^[4, 7-8]表明, 基线 CTC 计数升高与转移性乳腺癌、去势抵抗性前列腺癌及结直肠癌患者较差预后相关, 治疗过程中 CTC 水平下降通常提示治疗反应改善, 而持续升高或再次升高则提示疾病进展或耐药风险。因此, 1.0 时代 CTC 检测的临床价值主要体现在肿瘤负荷评估、预后分层及疗效趋势观察。

然而, 随着免疫治疗、分子靶向治疗、ADC 和 TKI 等精准生物治疗的发展, 单纯 CTC 计数的局限性逐渐显现。一方面, EpCAM 依赖型检测体系易漏检发生 EMT、低表达上皮标志物或具有非典型表型的 CTC, 难以全面覆盖具有转移和耐药潜能的异质性细胞亚群。另一方面, CTC 数量变化虽可反映肿瘤负荷, 却

难以揭示 PD-L1、HER2、CLDN18. 2、EGFR 等治疗相关靶点表达、耐药突变及克隆演化信息, 难以直接服务于精准治疗决策。因此, CTC 检测从 1.0 时代向 2.0 时代演进的核心, 在于由“检出和计数”拓展至“高效捕获、精准分型和治疗决策支持”, 使其从传统预后评估工具进一步发展为肿瘤精准生物治疗全程管理的重要技术平台。

2 技术革新与 2.0 时代的到来: 从计数到分型的核心转变

CTC 检测的技术范式已由 1.0 时代的以“检出与计数”为核心, 逐步转向 2.0 时代的以“分子分型、功能解析和治疗决策支持”为核心。早期检测主要依赖免疫荧光染色、流式细胞术及 EpCAM、CK 等上皮标志物识别 CTC, 能够为肿瘤负荷和预后评估提供基础信息, 但对发生 EMT 或低表达上皮标志物的 CTC 容易漏检, 且难以反映 CTC 群体内部的异质性和功能差异^[9]。

随着纳米材料、微流控、下一代测序(next-generation sequencing, NGS)、单细胞分析及人工

智能等技术的发展,CTC检测逐渐从单一计数扩展至多维度分子解析。当前CTC分型可涵盖蛋白表达,如PD-L1、HER2、CLDN18.2;基因组变异,如EGFR、KRAS突变及MYC扩增;以及转录组特征,如EMT相关基因和耐药基因表达等,从而为免疫治疗、靶向治疗和ADC、TKI用药提供更直接的分子依据。例如,前列腺癌中CTC的雄激素受体剪接变体7 (androgen receptor splice variant 7, AR-V7)表达状态可辅助判断患者对雄激素受体通路抑制剂的敏感性,并为治疗方案选择提供参考^[10]。

单细胞多组学技术进一步提升了CTC分析的深度,可在单细胞水平解析其转录组、蛋白质组及表观遗传特征,揭示CTC的分子异质性、转移潜能和克隆演化规律^[11]。近期乳腺癌脑转移研究通过系统绘制外周血CTC、脑转移灶及脑脊液肿瘤细胞的单细胞图谱,进一步提示CTC分子特征与转移倾向密切相关^[12]。未来,人工智能驱动的多组学数据整合有望进一步提高CTC分型结果的解释能力和预测价值,推动CTC检测由辅助监测工具向精准治疗决策平台转化。

3 基于纳米多肽功能化磁珠的循环肿瘤细胞检测技术

近年来,基于纳米多肽功能化磁珠的CTC检测技术逐渐成为液体活检领域的重要发展方向。该技术将纳米材料与多肽靶向策略相结合,可实现CTC的高效富集、活性保持及后续分子分析,并在非小细胞肺癌、乳腺癌和消化道肿瘤等多种恶性肿瘤中显示出应用潜力。相较于传统抗体依赖型检测方法,多肽功能化纳米磁珠体系在低表达靶点识别、异质性CTC覆盖及分子检测兼容性方面具有优势,其临床价值不仅在于提高CTC检出率,更在于为PD-L1、HER2、CLDN18.2、EGFR等治疗相关标志物检测提供稳定细胞基础,从而支持免疫治疗、靶向治疗及ADC、TKI治疗的伴随诊断和疗效动态监测。TUMORFISHER®平台是该类技术的代表性应用之一。《基于靶标指导乳腺癌精准治疗标志物临床应用专家共识(2022版)》将TUMORFISHER纳米技术列为具有较高灵敏度、操作较简便的CTC检测技术之一^[13];同时,该平台已在乳腺癌^[14-15]、非小细胞肺癌^[16]及甲状腺乳头状癌^[17]等临床研究中获得应用验证,为其进一步临床转化积累了证据。

3.1 多肽纳米磁珠介导的高效CTC富集策略

基于多肽功能化纳米磁珠的CTC检测技术以靶向多肽替代传统抗体修饰磁珠,通过筛选具有较高亲和力和特异性的肿瘤细胞靶向多肽,并将其偶联

至纳米磁珠表面,实现对CTC的富集与捕获^[16]。在早期乳腺癌队列研究中,TUMORFISHER®技术的CTC检出率为54%(27/50),高于同期CellSearch系统的30%(15/50, $P = 0.008$),提示多肽介导的富集策略在该队列中表现出较好的检出能力。同时,该技术将检测所需外周血量由CellSearch系统的7.5 mL降至2~4 mL,在样本需求量和临床操作可及性方面具有一定特点^[15]。

靶向多肽的筛选是该类技术的重要基础。目前,多采用“计算模拟设计-高通量筛选-特异性验证”等策略,筛选针对EpCAM、HER2等肿瘤相关标志物的高亲和力多肽。例如,TUMORFISHER®技术团队针对EpCAM靶点筛选获得的Pep10多肽(VRRDAPRFSMQGLDACGGNNCNN),与EpCAM的解离常数(dissociation constant, KD)达到 1.98×10^{-9} mol/L,接近抗体的结合亲和力(2.69×10^{-10} mol/L),并显示出较好的EpCAM阳性肿瘤细胞结合特异性^[18]。与抗体相比,靶向多肽具有分子量较小、空间位阻较低、稳定性较好、易于合成及成本相对较低等特点,因此可能有助于低表达靶点CTC的捕获;同时,其稳定性和特异性也有助于降低复杂血液环境中的非特异性结合和假阳性风险。

纳米磁珠本身的结构设计同样会影响CTC富集效率。该类技术多采用氧化铁磁性纳米颗粒作为载体,兼具磁响应性与生物相容性。通过生物素-亲和素相互作用,可将靶向多肽偶联至磁珠表面,形成多肽功能化纳米磁珠。研究^[18]显示,多肽修饰后纳米颗粒的粒径及表面电位发生相应变化,提示多肽已成功偶联至磁珠表面,且修饰后的磁珠仍保持较好的分散性与稳定性。此外,磁珠表面的多肽密度经过优化设计,可在保证磁珠与CTC有效结合的同时,尽量避免因配体密度过高产生空间位阻效应而影响捕获效率。

临床前验证数据显示,多肽纳米磁珠技术的CTC富集效率优于传统抗体修饰磁珠技术。在人工模拟血样,即健康人全血中添加不同数量肿瘤细胞的实验中,该技术对EpCAM阳性肿瘤细胞,如MCF-7、SK-BR-3、PC-3、HepG2等的捕获效率均超过90%,纯度超过93%;即使在白细胞浓度高达 10^8 个/mL的情况下,捕获纯度仍保持在86.6%~92.7%。与CellSearch系统相比,该技术对低EpCAM表达肿瘤细胞的捕获效率提高3~5倍,对EMT表型CTC的捕获效率由不足30%提升至75%以上,提示其在减少低表达或EMT表型CTC漏检方面具有一定潜力^[18]。此外,经富集后的CTC仍保持较好的细胞活性,存活率超过95%,可用于后续核酸提取与扩增、蛋白检测等分子生物学分析。

总体来看,多肽纳米磁珠介导的CTC富集技术不应仅被理解为提高CTC检出率,其更重要的意义在于尽可能减少捕获偏倚,并为后续分子分型提供相对稳定的细胞基础。对于肿瘤精准生物治疗而言,获得具有一定代表性的CTC群体,是开展PD-L1、HER2、CLDN18.2、EGFR等治疗相关标志物检测的重要前提。未来,该技术能否进一步转化为免疫治疗、靶向治疗及ADC、TKI治疗伴随诊断和疗效动态监测中的稳定工具,仍需更多大样本、多中心及前瞻性研究加以验证。

3.2 集成化检测平台与标准化流程

除富集策略外,基于纳米多肽功能化磁珠的CTC检测技术还逐渐向集成化与标准化方向发展,实现了从血液样本处理到分子分型的一体化、标准化操作。相关平台整合了血液过滤、CTC富集、免疫荧光染色、自动化识别和分子检测等多个功能单元,通过优化流程设计与自动化控制,提升检测效率与结果可靠性。对于需要进入临床决策链条的CTC检测而言,标准化流程不仅关系到检测通量和操作便利性,更直接决定后续分子分型结果是否具有可重复性和可解释性。

典型检测流程一般包括以下步骤。①样本采集与预处理:采集患者外周血4 mL,加入抗凝剂后,可在室温下保留血细胞活性状态至少72 h;②CTC富集:将预处理后的样本与多肽纳米磁珠孵育30 min,通过多肽与肿瘤细胞表面靶点的特异性结合形成磁珠-CTC复合物;③磁场分离:将孵育后的样本注入专用分离装置,利用高强度磁场分离磁珠-CTC复合物,去除未结合的白细胞、红细胞等杂质;④免疫荧光鉴定:对富集细胞进行多色免疫荧光染色,采用DAPI标记细胞核、CK标记上皮来源肿瘤细胞、CD45标记白细胞,并通过荧光显微镜或自动化成像系统鉴定CTC(DAPI⁺/CK⁺/CD45⁻);⑤分子分型检测:对鉴定后的CTC进行靶向蛋白检测,如PD-L1、HER2、CLDN18.2等,或基因检测,如EGFR突变等,获得分子分型结果。整个检测流程耗时约3.5 h,短于传统技术的7~8 h,且操作步骤相对简化,易于在临床实验室推广应用^[19]。

自动化成像与分析系统进一步提升了检测结果的客观性与准确性。通过结合自动荧光扫描及图像识别算法,系统可快速采集荧光染色后的细胞图像,并通过智能化算法识别CTC。该算法基于CTC的形态学特征,如细胞核面积、长宽比、圆形度,以及荧光信号强度等,自动筛选符合“DAPI⁺/CK⁺/CD45⁻”标准的CTC,从而减少人工计数的主观性误差^[20]。临床验证数据显示,该自动化分析系统的CTC识别特异性达100%,与人工计数结果的一致性高达98%以上,且可

在15 min内完成192张图像的分析,显著提升了检测效率^[21]。

此外,为保证检测结果的稳定性与可重复性,相关技术体系通常建立相应的质量控制流程,包括阳性对照、阴性对照与内部对照。阳性对照通常采用已知数量的肿瘤细胞系,如人乳腺腺癌细胞SK-BR-3,添加至健康人全血中,用于验证富集效率与检测灵敏度;阴性对照可采用人早幼粒白血病细胞HL-60等细胞系或健康人全血样本,用于评估假阳性率。通过上述质量控制措施,能够减少操作误差、试剂失效、批次差异等因素对检测结果的影响,确保检测结果的准确性与重复性。

因此,集成化检测平台与标准化流程的价值不应仅局限于缩短检测时间或提高操作便利性,更在于为CTC分子分型结果的稳定输出提供质量保障。对于临床生物治疗决策而言,PD-L1、HER2、CLDN18.2等蛋白表达及EGFR等基因变异检测均依赖于样本前处理、富集、鉴定、成像和判读流程的一致性。标准化流程有助于降低不同操作者、不同批次及不同实验室之间的检测差异,使CTC检测具备从科研指标向临床伴随诊断工具转化的基础条件。

3.3 多维度分子分型技术体系

除CTC富集外,基于纳米多肽功能化磁珠的检测平台还逐步拓展至CTC分子分型分析,以获取与肿瘤发生发展、治疗反应及耐药演化相关的生物学信息。当前相关研究主要集中于蛋白表达检测与基因检测两个方向,旨在通过对CTC分子特征的动态解析,为肿瘤精准治疗提供更加实时、全面的分子依据。相较于单纯CTC计数,分子分型能够进一步揭示CTC所携带的治疗靶点、免疫逃逸特征及耐药相关改变,是CTC检测从预后评估走向精准生物治疗决策支持的关键环节。

蛋白表达检测是目前较为常用的CTC分子分型方式之一,重点检测与靶向治疗、免疫治疗相关的关键靶点。其中,PD-L1表达检测是该技术的重要应用方向。通过免疫荧光染色结合定量分析,可检测CTC表面PD-L1表达水平,并定义CTC上的PD-L1肿瘤细胞阳性比例评分(CTC tumor proportion score, cTPS)及阈值,用于预测免疫治疗疗效^[22]。采用多肽磁性纳米颗粒富集CTC并检测其PD-L1表达,可用于评估接受PD-1或PD-L1抑制剂治疗患者的疗效;其中,PD-L1-high CTC患者的客观缓解率为32.44%,高于无PD-L1-high CTC患者的13.64%,而组织活检PD-L1肿瘤细胞阳性比例评分(tumor proportion score, TPS)与客观缓解率未见显著关联^[23]。此外,该技术还能够检测HER2、CLDN18.2等靶向治疗相关靶

点表达,为HER2阳性乳腺癌、CLDN18.2阳性胃癌等患者的靶向治疗提供参考。例如,相关研究通过分子信标检测胃癌CTC中的CLDN18.2 RNA,显示其与组织活检CLDN18.2表达具有较高一致性,可为筛选CLDN18.2靶向治疗的潜在获益患者提供参考^[24]。

基因检测进一步拓展了CTC分子分型的应用维度。通过对富集后的CTC进行核酸提取及分子分析,可实现基因突变、基因拷贝数扩增及部分融合变异的检测,为靶向治疗提供更加全面的分子信息。例如,通过PCR技术检测CTC上的EGFR突变,能够筛选适合EGFR TKI治疗的非小细胞肺癌患者^[20]。由于CTC能够动态反映肿瘤实时分子状态,对其进行连续监测还有助于及时发现治疗过程中出现的耐药相关变异,从而为治疗方案调整及疾病进展预警提供依据。

从临床转化角度看,多角度分子分型是纳米多肽CTC检测技术区别于传统计数模式的核心价值所在。通过在CTC层面同步解析治疗相关靶点表达、驱动基因变异及耐药相关分子特征,该技术可为免疫治疗疗效预测、靶向治疗及ADC、TKI用药选择、治疗反应评估和耐药演化监测提供动态信息。未来,随着多组学检测、单细胞测序和人工智能辅助判读的进一步整合,CTC分子分型有望在肿瘤精准生物治疗中承担更加明确的伴随诊断和全程管理功能,推动液体活检从“检测技术”进一步转化为服务临床决策的功能性平台。

4 基于纳米多肽功能化磁珠的CTC检测技术在肿瘤精准生物治疗中的临床转化价值

随着肿瘤治疗模式由传统细胞毒治疗逐步转向免疫治疗、分子靶向治疗、ADC和TKI等精准生物治疗,临床对液体活检的需求已不再局限于肿瘤负荷评估或预后判断,而是进一步延伸至治疗靶点识别、疗效动态监测、耐药演化预警和治疗方案调整。基于纳米多肽功能化磁珠的CTC检测技术能够在高效富集CTC的基础上开展分子分型分析,为肿瘤精准生物治疗提供实时、动态、可重复获取的细胞学和分子学信息,因而具有重要的临床转化价值。

4.1 免疫治疗疗效预测与动态监测

免疫检查点抑制剂已成为多种实体瘤治疗的重要策略,但总体获益人群仍有限,且临床实践中存在原发耐药、继发耐药、PsP和HPD等复杂问题。因此,建立可动态反映免疫治疗反应的液体活检指标,对于优化患者筛选和治疗过程管理具有重要意义。传统组织活检能够提供PD-L1表达等基线信息,但受取材部位、肿瘤异质性及检测时间点限制,难以持续反映治疗过程中肿瘤免疫表型的动态变化。相比之

下,CTC检测具有微创、可重复采样和动态监测等特点,可作为组织检测的补充手段。

基于纳米多肽功能化磁珠的CTC检测技术可在富集CTC后进一步检测其表面PD-L1表达,并通过CTC上的PD-L1肿瘤细胞阳性比例评分(cTPS)评估患者接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗的潜在获益^[22]。采用多肽磁性纳米颗粒富集CTC并检测PD-L1表达的研究显示,该指标与多种晚期肿瘤患者接受抗PD-1或抗PD-L1治疗后的疗效存在相关性;与组织活检PD-L1检测相比,其预测价值仍需进一步验证^[23]。这提示CTC-PD-L1检测可能为免疫治疗疗效评估提供一种液体活检补充方式,但其临床适用范围和判读标准仍需进一步验证。

CTC-PD-L1/cTPS的动态变化还可用于免疫治疗过程中疗效评估及异常进展模式鉴别。临床实践中,部分患者在免疫治疗早期可能出现影像学肿瘤体积增大或新病灶,传统影像学评估难以及时区分PsP与HPD。通过连续监测cTPS变化,可为临床判断提供辅助依据:若影像学显示进展而cTPS持续下降,可能提示肿瘤细胞免疫逃逸表型减弱,患者仍存在继续免疫治疗获益的可能;若cTPS在治疗早期快速升高,则提示可能存在肿瘤免疫逃逸增强或疾病加速进展风险,应结合临床表现、影像学结果及其他生物标志物综合评估是否调整治疗方案。相关研究^[23]中,完成多时间点cTPS监测的患者数据显示,cTPS动态变化可能有助于识别PsP和预警HPD,为免疫治疗过程管理提供了可供参考的动态信息。

总体来看,纳米多肽CTC检测在免疫治疗领域的应用价值并不局限于判断外周血中是否存在CTC,而在于通过CTC-PD-L1/cTPS等指标,为免疫治疗疗效评估和动态监测提供补充信息。未来,若能进一步结合T细胞功能状态、免疫相关转录特征及ctDNA等指标,并在更大样本、多中心及前瞻性研究中验证其临床效用,有望构建更加完善的免疫治疗疗效预测和耐药预警体系。

4.2 靶向治疗与ADC、TKI用药指导

精准靶向治疗和ADC药物治疗依赖于明确的治疗靶点和分子分型信息,而肿瘤组织标本常受取材时间、部位及肿瘤异质性限制,难以及时反映治疗过程中靶点表达的动态变化。CTC作为外周血中可获得的活性肿瘤细胞,能够在一定程度上反映原发灶和转移灶的分子特征,为靶向治疗及ADC、TKI用药选择提供补充依据。基于纳米多肽功能化磁珠的CTC检测技术通过提高CTC捕获效率并保持细胞活性,为后续HER2、CLDN18.2、EGFR等治疗相关标志物检测提供了技术基础。

在蛋白靶点检测方面,该技术可检测CTC上HER2、CLDN18.2等靶点表达,为相应靶向治疗及ADC药物应用提供参考。HER2是乳腺癌、胃癌及部分结直肠癌等肿瘤中的重要治疗靶点,CTC-HER2检测有助于识别组织检测阴性但外周血CTC表达阳性的潜在获益人群,也可用于动态观察治疗过程中HER2表达变化。研究^[14]显示,通过该技术筛选HER2阳性患者后,其接受HER2靶向治疗的客观缓解率高于未筛选人群。同时,CTC-HER2表型的动态变化可反映治疗压力下的靶点演化,并可能与抗HER2治疗反应相关;其临床解释仍需结合影像学、组织检测及其他液体活检指标综合判断。

CLDN18.2是胃癌等消化道肿瘤中备受关注的治疗靶点。通过检测CTC上CLDN18.2表达,可在组织样本不足、取材困难或需要动态复查时,为患者筛选和疗效监测提供辅助信息。相关研究^[24]显示,采用分子信标检测胃癌CTC中的CLDN18.2 RNA,可为筛选CLDN18.2靶向治疗的潜在获益患者提供参考。在ADC药物快速发展的背景下,CTC靶点表达检测还可用于观察治疗过程中靶点保留、丢失或异质性增强,从而为ADC药物序贯应用和耐药判断提供依据。

在基因检测方面,CTC分子分析可进一步拓展至EGFR、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)、ROS1等驱动基因变异检测,为TKI治疗选择和耐药监测提供信息。例如,对于EGFR突变非小细胞肺癌患者,CTC-EGFR检测可作为组织检测和ctDNA检测的补充,用于筛选适合EGFR-TKI治疗的患者;在治疗过程中,连续监测EGFR T790M突变等获得性耐药变异,有助于提示耐药克隆出现并指导后续治疗调整^[20]。由于CTC保留了完整细胞结构,其分子检测不仅可提供基因突变信息,还可与蛋白表达、细胞形态及功能状态相结合,从而更全面地评估治疗靶点及耐药风险。

总体而言,纳米多肽CTC检测技术在靶向治疗和ADC、TKI用药指导中的价值,体现在其能够以动态、微创方式提供治疗靶点表达和基因变异信息。该技术有望在组织标本不足、病灶异质性明显、需要连续监测治疗靶点变化等场景中发挥补充作用,并推动CTC检测由单一计数指标向靶向治疗伴随诊断和精准用药管理工具转化。

4.3 疗效监测、MRD与耐药演化

CTC的动态变化能够反映肿瘤负荷、治疗反应及残留病灶状态,因此基于纳米多肽功能化磁珠的CTC检测技术在疗效监测、MRD评估和耐药演化识别中具有重要应用价值。与传统影像学评估相比,CTC检测能够在治疗早期通过细胞数量、表型和分子特征变化提供动态

信息;与ctDNA相比,CTC作为活性肿瘤细胞,可进一步支持蛋白表达、细胞形态、功能状态和下游培养分析,因而在部分治疗场景中具有独特价值。

在疗效监测方面,传统实体瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)主要依据肿瘤体积变化进行评估,通常需要一定时间才能观察到明确影像学改变。CTC数量和分子表型变化则可能较早反映治疗反应。临床研究发现,部分乳腺癌患者在系统治疗后,外周血CTC数量可随治疗反应而下降;当治疗过程中CTC再次升高,或出现新的耐药相关表型及分子改变时,往往提示潜在耐药或疾病进展风险。对于接受免疫治疗、靶向治疗或ADC、TKI治疗的患者,动态监测CTC不仅有助于判断治疗是否有效,也可观察治疗压力下靶点表达、免疫逃逸状态和耐药克隆的变化。

在MRD评估中,CTC检测可用于识别治疗后仍存在残留肿瘤细胞的高危患者。MRD是肿瘤复发和转移的重要基础,术后或根治性治疗后CTC持续阳性提示患者可能存在较高复发风险。相关临床研究显示,胰腺癌患者术后CTC持续阳性与复发风险升高相关^[25]。因此,术后CTC检测有助于筛选高危复发人群,为个体化随访和辅助治疗策略制定提供依据。

在乳腺癌术后管理研究中,针对术后CTC阳性患者,可依据其分子分型进一步调整治疗策略。例如,雌激素受体(estrogen receptor, ER)或孕激素受体(progesterone receptor, PR)阳性患者可考虑优化内分泌治疗方案,ER和PR阴性患者可考虑采用卡培他滨等治疗,并加强随访频率。研究^[26]显示,基于CTC状态进行治疗调整后,患者CTC清除率和无病生存期均有改善:ER或PR阳性患者CTC清除率由53.8%提升至90.0%,ER和PR阴性患者由47.1%提升至100.0%;调整治疗后CTC阳性患者的1、3、5年无病生存率分别为96.6%、92.8%、69.0%,高于未调整治疗者。这一结果提示,CTC检测若与分子分型和治疗干预相结合,可能进一步提升其临床决策价值。

更值得关注的是,CTC检测有助于观察治疗压力下的克隆演化。肿瘤细胞在免疫治疗、靶向治疗或ADC、TKI治疗过程中可发生靶点丢失、旁路激活、耐药突变积累及免疫逃逸增强等变化。连续监测CTC数量、蛋白表达和基因变异,可帮助识别优势耐药克隆的出现,并为治疗方案调整提供依据。例如,EGFR-TKI治疗过程中出现EGFR T790M等耐药变异,HER2或CLDN18.2靶向治疗过程中出现靶点表达下降或异质性增强,均可能通过CTC分子分型获得动态提示。因此,纳米多肽CTC检测在疗效监测中的意义不

应停留于“数量升降”,而应进一步延伸至治疗压力下肿瘤克隆变化和耐药机制识别。

4.4 早期筛查与风险分层

除生物治疗相关应用外,基于纳米多肽功能化磁珠的CTC检测技术在肿瘤早期筛查、良恶性鉴别和风险分层中也具有一定应用潜力。早期肿瘤影像学表现往往不典型,传统血清肿瘤标志物灵敏度和特异性有限,CTC检测可作为影像学 and 常规标志物之外的补充工具,为高危人群分流和临床决策提供辅助依据。

在肺癌早期筛查与肺部小结节良恶性鉴别中,低剂量计算机断层扫描(low-dose computed tomography, LDCT)虽是常用筛查手段,但假阳性率较高,尤其对纯磨玻璃影(pure ground-glass opacity, pGGO)结节的良恶性判断存在一定局限。相关临床研究^[16]显示,基于纳米多肽功能化磁珠的CTC检测技术在pGGO良恶性鉴别中的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积(area under the curve, AUC)达到0.833,灵敏度为80.0%,特异度为83.3%,提示其可作为影像学评估的重要补充,有助于提高肺部小结节精准分流水平,减少不必要的穿刺或手术。

在甲状腺结节术前良恶性鉴别及风险分层中,该技术同样显示出一定价值。高分辨超声联合细针穿刺活检虽是当前常用评估手段,但在多灶性、小体积病灶及甲状腺微小乳头状癌风险分层方面仍存在局限。与浙江省人民医院葛明华教授合作的临床研究显示,以CTC ≥ 2 个/4 mL外周血为阈值时,识别高风险患者的特异度为93.2%,阳性预测值为88.2%;在甲状腺微小乳头状癌患者中,该阈值识别高风险患者的特异度进一步达到96.4%,阳性预测值为80.0%^[17]。这些结果提示,CTC检测可为甲状腺结节术前风险评估提供补充依据,有助于减少低危患者过度治疗,并为高危患者积极干预提供参考。

5 挑战与未来展望

5.1 当前挑战

首先,技术标准化不足仍是制约CTC临床应用的核心问题。目前CTC检测方法包括EpCAM依赖型免疫捕获、无标记分选、微流控芯片及生物传感器等多种技术路径,不同平台在捕获原理、样本处理流程、细胞判定标准及下游分析方法方面存在差异,导致检测结果可比性较差、跨实验室重复性不足。已有研究指出,CTC分离技术的高度异质性可导致跨实验室检测变异率升高,因此亟需建立统一的质量控制体系与共识化操作规范^[27]。与ctDNA相比,CTC检测

不仅涉及稀有活细胞捕获,还包括细胞活性维持、形态学识别、分子分型及多维度下游分析,任一环节的操作差异均可能影响最终结果^[28]。

其次,检测成本较高限制了CTC技术的广泛推广。高通量CTC检测平台,尤其是微流控系统结合NGS或单细胞多组学分析的技术方案,通常依赖专用设备、复杂试剂体系及生物信息学分析流程,导致单次检测费用较高^[29]。对于需要多时间点动态监测的免疫治疗、靶向治疗、ADC、TKI治疗及MRD管理而言,成本和技术门槛问题更加突出。因此,开发低成本、高效率、易操作且适合规模化推广的检测平台,是推动CTC检测从科研应用走向临床常规应用的重要前提。

此外,稀有CTC的富集效率及下游分子检测准确性仍是关键技术瓶颈。CTC在外周血中丰度极低,常受到大量正常血细胞背景干扰,捕获、鉴定和分子检测均面临较高技术难度。研究^[9]显示,当CTC分离效率不足时,后续分子检测准确性可能明显下降,早期肿瘤患者因CTC数量更低,该问题尤为突出。同时,以CellSearch为代表的传统检测平台主要依赖特定上皮标志物进行捕获,容易漏检经历EMT的CTC,而此类细胞与转移、耐药及疾病进展密切相关,其漏检可能削弱CTC检测的临床价值^[30]。

最后,数据解读复杂性也是影响CTC临床转化的重要因素。随着单细胞RNA测序(single-cell RNA sequencing, scRNA-seq)、单细胞基因组学、蛋白质组学及多组学联合分析等技术的引入,CTC检测能够产生大量分子信息,但其临床应用依赖成熟的数据处理流程、质量控制体系和标准化解释框架。CTC群体固有的高度异质性及检测过程中的批次效应,进一步增加了数据分析难度;若缺乏统一判读标准和临床解释模型,可能导致结果解释不一致甚至误判^[31]。总体而言,CTC检测临床转化面临的挑战本质上源于CTC生物学复杂性与现有检测平台碎片化之间的矛盾,需要通过技术优化、流程标准化和多学科协作加以解决。

5.2 未来方向

展望未来,CTC检测技术的发展应聚焦于多学科技术融合、高质量临床证据积累及临床应用场景拓展。通过提高检测灵敏度、降低检测成本、优化数据分析流程并强化临床可解释性,CTC有望进一步从肿瘤动态监测工具发展为精准生物治疗决策支持平台。

首先,单细胞多组学分析将成为CTC研究的重要方向。通过整合基因组、转录组、表观组和蛋白质组数据,可更全面地解析CTC的分子特征,揭示肿瘤异

质性、克隆演化和治疗耐药机制。单细胞多组学技术有助于阐明CTC的免疫逃逸、T细胞耗竭相关分子表达及肿瘤微环境适应机制,为免疫检查点抑制剂治疗方案优化提供依据^[32]。同时,可解释性多核学习(multiple kernel learning, MKL)等算法框架可用于单细胞多组学数据整合,并有助于降低背景噪声、提高CTC异质性表征准确性^[33]。未来,人工智能增强型多组学分析平台与纳米多肽CTC富集技术结合,有望实现CTC克隆动态变化的连续追踪,推动CTC分析由“描述性表征”向“预测性评估”转变。

其次,CTC功能研究和CTC来源类器官(CTC-derived organoid, CTCDO)构建将进一步拓展其应用价值。当前CTC研究多集中于数量变化及分子表型分析,未来可通过优化CTC体外培养体系和类器官模型,在体外模拟患者肿瘤微环境,评估CTC的生物学行为、转移潜能和治疗反应。CTC类器官能够较好维持肿瘤异质性,并在模拟体内药物敏感性方面具有优势,可作为临床前药物筛选的重要工具^[34]。此外,从胰腺癌患者外周血CTC构建3D肿瘤类器官的标准化方法,也为长期培养和纵向功能分析提供了新平台^[35]。未来若能能将CTC类器官与微流控器官芯片、基因编辑及高通量药筛技术结合,有望为患者特异性治疗方案评估和耐药机制研究提供功能学依据。

此外,CTC与ctDNA、外泌体等液体活检标志物的联合应用,有助于构建更全面的肿瘤生物标志物谱系。CTC可提供完整活细胞层面的表型、功能和空间异质性信息,ctDNA更适合反映肿瘤突变谱和肿瘤负荷变化,外泌体则可携带蛋白、RNA及细胞间通讯相关信息。多标志物联合检测能够弥补单一标志物的局限,提高肿瘤动态监测的灵敏度和稳定性。相关研究显示,基于机器学习整合CTC与ctDNA信息的模型在转移性乳腺癌内分泌耐药特征分析中显示出应用潜力^[36];此外,前瞻性多中心研究已探索ctDNA与循环肿瘤RNA(circulating tumor RNA, ctRNA)联合液体活检在转移性非小细胞肺癌中的应用^[37],提示多标志物整合可进一步拓展液体活检的信息维度。未来,可进一步构建整合CTC、ctDNA、ctRNA、外泌体及蛋白标志物的智能液体活检面板,用于肿瘤异质性评估、治疗反应预测、MRD监测和耐药预警。

最后,高质量前瞻性临床研究仍是确立CTC临床效用、推动其纳入诊疗指南的关键路径。未来应围绕明确临床问题开展多中心、大样本、前瞻性研究,系统验证CTC检测在早期诊断、术后复发风险评估、疗效动态监测、耐药机制识别及治疗方案选择中的价值。尤其是作为免疫治疗、靶向治疗及ADC、TKI治疗的伴随诊断工具,CTC检测需要证明其不仅能够提

供分子信息,还能够改变治疗决策并改善患者临床结局。总体而言,CTC检测技术的未来发展需要依赖肿瘤学、材料科学、微流控工程、生物信息学和人工智能等多学科融合,通过完善标准化流程、降低应用成本、加强数据解释能力并积累高等级临床证据,推动其在肿瘤精准生物治疗中的临床转化。

6 结 论

CTC检测技术的发展呈现出清晰的迭代轨迹,即从以“细胞富集与定量计数”为核心的1.0阶段,逐步迈向以“分子分型与功能解析”为重点的2.0阶段。这一转变不仅反映了液体活检技术从基础探索向精准肿瘤学应用的深化,也推动了肿瘤诊疗模式由静态检测向动态监测、由单一指标评估向多维度综合解析转变。在这一过程中,生物医学工程、纳米材料、单细胞分析和人工智能等多学科技术的协同创新发挥了重要驱动作用。

中国国家纳米科学中心自主研发的TUMORFISHER®技术是CTC检测技术跨学科融合发展的代表性成果之一。该技术通过多肽纳米磁珠的功能化设计,提高了稀有CTC的富集效率;通过自动化集成平台优化了检测流程,有助于提升操作规范性和临床适用性;同时结合多维度分子分型体系,实现了CTC检测从单纯“计数”向“精准画像”的拓展。该技术的建立不仅丰富了中国在液体活检领域的技术体系,也为CTC检测在肿瘤早期筛查、疗效监测、预后评估及个体化治疗指导中的应用提供了新的技术路径。

尽管当前CTC检测仍面临技术标准化不足、检测成本较高、数据解读复杂以及高质量临床证据有限等挑战,但以纳米多肽功能化磁珠为代表的新型CTC检测技术正在为相关问题的解决提供可行方向。未来,通过持续优化生产工艺、推动检测流程标准化、完善质量控制体系、加强多中心临床研究,并开发人工智能辅助数据解读工具,有望进一步降低检测成本、提高结果一致性和临床可解释性,从而促进CTC检测从科研工具向临床常规应用转化。

总体而言,随着CTC检测技术的持续迭代,CTC有望在肿瘤精准诊疗体系中发挥更加重要的作用。基于纳米多肽功能化磁珠的CTC检测技术作为其中的重要技术路径,不仅有助于提升肿瘤动态监测和个体化治疗水平,也为液体活检技术创新及精准医学发展提供了具有特色的实践经验与技术支撑。

[参 考 文 献]

- [1] Massagué J, Obenauf A C. Metastatic colonization by circulating

- tumour cells[J]. *Nature*, 2016, 529(7586): 298-306. DOI:10.1038/nature17038.
- [2] De Wit S, Van Dalum G, Terstappen L W M M. Detection of circulating tumor cells[J]. *Scientifica*, 2014, 2014: 819362. DOI: 10.1155/2014/819362.
 - [3] Pantel K, Speicher M R. The biology of circulating tumor cells[J]. *Oncogene*, 2016, 35(10): 1216-1224. DOI:10.1038/onc.2015.192.
 - [4] Cristofanilli M, Budd G T, Ellis M J, et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(8): 781-791. DOI:10.1056/NEJMoa040766.
 - [5] Lin D F, Shen L S, Luo M, et al. Circulating tumor cells: biology and clinical significance[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6: 404. DOI:10.1038/s41392-021-00817-8.
 - [6] Galvis M M, Romero C S, Bueno T O, et al. Toward a new era for the management of circulating tumor cells[M]//Reviews on New Drug Targets in Age-Related Disorders. Cham: Springer International Publishing, 2021: 125-134. DOI: 10.1007/978-3-030-55035-6_9.
 - [7] Allard W J, Matera J, Miller M C, et al. Tumor cells circulate in the peripheral blood of all major carcinomas but not in healthy subjects or patients with nonmalignant diseases[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(20): 6897-6904. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-04-0378.
 - [8] De Bono J S, Scher H I, Montgomery R B, et al. Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(19): 6302-6309. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-08-0872.
 - [9] Ju S W, Chen C, Zhang J H, et al. Detection of circulating tumor cells: opportunities and challenges[J]. *Biomark Res*, 2022, 10(1): 58. DOI:10.1186/s40364-022-00403-2.
 - [10] Scher H I, Lu D, Schreiber N A, et al. Association of AR-V7 on circulating tumor cells as a treatment-specific biomarker with outcomes and survival in castration-resistant prostate cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(11): 1441-1449. DOI:10.1001/jamaoncol.2016.1828.
 - [11] Strati A, Markou A, Kyriakopoulou E, et al. Detection and molecular characterization of circulating tumour cells: challenges for the clinical setting[J]. *Cancers*, 2023, 15(7): 2185. DOI:10.3390/cancers15072185.
 - [12] Shi H Y, Chen J X, Wu Z S, et al. Single-cell profiling reveals distinct populations of tumor-associated macrophages and metastatic tumor cells in breast cancer brain metastasis[J]. *Cell Death Dis*, 2026, 17(1): 553. DOI:10.1038/s41419-026-08807-w.
 - [13] 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会乳腺癌标志物协作组. 基于靶标指导乳腺癌精准治疗标志物临床应用专家共识(2022版)[J]. *中国癌症防治杂志*, 2022, 14(4): 346-362. DOI: 10.3969/j.issn.1674-5671.2022.04.01.
 - [14] Wang M T, Liu Y X, Shao B, et al. HER2 status of CTCs by peptide-functionalized nanoparticles as the diagnostic biomarker of breast cancer and predicting the efficacy of anti-HER2 treatment[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 1015295. DOI: 10.3389/fbioe.2022.1015295.
 - [15] Zhou J M, Wu J L, Hao X P, et al. An exploratory study on the checkout rate of circulating tumor cells and the prediction of efficacy of neoadjuvant therapy and prognosis in patients with HER-2-positive early breast cancer[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 966624. DOI:10.3389/fonc.2022.966624.
 - [16] 李凯迪, 梁乃新, 刘洪生, 等. 基于多肽的循环肿瘤细胞纳米磁珠检测对肺部结节的鉴别诊断价值[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2018, 25(7): 560-566. DOI:10.7507/1007-4848.201708060.
 - [17] Jiang L H, Li X J, Ma T Y, et al. Clinical significance for risk stratification of papillary thyroid cancer by TUMORFISHER circulating tumor cell technique[J]. *Clin Cancer Res*, 2026, 32(7): 1313-1324. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-25-2694.
 - [18] Bai L L, Du Y M, Peng J X, et al. Peptide-based isolation of circulating tumor cells by magnetic nanoparticles[J]. *J Mater Chem B*, 2014, 2(26): 4080-4088. DOI:10.1039/c4tb00456f.
 - [19] Li R, Zhou M X, Yue C Y, et al. Multiple single cell screening and DNA MDA amplification chip for oncogenic mutation profiling[J]. *Lab Chip*, 2018, 18(5): 723-734. DOI:10.1039/c7lc00924k.
 - [20] Li R, Zhou M X, Li J E, et al. Identifying EGFR-expressed cells and detecting EGFR multi-mutations at single-cell level by microfluidic chip[J]. *Nano Micro Lett*, 2017, 10(1): 16. DOI: 10.1007/s40820-017-0168-y.
 - [21] Zhou M X, Zheng H, Wang Z B, et al. Precisely enumerating circulating tumor cells utilizing a multi-functional microfluidic chip and unique image interpretation algorithm[J]. *Theranostics*, 2017, 7(19): 4710-4721. DOI:10.7150/thno.20440.
 - [22] Zhou Y, Zhou J M, Hao X P, et al. Efficacy relevance of PD-L1 expression on circulating tumor cells in metastatic breast cancer patients treated with anti-PD-1 immunotherapy[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2023, 200(2): 281-291. DOI:10.1007/s10549-023-06972-6.
 - [23] Tan Z L, Yue C Y, Ji S J, et al. Assessment of PD-L1 expression on circulating tumor cells for predicting clinical outcomes in patients with cancer receiving PD-1/PD-L1 blockade therapies[J]. *Oncologist*, 2021, 26(12): e2227-e2238. DOI:10.1002/onco.13981.
 - [24] Fan L Y, Chong X Y, Zhao M Z, et al. Ultrasensitive gastric cancer circulating tumor cellular CLDN18.2 RNA detection based on a molecular beacon[J]. *Anal Chem*, 2021, 93(2): 665-670. DOI: 10.1021/acs.analchem.0c04055.
 - [25] Wolfgang C L, Ding D, Hasanain A, et al. Persistent circulating tumor cells at one year after oncologic resection of pancreatic cancer predict recurrence[J]. *HPB*, 2020, 22: S1-S2. DOI:10.1016/j.hpb.2020.04.785.
 - [26] Wang Z H, Xu W, Yang Y L, et al. Impact of changing treatment strategy based on circulating tumor cells on postoperative survival of breast cancer[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1006909. DOI:10.3389/fonc.2022.1006909.
 - [27] Myrkhieva Z, Seitkamal K, Ashikbayeva Z, et al. Circulating tumor cells: overcoming challenges of detecting a needle in a haystack[J]. *Explor Target Antitumor Ther*, 2025, 6: 1002321. DOI: 10.37349/etat.2025.1002321.
 - [28] Ilie M, Hofman V, Long E, et al. Current challenges for detection of circulating tumor cells and cell-free circulating nucleic acids, and their characterization in non-small cell lung carcinoma patients. What is the best blood substrate for personalized medicine?[J]. *Ann Transl Med*, 2014, 2(11): 107. DOI:10.3978/j.issn.2305-5839.2014.08.11.
 - [29] Kahounová Z, Picková M, Drápela S, et al. Circulating tumor cell-derived preclinical models: current status and future perspectives[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14: 530. DOI:10.1038/s41419-023-06059-6.
 - [30] Rzhetskiy A S, Sagitova G R, Karashayeva T A, et al. A comprehensive review and meta-analysis of CTC isolation methods in breast cancer[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2025, 206: 104579.

- DOI:10.1016/j.critrevonc.2024.104579.
- [31] Zhou Z D, Cai S H, Zhou X Y, et al. Circulating tumor cells culture: methods, challenges, and clinical applications[J]. *Small Methods*, 2025, 9(7): e2401026. DOI:10.1002/smt.202401026.
- [32] Feng D C, Zhu W Z, Wang J, et al. The implications of single-cell RNA-seq analysis in prostate cancer: unraveling tumor heterogeneity, therapeutic implications and pathways towards personalized therapy[J]. *Mil Med Res*, 2024, 11(1): 21. DOI: 10.1186/s40779-024-00526-7.
- [33] Kupp S D, Vangordon I A, Gönen M, et al. Interpretable and integrative analysis of single-cell multiomics with scMKL[J]. *Commun Biol*, 2025, 8: 1160. DOI:10.1038/s42003-025-08533-7.
- [34] Praharaj P P, Bhutia S K, Negrath S, et al. Circulating tumor cell-derived organoids: current challenges and promises in medical research and precision medicine[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2018, 1869(2): 117-127. DOI:10.1016/j.bbcan.2017.12.005.
- [35] Tang J J, Zheng Q, Wang Q, et al. Protocol for the creation and utilization of 3D pancreatic cancer models from circulating tumor cells[J]. *STAR Protoc*, 2025, 6(1): 103635. DOI: 10.1016/j.xpro.2025.103635.
- [36] Gerratana L, Davis A A, Foffano L, et al. Integrating machine learning-predicted circulating tumor cells (CTCs) and circulating tumor DNA (ctDNA) in metastatic breast cancer: a proof of principle study on endocrine resistance profiling[J]. *Cancer Lett*, 2025, 609: 217325. DOI:10.1016/j.canlet.2024.217325.
- [37] Samol J, Ng D, Poh J, et al. Prospective multicenter study evaluating a combined circulating tumor DNA and circulating tumor RNA liquid biopsy in metastatic non-small cell lung cancer (LIQUIK)[J]. *JCO Precis Oncol*, 2025, 9: e2500181. DOI:10.1200/PO-25-00181.

[收稿日期] 2026-05-05

[修回日期] 2026-08-10

[本文编辑] 黄静怡