

· 临床研究 ·

循环肿瘤细胞在胶质母细胞瘤诊断和预后中的临床意义

曹博文¹, 吴志强¹, 于瑞磊², 王协锋¹, 张军霞¹, 尤永平^{1*}

¹南京医科大学第一附属医院神经外科, ²放射科, 江苏 南京 210029

[摘要] **目的:**分析胶质瘤患者血液循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)计数与临床指标的关系,探索CTC计数在协助胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)诊断与预后评估中的临床应用价值。**方法:**收集2018年10月—2022年9月就诊于南京医科大学第一附属医院神经外科的胶质瘤患者共47例,分别于术前、术后应用CTCBIOPSY® CTC分离装置对外周血中CTC进行分离和计数,比较CTC计数与血液学、影像学、预后等指标的关系。**结果:**术前在87.2%(41/47)的胶质瘤患者中可检测到CTC, GBM患者的术前CTC计数显著高于非GBM患者($P=0.020$),术前CTC与中性粒细胞-淋巴细胞比值联用有助于GBM的术前诊断。与术前CTC相比,GBM患者术后CTC总体呈现下降趋势,差异具有统计学意义($P=0.004$)。以术前每5 mL外周静脉血CTC ≥ 11 个为阈值可将GBM患者分为高CTC组与低CTC组,两组间白细胞计数($P=0.017$)、中性粒细胞计数($P=0.031$)以及淋巴细胞计数($P=0.018$)差异有统计学意义,而影像学指标未见差异。术前高CTC组的总生存期较术前低CTC组明显缩短($P=0.017$)。**结论:**术前CTC计数可较好地地区分GBM患者与非GBM患者。高CTC组GBM患者预后最差,揭示CTC计数有望成为协助GBM诊断和预后评估的重要指标。

[关键词] 胶质母细胞瘤;循环肿瘤细胞;中性粒细胞;生存分析

[中图分类号] R739.41

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2023)06-807-07

doi:10.7655/NYDXBNS20230609

Clinical significance of circulating tumor cells in the diagnosis and prognosis prediction of glioblastoma

CAO Bowen¹, WU Zhiqiang¹, YU Ruilei², WANG Xiefeng¹, ZHANG Junxia¹, YOU Yongping^{1*}

¹Department of Neurosurgery, ²Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** The current study aims to analyze the correlation between clinical parameters and number of circulating tumor cells (CTC) isolated from glioma patients and explore their possible clinical applications in early detection and prognosis prediction of glioblastoma patients. **Methods:** A total of 47 patients hospitalized in the department of neurosurgery of the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University between October 2018 and September 2022 were enrolled. All patients were clinically diagnosed with glioma. CTCBIOPSY® system was utilized for CTC isolation and counting both pre-operatively and post-operatively, after which hematological test results, radiology images and follow-up results were collected and analyzed to explore the possible relationships among parameters. **Results:** CTC was detected in 87.2% (41/47) of patients pre-operatively. GBM patients showed significantly higher CTC level than non-GBM patients ($P=0.020$). The combination of pre-operative CTC level and neutrophil to lymphocyte ratio could aid the diagnosis of GBM. A decrease in post-operative CTC levels was observed in GBM patients and the changes were statistical significant compared with non-GBM patients ($P=0.004$). GBM patients were further divided into two groups that designated high-CTC group and low-CTC group based on a cutoff value of the pre-operative CTC ≥ 11 per 5 mL of peripheral venous blood. Statistical significance was observed in white cell count ($P=0.017$), neutrophil count ($P=0.031$), and lymphocyte count ($P=0.018$), but not in radiology features. Follow-up data of GBM patients showed significantly shortened overall survival in high-CTC group than low-CTC group ($P=0.017$). **Conclusion:** Pre-operative CTC counting readily distinguishes GBM from non-GBM patients

[基金项目] 国家自然科学基金(81974389)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: YYPL9@njmu.edu.cn

and predicts adverse prognosis in GBM patients with higher pre-operative CTC number. It is a feasible candidate marker to aid the diagnosis and prognosis prediction of GBM.

[Key words] glioblastoma; circulating tumor cells; neutrophil; survival analysis

[J Nanjing Med Univ, 2023, 43(06): 807-812, 841]

胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)是成人最常见的颅内原发性恶性肿瘤,疾病进展迅速,侵袭性强,预后较差^[1]。经手术、放疗和化疗综合治疗后患者中位生存时间仍不足15个月,5年生存率低于3%^[2]。在现有检查手段中,核磁共振仅能协助诊断^[3],病理学检查虽能确诊但不适合术前诊断和长期动态检测^[4]。液体活检技术是具有解决上述问题潜力的新型检验手段,它取材便捷、创伤较小,可早期确诊、动态监测疾病进展和治疗反应来优化治疗方案^[5]。循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)指从肿瘤原发灶或转移灶处脱落进入血液循环的肿瘤细胞^[6-7],是液体活检的有效取材对象。在乳腺癌、结直肠癌、卵巢癌及前列腺癌等肿瘤中,CTC检测已有临床应用^[8-11],且CTC升高均与不良预后相关。但目前胶质瘤领域内CTC相关研究较少,其临床意义及应用尚处于起步阶段。为此,本研究回顾分析2018年10月—2022年9月南京医科大学第一附属医院神经外科收治的胶质瘤患者术前术后外周血CTC水平,总结GBM患者CTC的变化特征,并探究基于CTC计数的GBM术前诊断与预后预测应用。

1 对象和方法

1.1 对象

患者纳入和排除标准:①2018年10月—2022年9月在南京医科大学第一附属医院神经外科入院、年龄18岁及以上的患者;②行手术治疗并经术后病理学检验确诊胶质瘤;③行术前术后CTC检测;④排除合并其他肿瘤性疾病、术前术后存在急性感染、颅内出血、脑疝、血液系统疾病、风湿免疫疾病等严重并发症、合并症及使用影响免疫系统药物治疗的患者。最终纳入患者共47例,其中男29例(61.7%),女18例(38.3%),年龄24~81岁;根据2016版WHO中枢神经系统肿瘤分类,患者病理类型分别为GBM(WHO IV级)患者26例;非GBM患者21例,其中毛细胞星形细胞瘤(WHO I级)2例,WHO II级星形细胞瘤4例,WHO III级星形细胞瘤1例,少突胶质细胞瘤(WHO II级)7例,间变少突胶质细胞瘤(WHO III级)7例。在异柠檬酸脱氢酶

(isocitrate dehydrogenase, IDH)突变情况方面,47例患者中共检测到IDH突变19例(40.4%),其中GBM患者2例(10.5%),非GBM患者17例(89.5%)。

1.2 方法

1.2.1 CTC分离与计数

患者入院后次日与术后7 d内采集外周静脉血样本5 mL。血液标本使用15 mL含8%多聚甲醛溶液(Electron Microscopy Sciences公司,美国)375 μ L的生理盐水稀释并静置10 min。CTC使用8 μ m孔径的CTCBIOPSY® A-10分离装置(武汉YZYMED公司)进行分离。留存于微孔过滤膜上的被捕获细胞使用迪夫快速染色液(武汉YZYMED公司)进行染色。计数5 mL外周血中CTC的数量。评估自外周血分离的细胞是否为胶质瘤CTC主要依据以下6项指标:①核异型性,即结节状、分叶状等不规则核型;②核质比 >0.8 ;③细胞长径 $>15 \mu$ m;④细胞核深染,且染色不均;⑤核膜增厚、凹陷或皱褶;⑥细胞核异常增大或可见异常核分裂像。经上述处理捕获的细胞需至少满足以上4项指标,或同时满足第6项及任意两项其他指标则被识别为CTC。

1.2.2 血液学和影像学检查

患者术前及术后6 d行血常规检验,记录中性粒细胞、淋巴细胞、血小板计数,计算血小板与淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)。胶质瘤的诊断依照2016版WHO中枢神经系统肿瘤分类标准进行,其中IDH突变情况经分子病理检测证实。获取患者原始DICOM格式核磁影像数据并导入3D Slicer4.13.0(Harvard大学,美国)计算肿瘤体积、水肿体积等。主要方法:使用轴位的T1增强序列与T2-磁共振液体衰减反转恢复序列分别手动勾画病灶边界并行三维重建。使用软件的统计定量功能自动计算重建体积,其中瘤体体积使用T1增强序列所得结果直接计算获得,水肿体积由T2-磁共振液体衰减反转恢复序列异常信号总体积减去瘤体体积获得^[12]。

1.2.3 随访

患者出院后每3个月定期行电话随访。总生存

期(overall survival, OS)定义为自患者术前采集 CTC 血样入组至患者死亡或失访结束的时间。

1.3 统计学方法

数据比较前行 Shapiro-Wilk 正态性检验明确数据是否符合正态分布以便选择恰当的检验方法。符合正态分布的计量资料采用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)方法描述,非正态分布的计量资料采用中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]方式描述。 t 检验用于比较符合正态分布的不同组数据的差异,Man-Whitney U 检验用于比较不符合正态分布的不同亚组数据的差异,Spearman 相关性分析用于探究非正态分布数据的相关性,率的比较使用卡方检验和 Fisher 精确概率法。对于配对设计的非正态分布计量资料,使用相关样本的 Wilcoxon 符号秩和检验进行分析。对于 GBM 诊断相关危险因素的筛查使用 Logistic 回归分析,并绘制受试者工作特性(receiver operating characteristics, ROC)曲线以计算曲线下面积(area under curve, AUC)、灵敏度和特异度,以此评估相关指标对 GBM 的预测效力。使用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 GBM 患者的生存时间同 CTC 计数的关系,使用 Log-Rank 检验行生存分析的组间比较。采用 SPSS 26.0 依据前述检验方法对输入数据执行统计运算;采用 GraphPad Prism 9.0 绘制配对设计计量资料、ROC 曲线以及生存曲线图。对于所有检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GBM 患者术前 CTC 计数高于非 GBM 患者

CTCBIOPSY®分离装置可有效分离 CTC(图1)。在入组患者中,CTC 总阳性率为 87.2%(41/47)。其中 GBM 患者的术前 CTC 计数高于非 GBM 患者,差异有统计学意义($P=0.020$)。进一步分析血液学指标发现,GBM 患者的术前白细胞计数($P=0.048$)、中性粒细胞计数($P=0.022$)和 NLR($P=0.037$)均高于非 GBM 患者,而淋巴细胞比例($P=0.012$)低于非 GBM 患者。在血小板计数($P=0.762$)、淋巴细胞计数($P=0.769$)和 PLR($P=0.528$)方面,两组差异无统计学意义。除此以外,两组间中性粒细胞比例的差异虽未达到具有统计学意义标准($P=0.051$),但亦可见 GBM 患者中性粒细胞比例高于非 GBM 患者的趋势。GBM 患者与非 GBM 患者在 IDH 突变情况方面差异存在统计学意义($P < 0.001$,表1)。IDH 突变情况对胶质瘤患者诊断与预后意义较大,故比较了 IDH 突变型与野生型患者术前 CTC 计数水平的差异, U 检

验提示两类患者间差异无统计学意义($z=-1.470, P=0.142$)。

根据以上结果绘制 ROC 曲线探究 CTC 相关指标术前预测 GBM 的诊断效力。结果显示 CTC 计数单独预测 GBM 的 AUC 为 0.699(95%CI: 0.548~0.849, $P=0.010$),灵敏度 0.462,特异度 0.952;NLR 单独预测 GBM 的 AUC 为 0.679(95%CI: 0.523~0.834, $P=0.037$),灵敏度 1.000,特异度 0.333;CTC 联合 NLR 的 AUC 为 0.789(95%CI: 0.660~0.919, $P < 0.001$),灵敏度 0.692,特异度 0.875,诊断效力最高(图2)。

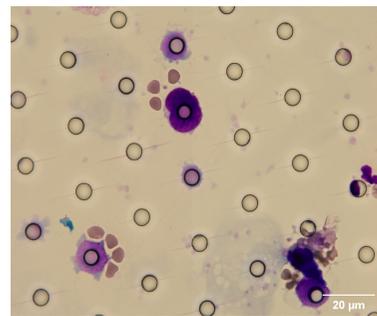


图1 光镜下所见经 CTCBIOPSY®分离的 CTC($\times 100$)
Figure 1 Light microscopic view of isolated CTC using CTCBIOPSY®($\times 100$)

2.2 GBM 患者术前与术后 CTC 计数存在差异

考虑 CTC 起源同原发灶情况密切相关,对原发灶的治疗可能对 CTC 水平产生影响,比较了 GBM 与非 GBM 患者术前与术后的 CTC 计数改变情况。在术后,61.7%的患者(29/47)可见 CTC 下降或不变,其中 GBM 患者为 65.5%(19/29),非 GBM 患者为 34.5%(10/29)(图3)。定量对比显示术后 GBM 与非 GBM 患者 CTC 水平相近($z=-0.529, P=0.597$),但由于两组术前水平存在差异,故 CTC 改变幅度亦不同。其中 GBM 患者手术前后改变幅度为每 5 mL 外周血中 3.500(0.000, 10.000)个,非 GBM 患者为每 5 mL 外周血中 -1.000(-2.000, 1.500)个,两组间改变幅度差异具有统计学意义($z=-2.899, P=0.004$)。在明确术后 CTC 改变趋势与幅度后,采用相关样本 Wilcoxon 秩和检验比较同一患者术后 CTC 数量是否同术前存在差异。结果显示 GBM 患者术后 CTC 数量由术前的每 5 mL 外周血中 6.000(1.750, 19.250)个变为每 5 mL 外周血中 2.000(0.000, 8.500)个,手术前后差异显著($z=-2.761, P=0.006$)。非 GBM 患者术前术后 CTC 水平差异无统计学意义($z=0.395, P=0.693$)。

2.3 GBM 患者中高 CTC 计数提示预后不良

以术前每 5 mL 外周血 CTC ≥ 11 个为阈值将

表1 47例胶质瘤患者的临床特点

Table 1 Clinical characteristics of 47 glioma patients

指标	GBM组(n=26)	非GBM组(n=21)	t/z/χ ² 值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	55.708 ± 14.796	46.714 ± 9.387	2.186 ^a	0.034
性别(例)			3.186 ^c	0.074
男	19	10		
女	7	11		
每5 mL外周血中CTC计数[个, $M(P_{25}, P_{75})$]	6.000(1.750, 19.250)	2.000(1.000, 6.000)	2.332 ^b	0.020
白细胞[$\times 10^9$ 个/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	6.515(5.315, 8.890)	5.230(4.470, 6.695)	1.979 ^b	0.048
中性粒细胞[$\times 10^9$ 个/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	4.330(3.075, 5.568)	3.300(2.285, 3.860)	2.290 ^b	0.022
中性粒细胞比例(% , $\bar{x} \pm s$)	63.741 ± 9.330	58.846 ± 6.852	2.005 ^a	0.051
淋巴细胞($\times 10^9$ 个/L, $\bar{x} \pm s$)	1.716 ± 0.682	1.661 ± 0.572	0.296 ^a	0.769
淋巴细胞比例(% , $\bar{x} \pm s$)	24.819 ± 6.612	30.072 ± 7.031	-2.633 ^a	0.012
血小板($\times 10^9$ 个/L, $\bar{x} \pm s$)	204.923 ± 50.141	200.048 ± 59.695	0.304 ^a	0.762
PLR[% , $M(P_{25}, P_{75})$]	140.495(98.078, 154.518)	121.160(96.490, 148.750)	0.631 ^b	0.528
NLR[% , $M(P_{25}, P_{75})$]	2.385(1.948, 3.360)	2.080(1.435, 2.495)	2.086 ^b	0.037
IDH(例)			25.889 ^c	<0.001
突变	2	17		
野生	24	4		

a:t检验, b:U检验, c:皮尔逊卡方检验。

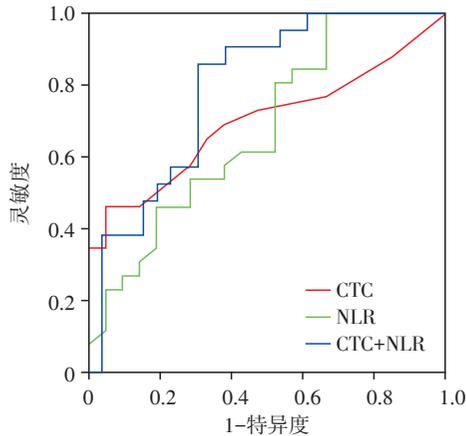


图2 ROC曲线分析结果

Figure 2 Results of ROC curve analysis

GBM患者分为高CTC组和低CTC组,并分析两组术前CTC计数和血液学指标的关系。结果显示两组白细胞计数($P=0.017$)、中性粒细胞计数($P=0.031$)以及淋巴细胞计数($P=0.018$)差异具有统计学意义,血小板($P=0.188$)、NLR($P=0.938$)与PLR($P=0.116$)差异无统计学意义。为明确CTC同肿瘤的体积和结构是否相关,进一步比较了两组术前CTC计数和影像学指标的关系。在26例GBM患者中,排除了9例术前于外院行MR而缺少原始DICOM数据的患者,剩余17例患者影像学数据分析结果显示肿瘤体积($P=0.137$)、水肿体积($P=0.659$)与水肿/肿瘤比值($P=0.670$)在两组间差异无统计学意义(表2)。

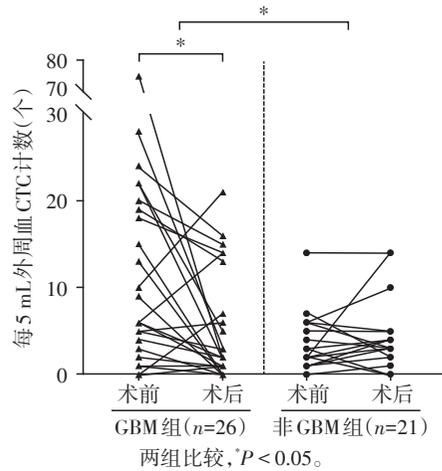


图3 GBM与非GBM患者术前术后CTC计数比较

Figure 3 Comparison of pre- and post- operative CTC counts in GBM and non-GBM patients

26例GBM患者随访过程中13例患者失访,12例患者出现疾病进展并最终死亡,1例患者生存。行Kaplan-Meier生存分析显示低CTC组患者平均生存时间(23.333 ± 5.404)个月,高CTC组平均生存时间(8.643 ± 2.516)个月,差异有统计学意义($P=0.017$,图4)。

3 讨论

CTC作为从肿瘤病灶脱落并进入外周血液循环的肿瘤细胞,在肿瘤转移过程中发挥重要作用。

表2 术前不同CTC水平GBM患者的临床特点

Table 2 Clinical characteristics of GBM patients with different pre-operative CTC levels

指标	高CTC组(n=10)	低CTC组(n=16)	t/z/χ ² 值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	51.300 ± 17.043	56.938 ± 12.974	-0.975 ^a	0.349
性别(例)			— ^d	1.000
男	7	12		
女	3	4		
每5 mL外周血中CTC计数[个, $M(P_{25}, P_{75})$]	21.000(17.250, 25.000)	3.500(1.000, 6.000)	4.226 ^c	<0.001
白细胞[×10 ⁹ 个/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	8.950(6.263, 10.970)	5.881(4.633, 6.653)	2.372 ^c	0.017
中性粒细胞[×10 ⁹ 个/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	5.290(4.110, 7.450)	3.350(2.880, 4.928)	2.161 ^c	0.031
中性粒细胞比例(% , $\bar{x} \pm s$)	62.911 ± 9.028	64.260 ± 9.770	-0.352 ^a	0.728
淋巴细胞(×10 ⁹ 个/L, $\bar{x} \pm s$)	2.178 ± 0.811	1.428 ± 0.387	2.738 ^b	0.018
淋巴细胞比例(% , $\bar{x} \pm s$)	25.028 ± 5.196	24.688 ± 7.525	0.125 ^a	0.902
血小板(×10 ⁹ 个/L, $\bar{x} \pm s$)	221.500 ± 45.918	194.563 ± 51.257	1.355 ^a	0.188
PLR(% , $\bar{x} \pm s$)	114.377 ± 41.856	143.862 ± 46.602	-1.630 ^a	0.116
NLR[%, $M(P_{25}, P_{75})$]	2.535(1.963, 3.180)	2.270(1.883, 4.253)	0.105 ^c	0.938
肿瘤体积 ^e (cm ³ , $\bar{x} \pm s$)	68.014 ± 41.619	40.417 ± 16.538	1.672 ^a	0.137
水肿体积 ^e (cm ³ , $M(P_{25}, P_{75})$)	51.251(25.360, 113.283)	68.431(31.528, 81.974)	0.498 ^c	0.659
水肿/肿瘤比值 ^e ($\bar{x} \pm s$)	155.882 ± 138.774	183.677 ± 128.220	0.435 ^a	0.670

a: t检验, b: 校正t检验, c: U检验, d: Fisher精确概率法。e: 排除了9例术前于外院行MR而缺少原始DICOM数据的患者资料。

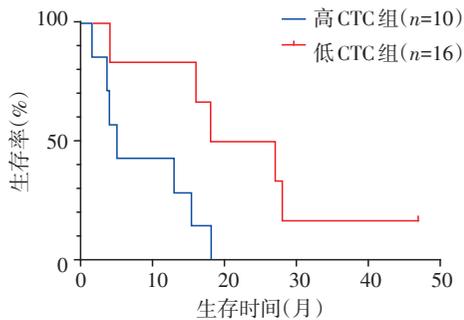


图4 高CTC组与低CTC组患者生存分析

Figure 4 Survival analysis of high-CTC group and low-CTC group

CTC液体活检与侵入式组织活检相比,具有样本易获取易保存、可提供动态监测信息、反映肿瘤细胞基因组转录组等多组学信息的优势。胶质瘤被认为是局限于中枢神经系统内的肿瘤,仅有0.4%~2%发生颅外转移^[13],转移部位多位于肝、肺、淋巴结,提示胶质瘤亦存在经血液播散途径^[14]。Müller等^[15]从胶质瘤患者外周静脉血中分离出胶质纤维酸性蛋白阳性细胞,首次确认了胶质瘤同样存在CTC。李铭孝等^[16]报道外周血中胶质瘤CTC阳性率可达90.9%,且呈现数量随胶质瘤级别增高而逐渐增加的趋势。本研究中各级别胶质瘤患者术前外周血CTC阳性率达87.2%,且GBM患者术前CTC计数显著高于非GBM患者。该结果与现有研究结论相符,提示生成CTC是胶质瘤的常见生物学行为。

既往研究提示多种肿瘤中CTC数量与肿瘤预后关系密切。Amato等^[17]报道在前列腺癌患者中,每7.5 mL外周血CTC计数≥5个提示患者预后不良,且与患者无进展生存期与OS负相关。在转移性乳腺癌中,Cristofanilli等^[18]报道每7.5 mL外周血CTC≥5个可作为疾病的总体预后预测指标;Janni等^[19]报道在经新辅助化疗后的乳腺癌患者中,每7.5 mL外周血CTC≥1个可作为独立预后预测指标。在胶质瘤中CTC的预后预测报道较少。本研究发现术前高CTC的GBM患者OS较术前低CTC患者显著缩短,提示术前CTC水平对GBM预后具有预测价值,术前高CTC提示GBM患者预后不良。在术后CTC改变方面,GBM患者经手术治疗后CTC多表现为下降。Zhang等^[20]分析79例WHO I至IV级胶质瘤患者随访结果,报道术后端粒酶阳性CTC残留(每4 mL外周血CTC > 1个)患者的OS较CTC阴性患者显著缩短,且在各级别胶质瘤中术后CTC残留均与无病生存期及OS缩短相关。该结论同本研究结论有差异,但由于CTC分离方法和判定标准不同,结论间的比较存在一定困难。

本研究还进一步探究了GBM患者CTC计数与血液学、影像学指标的关系。结果提示术前高CTC的GBM患者和低CTC的GBM患者间白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数差异有统计学意义,而影像学指标差异无统计学意义。胶质瘤可

分泌多种细胞因子,募集中性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞等多种非肿瘤细胞并构成独特的肿瘤微环境^[21]。瘤内中性粒细胞浸润程度同胶质瘤级别密切相关,高中性粒细胞浸润预示患者预后不佳^[22-23]。Wang等^[24]发现术前外周中性粒细胞计数及淋巴细胞计数与胶质瘤级别及预后相关,NLR > 3.2提示预后不良。Zha等^[25]根据免疫组化所见瘤内中性粒细胞染色情况计算免疫组化评分并行半定量分析,发现外周中性粒细胞计数同瘤内浸润中性粒细胞评分呈显著正相关,同时亦提出中性粒细胞可经中性粒细胞胞外诱捕网激活HMGB1/RAGE/IL-8轴促进胶质瘤进展。以上研究均提示外周中性粒细胞计数可部分反映颅内胶质瘤病灶的炎症反应强度。本研究发现GBM患者的术前中性粒细胞与NLR水平均显著高于非GBM患者,CTC与NLR联合行GBM术前诊断较为准确,高于任一指标单独应用,结论与现有研究相符,提示CTC与炎症反应强度相关。

国内2021版《循环肿瘤细胞临床应用与实验室检测专家共识》的发布,标志着以CTC为代表的体液检测也正逐步进入临床应用阶段^[26]。共识中提及CTC计数可用于多种实体肿瘤的疗效评价和预后评估,应结合具体肿瘤类型和CTC检测方法选择合适的判断阈值,也说明CTC检测具有较好的应用前景,但也需要更多临床研究和指南规范来进一步拓实。本研究结果初步展示了CTC检测在协助GBM患者临床诊断和预测预后中的应用价值,但也存在一定局限性,例如样本量较少,为单中心研究,目前缺少对胶质瘤CTC的公认定义及检测手段导致研究结论推广存在难度。

[参考文献]

- [1] WEN P Y, WELLER M, LEE E Q, et al. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions [J]. *Neuro Oncol*, 2020, 22(8): 1073-1113
- [2] ROGER S, SOPHIET, ANDREW K, et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs. maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2017, 318(23): 2306-2316
- [3] KATARINA K, ELISKA P, VLADIMIRA P, et al. Next generation sequencing of glioblastoma circulating tumor cells: non-invasive solution for disease monitoring [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(5): 4489-4499
- [4] MATHAI R A, VIDYA R V S, REDDY B S, et al. Potential utility of liquid biopsy as a diagnostic and prognostic tool for the assessment of solid tumors: implications in the precision oncology [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(3): 373
- [5] HEITZER E, HAQUE I S, ROBERTS C E S, et al. Current and future perspectives of liquid biopsies in genomics-driven oncology [J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20(2): 71-88
- [6] CHISTIakov D A, CHEKHONIN V P. Circulating tumor cells and their advances to promote cancer metastasis and relapse, with focus on glioblastoma multiforme [J]. *Exp Mol Pathol*, 2018, 105(2): 166-174
- [7] KROL I, CASTRO-GINER F, MAURER M, et al. Detection of circulating tumour cell clusters in human glioblastoma [J]. *Br J Cancer*, 2018, 119(4): 487-491
- [8] 王鑫羊,夏添松. 循环肿瘤细胞在转移性乳腺癌中的应用 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2022, 42(1): 142-146
- [9] 官燕飞,陈志强,袁春雷,等. 基于外周血循环肿瘤细胞和ROMA指数联合检测在早期卵巢上皮性癌诊断中的初步评价 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2020, 40(4): 570-574
- [10] 傅卫,王水,杜青,等. 巢式RT-PCR检测乳腺癌外周血循环肿瘤细胞的临床价值 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2010, 30(6): 818-821
- [11] 崇梅红,王水,查小明,等. 实时荧光定量PCR法检测乳腺癌外周血循环肿瘤细胞的临床价值 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2012, 32(2): 220-225
- [12] 陈立久,颜伟,李文涛,等. 胶质母细胞瘤手术切除程度与患者生存预后的相关性分析 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2019, 46(2): 154-158
- [13] BEAUCHESNE P. Extra-neural metastases of malignant gliomas: myth or reality? [J]. *Cancers*, 2011, 3(1): 461-477
- [14] HAMILTON J D, RAPP M, SCHNEIDERHAN T, et al. Glioblastoma multiforme metastasis outside the CNS: three case reports and possible mechanisms of escape [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(22): 80-84
- [15] MÜLLER C, HOLTSCHMIDT J, AUER M, et al. Hematogenous dissemination of glioblastoma multiforme [J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(247): 247ra101
- [16] 李铭孝,任晓辉,蒋海辉,等. 利用异倍体细胞鉴定技术鉴定胶质瘤患者血循环中肿瘤细胞 [J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(15): 1184-1188
- [17] AMATO R J, MELNIKOVA V, ZHANG Y J, et al. Epithelial cell adhesion molecule - positive circulating tumor cells as predictive biomarker in patients with prostate cancer [J]. *Urology*, 2013, 81(6): 1303-1307
- [18] CRISTOFANILLI M, BUDD G T, ELLIS M J, et al. Circulating tumor cells (CTCs) in glioblastoma: a review (下转第841页)

- [19] ZELBER-SAGI S, BEN-ASSULI O, RABINOWICH L, et al. Response to the relationship between serum uric acid levels and NAFLD[J]. *Liver Int*, 2016, 36(5):769-770
- [20] SANCHEZ-VALLE V, CHAVEZ-TAPIA N C, URIBE M, et al. Role of oxidative stress and molecular changes in liver fibrosis: a review [J]. *Curr Med Chem*, 2012, 19(28):4850-4860
- [21] WAN X, XU C, LIN Y, et al. Uric acid regulates hepatic steatosis and insulin resistance through the NLRP3 inflammasome - dependent mechanism [J]. *J Hepatol*, 2016, 64(4):925-932
- [22] KIR E, GÜVEN ATICI A, GÜLLÜ Y T, et al. The relationship between serum uric acid level and uric acid/creatinine ratio with chronic obstructive pulmonary disease severity (stable or acute exacerbation) and the development of cor pulmonale[J]. *Int J Clin Pract*, 2021, 75(8):14303
- [23] TAO J, SHEN X, LI J, et al. Serum uric acid to creatinine ratio and metabolic syndrome in postmenopausal Chinese women[J]. *Medicine*, 2020, 99(17):19959
- [24] KIM H S, CHO Y K, KIM E H, et al. Triglyceride glucose-waist circumference is superior to the homeostasis model assessment of insulin resistance in identifying nonalcoholic fatty liver disease in healthy subjects [J]. *J Clin Med*, 2021, 11(1):41
- [25] 高云龙, 吴雄健. 代谢性疾病驱动下的非酒精性脂肪性肝病[J]. *赣南医学院学报*, 2022, 42(7):758-764
- [26] 王园园, 蒋建萍. 非酒精性脂肪肝与代谢综合征各组分关系的研究进展[J]. *中国当代医药*, 2022, 29(15):36-39
- [27] MCPHERSON S, HARDY T, HENDERSON E, et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management [J]. *J Hepatol*, 2015, 62(5):1148-1155
- [28] FERGUSON D, FINCK B N. Emerging therapeutic approaches for the treatment of NAFLD and type 2 diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(8):484-495
- [29] MU W, CHENG X F, LIU Y, et al. Potential nexus of non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: insulin resistance between hepatic and peripheral tissues [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 9:1566
- [30] OLEFSKY J M, GLASS C K. Macrophages, inflammation, and insulin resistance [J]. *Annu Rev Physiol*, 2010, 72:219-246
- [31] JOU J, CHOI S, DIEHL A. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Semin Liver Dis*, 2008, 28(4):370-379
- [32] TARGHER G, LONARDO A, BYRNE C D. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(2):99-114
- [收稿日期] 2022-11-14
(本文编辑:陈汐敏)

(上接第812页)

- lating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(8):781-791
- [19] JANNI W J, RACK B, TERSTAPPEN L W, et al. Pooled analysis of the prognostic relevance of circulating tumor cells in primary breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(10):2583-2593
- [20] ZHANG W, QIN T, YANG Z, et al. Telomerase-positive circulating tumor cells are associated with poor prognosis via a neutrophil-mediated inflammatory immune environment in glioma [J]. *BMC Med*, 2021, 19(1):277
- [21] LOHR J, RATLIFF T, HUPPERTZ A, et al. Effector T-cell infiltration positively impacts survival of glioblastoma patients and is impaired by tumor-derived TGF- β [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(13):4296-4308
- [22] YANG C, WEN H B, ZHAO Y H, et al. Systemic inflammatory indicators as prognosticators in glioblastoma patients: a comprehensive meta-analysis [J]. *Front Neurol*, 2020, 11:580101
- [23] DE LEO A, UGOLINI A, VEGLIA F. Myeloid cells in glioblastoma microenvironment [J]. *Cells*, 2020, 10(1):18
- [24] WANG Z L, ZHANG C B, LIU Y Q, et al. Peripheral blood test provides a practical method for glioma evaluation and prognosis prediction [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(8):876-883
- [25] ZHA C J, MENG X Q, LI L L, et al. Neutrophil extracellular traps mediate the crosstalk between glioma progression and the tumor microenvironment via the HMGB1/RAGE/IL-8 axis [J]. *Cancer Biol Med*, 2020, 17(1):154-168
- [26] 中华医学会检验医学分会分子诊断学组. 循环肿瘤细胞临床应用与实验室检测专家共识 [J]. *中华检验医学杂志*, 2021, 44(11):1008-1020
- [收稿日期] 2022-11-23
(本文编辑:陈汐敏)