

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.05.002

· 专家论坛(专题) ·

循环肿瘤细胞纳米检测技术用于肿瘤早期诊断的探索

王雷^{1,2}, 胡志远¹(1. 中科院国家纳米科学中心 纳米生物效应与安全性重点实验室, 北京 100190; 2. 北京大学国家发展研究院, 北京 100871)

[摘要] 循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)在外周血中的存在和循环被认为是引起肿瘤远处转移的主要原因。与传统的影像学检测手段相比, CTC检测技术作为一种非侵袭性的检测手段, 其操作更简便、更安全和精准。此外, CTC技术也助于研究者深入探讨肿瘤转移复发和耐药的机制。因此, CTC作为一种生物标志物, 在肿瘤的早筛、早诊、预后评估和疗效检测等过程中都有着极其重要的临床意义。中科院国家纳米科学中心研发的“肿瘤捕手”技术利用多肽纳米磁珠来捕获外周血中的CTC。目前, CTC检测技术已在国内多家顶级公立医院开展临床研究和试验, 大量临床数据表明, 其对于肿瘤早期诊断、预后判断和耐药性监测方面具有极大的指导意义。本文就CTC的研究进展, “肿瘤捕手”技术的研发和应用作一阐述。

[关键词] 循环肿瘤细胞, 肿瘤捕手, 精准医疗

[中图分类号] R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2016)05-0595-06

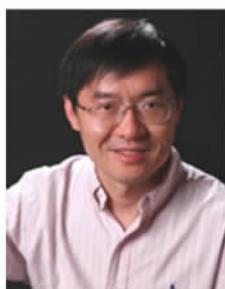
Exploration of using nanotechnologic detection for circulating tumor cell for diagnosis of early cancer

WANG Lei^{1,2}, HU Zhiyuan¹(1. Key Laboratory of Nano-biological Effects and Security, the National Center for Nanoscience, Chinese Academy of Science, Beijing 100190, China; 2. National School of Development at Peking University, Beijing 100871, China)

[Abstract] Existence and circulation of circulating tumor cell (CTC) in peripheral blood is recognized as a primary reason for distant metastasis of tumor. Compared with the conventional imaging diagnosed methods, CTC detection as a non-invasive detection approach is operation simpler, safer and more accurate. Moreover, CTC technique also helps researchers to explore further the mechanisms of tumor metastasis, recurrence and chemotherapy resistance. Therefore, CTC as a sensitive biomarker has important clinical significance in tumor screening, early diagnosis, prognostic evaluation and monitoring of curative efficiency. “Tumor fisher” developed by CAS is a technology which captures the CTC in peripheral blood using polypeptide nano magnetic beads. At present, the CTC detective technique has been used for clinical research and trial in many advanced public hospitals of China. A lot of clinical data indicated that this technology might have great guide significance for early diagnosis, prognostic judge and monitoring of drug resistance. The article will explained progresses of the CTC research and, development and application of the “tumor fisher” technique.

[Key words] circulating tumor cell, tumor fisher, precision medicine

[Chin J Cancer Biother, 2016, 23(5): 595-600. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.05.002]



胡志远 国家纳米科学中心“百人计划”研究员, 中国科学院大学教授, 北京蛋白质组国家重点实验室客座研究员, 美国FDA医疗器械审评专家。2005年获约翰霍普金斯大学生物化学博士学位, 2011年加入国家纳米科学中心, 研究领域为纳米技术在转化医学上的应用, 重点探索纳米科学和分子组学的交叉前沿。在*PNAS*、*Mol Cell Proteomics*、*J Clin Invest*、*Adv Mater*等学术刊物上发表SCI论文40多篇, 论文先后被同行他引2000余次。

[基金项目] 国家高技术研究发展计划(No. 2015AA02408); 国家自然科学基金资助项目(No. 31470049, No. 31270875); 北京市科技计划资助项目(No. 2014-2015)。Project supported by the National High-tech R&D Program of China(No. 2015AA02408), the National Natural Science Foundation of China(No. 31470049, No. 31270875), and the Municipal Science and Technology Plan of Beijing(No. 2014-2015)

[作者简介] 王雷(1987-), 河北承德人, 硕士生, 主要从事生物技术产业化与医疗健康研究, E-mail: wanglei@nanopep.com

[通信作者] 胡志远(HU Zhiyuan, corresponding author), E-mail: huzy@nanoctr.cn

[优先发表]

癌症正在成为威胁全人类健康的头号杀手。仅以中国为例, 2015年中国的新发肿瘤病例达到429万, 平均每分钟有8人被诊断为恶性肿瘤, 因癌症死亡人数更达到了281万^[1]。过去30年间, 尽管外科、放疗技术不断提高, 内科化疗和靶向药物不断开发, 治疗理念也不断更新, 但是多种常见高发恶性肿瘤(如肺癌、乳腺癌、肝癌等)患者5年生存率仅提高了5%~15%, 远不尽人意^[2]。而肿瘤的复发、转移和耐药是导致治疗失败、生存时间短的重要原因^[3]。有数据^[1]显示, 目前我国恶性肿瘤术后1年复发率达60%, 死于肿瘤复发和转移的患者超过80%。另有统计数据^[4]证明, 即使早、中期患者在经过局部治疗(手术、放疗)以及全身治疗后, 仍有1/2患者出现亚临床转移。因此深入探寻新的肿瘤早筛技术和肿瘤复发、转移的关键分子机制及能有效阻止癌症复发转移的潜在药物靶点, 已经成为改善肿瘤患者生存的重要途径^[5]。循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTC)最早报道于140年前^[6], 但直到最近才以雷霆之势声名鹊起。越来越多的证据^[7]表明, 在表现出任何临床特征前, 肿瘤细胞已从原发病灶脱落, 并进入血液循环, 这些CTC最终可能形成远处转移灶。因此, CTC作为一种生物标志物, 在肿瘤的早筛、早诊、预后评估、分级和药效检测等过程中都有着极其重要的临床意义。笔者的团队研发的“肿瘤捕手”(“tumor fisher”)技术利用多肽纳米磁珠来捕获外周血中的CTC, 其技术成熟, 已与多家医院合作应用于临床, 目前已取得了具有重要指导意义的临床数据。

1 医学界的广泛共识: 肿瘤的早筛和早诊比治疗更有效率

近年来的医学研究和临床数据^[8]均表明, 借助医疗技术手段, 在癌症发病早期发现及早诊断, 并及时给予有效适当的积极干预, 可极大地提高肿瘤患者的5年生存率, 并改善患者的生活质量。癌症早筛的重要意义也已经成为医学界的广泛共识。随着医疗新技术在全球的不断推广与应用, 目前我国在恶性肿瘤治疗方面的技术水平与西方发达国家地区均处在同一水平上, 相差无几。通过对比美、日、中三国癌症患者的5年生存率发现, 美国这一指标高达69%^[9], 日本66%^[10], 而中国不足40%^[11], 与美、日相比仍存在较大差距(图1)。如此悬殊的数据差异, 究竟是由何原因造成的呢? 人们不能忽略这样一个事实: 在美国和日本, 国家的医疗服务和医疗健康保险计划中, 都对肿瘤筛查有着极高的要求,

因此形成了成熟、完善且覆盖全国的肿瘤筛查服务体系, 医保覆盖人群或医疗健康保险的投保人须按要求定期参与高发恶性肿瘤的筛查检测项目。例如日本的体检项目中就有用于大肠癌筛查的结肠镜检查项目。根据全国肿瘤防治研究办公室主任陈万青教授的《2015中国癌症统计》^[1]中的资料, 中国结肠癌的发病率为376.3/10万人, 死亡率是191.0/10万人。图1中的数据显示, 中国大肠癌患者的5年生存率不足50%, 而日本在这一指标上高达70%, 这无疑是得益于普遍推行的结肠镜检查才实现的。同时研究表明, 癌症潜伏期通常长达10年以上, 定期进行筛查、早诊断并早干预的患者, 将能更早地接受治疗, 从而避免癌症发展至中晚期才接受救治的痛苦。因此, 在攻克肿瘤这一大难题上, 将抗癌战线前移, 在癌症早期进行筛查, 可极大地改善患者的生存期与生活质量。

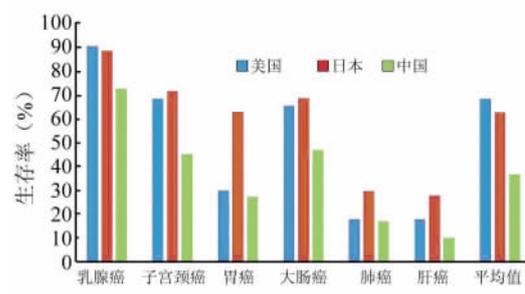


图1 美、日、中三国癌症患者5年生存率对比^[9-10]

2 CTC检测技术是实现肿瘤早诊的突破性技术

CTC是从原发或转移实体肿瘤组织脱落进入到血管中, 并能在外周血液中循环的肿瘤细胞, 其产生的原因可以是自发脱落也可能是因为治疗操作所致^[11]。1869年, 澳大利亚学者Ashworth^[6]在一例转移性癌症患者的血液中首次观察到了CTC, 认为患者体内的实体瘤会将一些肿瘤细胞释放到血液中, 而血检中发现的肿瘤细胞与实体瘤细胞具有相同的生物学特性。CTC在外周血中的存在和循环被认为是引起肿瘤远处转移的主要原因^[12]。近年来, 随着检测技术的不断发展, CTC相关的研究已经成为肿瘤临床研究中的前沿和热点^[13-15]。CTC在多种上皮源性肿瘤中被检测到, 包括乳腺癌^[16-19]、前列腺癌^[20-23]、肺癌^[24-27]、结肠癌^[28-31]等。CTC是肿瘤发生远处转移的必经之路, 因此在外周血中检测到肿瘤细胞预示着有转移潜力肿瘤发生的可能。良性肿瘤细胞不会进入外周血, 因此通过持续地检测外周

血,可以在肿瘤发生恶性转移的早期就被发现。

与传统的影像学手段,如正电子发射计算机断层显像技术(positron emission computed tomography imaging technology, PET-CT)相比,CTC 检测作为一种非侵袭性的检测技术,操作更简便^[32];对被检测者而言,只需通过抽取几毫升外周血便可开展筛查,而无需受到 PET-CT 高强辐射和因炎症而造成的假阳性等干扰因素影响^[33]。同时 CTC 检测技术有助于深入探讨肿瘤转移、复发和耐药的机制,将有助于更好地了解肿瘤复发、转移、耐药的生物遗传学机制^[34-35]。另一方面,CTC 的深度分析还可以为疗效评价、预后判断以及个体化治疗提供可靠的依据,并有效解决传统手段无法避免的肿瘤细胞异质性问题^[25,36-37],这些巨大的优势使得 CTC 检测技术成为了近年来肿瘤研究的大热门领域之一。

3 “肿瘤捕手”是捕获游离 CTC 的高灵敏技术

由中科院国家纳米科学中心研发的“肿瘤捕手”(“tumor fisher”)技术利用多肽纳米磁珠(poly-peptide nano magnetic beads)来捕获外周血中的 CTC,具体来说,通过在纳米尺度的磁珠上修饰自主研发的肿瘤特异性识别多肽,识别包括 EpCAM、HER2、EGFR 等靶点,即可捕获外周血中的 CTC,利用高分辨的荧光显微镜检测和鉴定,就可以识别被检测者血液中是否存在 CTC。据文献^[38]报道,CTC 最早可在肿瘤组织 1 mm 大小时即可检出,而通常的影像学技术发现肿瘤时,肿瘤组织已经发展到 10 mm 以上,即使分辨率最高的 PET-CT 技术也只能检测出 5 mm 以上的肿瘤组织^[39-40],所以影像学检测出的肿瘤常常为时已晚(图 2)。

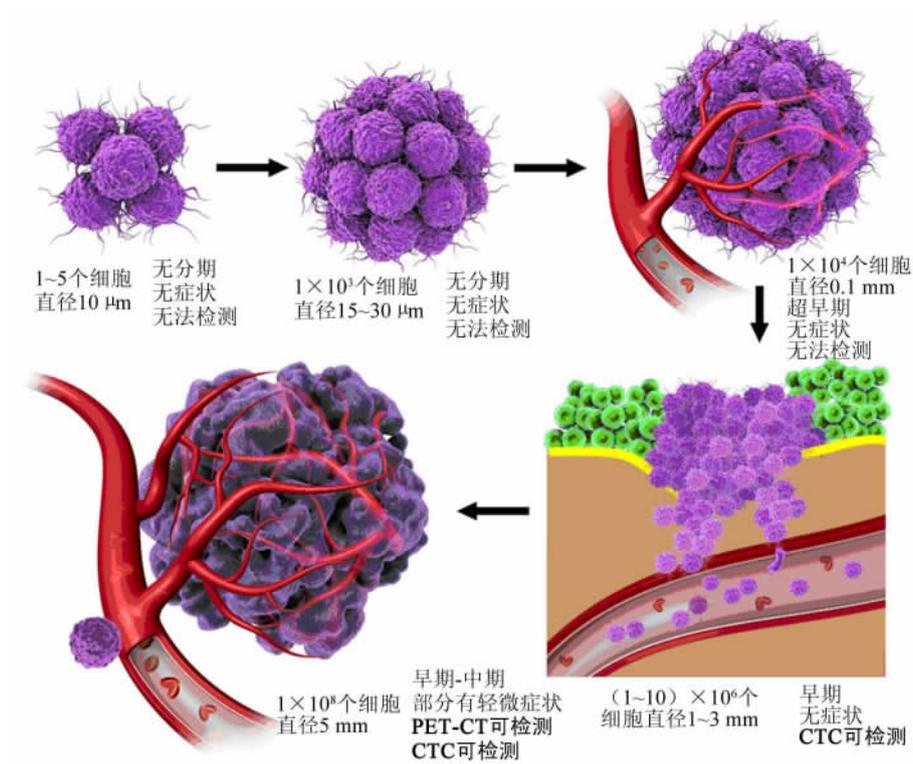


图 2 CTC 检测和影像学技术早期筛查肿瘤优势的比较

“肿瘤捕手”技术完全为自主研发,其中多项关键技术已形成了一系列的发明专利。首先,研究团队拥有高通量、微量化的多肽合成技术,该技术已经形成较成熟的商品化多肽合成仪,可以快速、自动化合成游离的或与特定载体连接的多肽;其次,研发了基于微流控芯片的高通量多肽筛选技术,该技术可以从大容量肽库中快速筛选获得阳性的靶标多肽,从而可以对肿瘤进行快速检测。之后,研究团队基

于以上两项技术开发了拓展应用技术,主要是多肽纳米磁珠用于 CTC 的分析技术等。目前,这些关键技术已经较为成熟,其中高通量多肽仪器已经稳定运行 2 年之久。2014 年 11 月代表中科院参加上海国际工业博览会受到业内关注,高通量多肽筛选芯片制造工艺和筛选过程已经成熟并得到验证,前期已经筛选得到多条靶向肿瘤的多肽,研究成果已经发表于业内知名的 SCI 杂志^[41-45]。多肽纳米磁珠用

于 CTC 分析技术已经通过实验室验证并进行了上千例临床样品的分析,多篇临床研究论文即将发表。2016年6月受邀参加在北京展览馆举行的国家“十二五”科技创新成就展,受到广泛关注。

4 “肿瘤捕手”技术在肿瘤精准医疗中的应用

目前,“肿瘤捕手”CTC 检测技术已在国内多家顶级公立医院开展临床研究和试验,在协和医院、医科院肿瘤医院、北京大学肿瘤医院、友谊医院、解放军 307 医院等开展了肺癌、肝癌、结直肠癌、乳腺癌等多种癌症的临床试验。1 000 余例的临床数据表明,“肿瘤捕手”对于预后判断和肿瘤耐药性监测方面具有极大的指导意义,并得到了众多医学专家的认可与肯定。例如,与医科院肿瘤医院消化外科蔡建强主任和毕新宇、赵宏副主任等合作的肝癌和结直肠癌临床试验中,在手术前使用“肿瘤捕手”技术对 30 例患者的检出率达到了 86%,而手术后检测到大部分患者外周血中的 CTC 数目都呈现了不同程度的减少,验证了手术的有效性。其中,仅有 2 例患者在术后外周血中的 CTC 数目不降反增。在“肿瘤捕手”团队专家与几位主任医师的建议下,对这 2 名患者持续跟踪,都比影像学更早地发现了肿瘤转移,从而证明 CTC 检测技术在肿瘤病灶切除的情况下,仍能够监测患者体内的肿瘤转移、复发等病情变化,这是传统影像学、穿刺活检技术难于做到的;而且,CTC 检测更有利于对患者的治疗方案作实时的调整。另外,在北京友谊医院的临床研究中,消化道早期癌的发现率达到了 68%,这是一项在肿瘤早筛方面非常令人鼓舞的进展。

PD-1 和 PD-L1 单抗药物,在过去一年是让多少肿瘤患者望穿秋水的“肿瘤神药”,终于在国内多家医院开始临床试验。然而,前期国外的临床数据表明并不是所有的人群都对这类药物有反应。因此,许多的临床试验都把组织学上 PD-L1 的表达作为伴随诊断标志物,PD-1 高表达人群更适用于该药。但是并不是所有的患者都可以得到组织样品,作为液体活检的重要手段,CTC 易于从外周血中获得,CTC 上 PD-L1 的表达水平与药物疗效的关系是目前非常热门的研究课题,肿瘤免疫治疗是否对转移性肿瘤有效以及与 PD-L1 表达的相关性等是需要回答的重要问题。目前 ASCO 已发表关于 CTC 可检测出 PD-L1 表达的文章,可进一步探索 CTC 检测与 PD-L1 抑制剂疗效的相关性,提示 CTC 检测在放疗与免疫治疗的联合中的重要意义。国家纳米科学中心胡志远课题组已经开发了基于细胞荧光定量的

CTC PD-L1 蛋白表达检测试剂盒,为这一研究领域提供了重要工具。

此外,“肿瘤捕手”正在积极拓展与医疗保险公司、健康管理机构的合作业务,在为肿瘤患者提供预后监测、个性化用药指导和耐药性监测等服务的同时,更有志于为广大健康人群、特别是有患癌风险的高危人群带去福音,通过定期筛查服务,有效防范恶性肿瘤对患者及其家庭所带来的巨大伤害。

5 结 语

综上所述,CTC 检测是一项简便、无创、高灵敏度的肿瘤检测手段,能提供大量重要的分子和病理学数据,已迅速成为肿瘤防治过程中一项重要的实验研究和临床应用的工具,并可应用于大部分中国高发的恶性肿瘤。现在,CTC 检测技术的研究已经逐步实现由实验室到临床的转化,而且其领域已逐渐由计数向外拓展,越来越多的研究已集中在对 CTC 的分子表征上,从而进一步深入探讨肿瘤的生物学机制和转移机制。目前,北京中科纳泰生物科技有限公司作为“肿瘤捕手”CTC 检测技术的落地和转化加速器,正在积极推动该项技术早日获批,并积极研发下游分子诊断产品;同时,研发可对捕获得到的 CTC 进行基因型分析的单细胞测序技术,打造前沿精准的技术体系与高端产品服务体系,从而不断地提升国人的健康水平,让肿瘤细胞无处遁形,并与其他前沿的肿瘤诊疗手段和技术相结合,全面促进我国的肿瘤精准医疗,早日使癌症从谈癌色变的“不治之症”转变为可防可治的“慢性疾病”。

[参 考 文 献]

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132. DOI:10.3322/caac.21338.
- [2] SHI J, ZHANG Y, QU C, et al. Burden of cancer in China: data on disability-adjusted life years [J]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, 2015, 49(4): 365-369.
- [3] SIDDIQUI J A, SINGH A, CHAGTOO M, et al. Phytochemicals for breast cancer therapy: current status and future implications [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2015, 15(2): 116-135.
- [4] ZENG H, ZHENG R, GUO Y, et al. Cancer survival in China, 2003-2005: a population-based study [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(8): 1921-1930. DOI:10.1002/ijc.29227.
- [5] FRACZEK N, BRONISZ I, PIETRYKA M, et al. An outline of main factors of drug resistance influencing cancer therapy [J/OL]. *J Chemother*, 2016, 20: 1-8 [2016-09-10]. <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1120009X.2016.1218158>. DOI:10.1080/1120009x.2016.1218158.
- [6] ASHWORTH T R. A case of cancer in which cells similar to those

- in tumors were seen in the blood after death [J]. *Aust Med J*, 1869,14: 146-149.
- [7] RAO G C, CHRISTOPHER L, MADELINE R, et al. Analysis of circulating tumor cells, fragments, and debris: US 8,329,422 B2 [P/OL]. 2012 [2016-09-10]. <http://doc.utwente.nl/84822/>.
- [8] SCHIFFMAN J D, FISHER P G, GIBBS P. Early detection of cancer: past, present, and future [J/OL]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2015, 2015: 57-65 [2016-09-10]. <http://meetinglibrary.asco.org/edbook>. DOI:10.14694/EdBook_AM.2015.35.57.
- [9] SOCIETY A C. Cancer facts & figures 2016 [R/OL]. (2016-01-07) [2016-09-10]. <http://www.cancer.org/research/cancer-factsstatistics/cancerfactsfigures2016/>.
- [10] JAPAN NCC. Cancer statistics in Japan-2014 [R/OL]. (2015-05-21) [2016-09-10]. http://ganjoho.jp/en/professional/statistics/brochure/2014_en.html.
- [11] MATEO J, GERLINGER M, RODRIGUES D N, et al. The promise of circulating tumor cell analysis in cancer management [J]. *Genome Biol*, 2014, 15(8): 448. DOI: 10.1186/s13059-014-0448-5.
- [12] ZHANG C, GUAN Y, SUN Y, et al. Tumor heterogeneity and circulating tumor cells [J]. *Cancer Lett*, 2016, 374(2): 216-223. DOI:10.1016/j.canlet.2016.02.024.
- [13] KOLBL A C, JESCHKE U, ANDERGASSEN U. The significance of epithelial - to - mesenchymal transition for circulating tumor cells [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(8). pii: E1308 [2016-09-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5000705/>. DOI:10.3390/ijms17081308.
- [14] MILLNER L M, STROTMAN L N. The future of precision medicine in oncology [J]. *Clin Lab Med*, 2016, 36(3): 557-573. DOI:10.1016/j.cell.2016.05.003.
- [15] CHEUNG K J, EWALD A J. A collective route to metastasis: seeding by tumor cell clusters [J]. *Science*, 2016, 352(6282): 167-169. DOI:10.1126/science.aaf6546.
- [16] MEUNIER A, HERNANDEZ-CASTRO J A, TURNER K, et al. Combination of mechanical and molecular filtration for enhanced enrichment of circulating tumor cells [J]. *Anal Chem*, 2016, 88(17): 8510-8517. DOI:10.1021/acs.analchem.6b01324.
- [17] ACETO N, BARDIA A, MIYAMOTO D T, et al. Circulating tumor cell clusters are oligoclonal precursors of breast cancer metastasis [J]. *Cell*, 2014, 158(5): 1110-1122. DOI: 10.1016/j.cell.2014.07.013.
- [18] ERRICO A. Breast cancer: CTCs-a predictive approach for targeted cancer therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2014, 11(1): 501. DOI:10.1038/nrclinonc.2014.129.
- [19] HELISSEY C, BERGER F, COTTU P, et al. Circulating tumor cell thresholds and survival scores in advanced metastatic breast cancer: the observational step of the CirCe01 phase III trial [J]. *Cancer Lett*, 2015, 360(2): 213-218. DOI:10.1016/j.canlet.2015.02.010.
- [20] GOLDKORN A, ELY B, TANGEN C M, et al. Circulating tumor cell telomerase activity as a prognostic marker for overall survival in SWOG 0421: a phase III metastatic castration resistant prostate cancer trial [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(8): 1856-1862. DOI: 10.1002/ijc.29212.
- [21] LOH J, JOVANOVIC L, LEHMAN M, et al. Circulating tumor cell detection in high-risk non-metastatic prostate cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, 140(12): 2157-2162. DOI:10.1007/s00432-014-1775-3.
- [22] THALGOTT M, RACK B, EIBER M, et al. Categorical versus continuous circulating tumor cell enumeration as early surrogate marker for therapy response and prognosis during docetaxel therapy in metastatic prostate cancer patients [J/OL]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 458 [2016-09-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4459665/>. DOI:10.1186/s12885-015-1478-4.
- [23] LOWES L E, LOCK M, RODRIGUES G, et al. The significance of circulating tumor cells in prostate cancer patients undergoing adjuvant or salvage radiation therapy [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2015, 18(4): 358-364. DOI:10.1038/pcan.2015.36.
- [24] NICOLAZZO C, RAIMONDI C, MANCINI M, et al. Monitoring PD-L1 positive circulating tumor cells in non-small cell lung cancer patients treated with the PD-1 inhibitor Nivolumab [J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 31726 [2016-09-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4995431/>. DOI:10.1038/srep31726.
- [25] HODGKINSON C L, MORROW C J, LI Y, et al. Tumorigenicity and genetic profiling of circulating tumor cells in small-cell lung cancer [J]. *Nat Med*, 2014, 20(8): 897-903. DOI:10.1038/nm.3600.
- [26] MYUNG J H, ROENGVORAPHOJ M, TAM K A, et al. Effective capture of circulating tumor cells from a transgenic mouse lung cancer model using dendrimer surfaces immobilized with anti-EGFR [J]. *Anal Chem*, 2015, 87(19): 10096-10102. DOI: 10.1021/acs.analchem.5b02766.
- [27] WANG J, LU W, TANG C, et al. Label-free isolation and mRNA detection of circulating tumor cells from patients with metastatic lung cancer for disease diagnosis and monitoring therapeutic efficacy [J]. *Anal Chem*, 2015, 87(23): 11893-11900. DOI: 10.1021/acs.analchem.5b03484.
- [28] WELINDER C, JANSSON B, LINDELL G, et al. Cytokeratin 20 improves the detection of circulating tumor cells in patients with colorectal cancer [J]. *Cancer Lett*, 2015, 358(1): 43-46. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.12.024.
- [29] FABBRI F, CARLONI S, ZOLI W, et al. Detection and recovery of circulating colon cancer cells using a dielectrophoresis-based device: KRAS mutation status in pure CTCs [J]. *Cancer Lett*, 2013, 335(1): 225-231. DOI:10.1016/j.canlet.2013.02.015.
- [30] 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/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 24517 [2016-09-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4830949/>. DOI: 10.1038/srep24517.
- [31] YOKOBORI T, IINUMA H, SHIMAMURA T, et al. Plastin3 is a novel marker for circulating tumor cells undergoing the epithelial-mesenchymal transition and is associated with colorectal cancer prognosis [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(7): 2059-2069. DOI: 10.1158/0008-5472.can-12-0326.
- [32] DE GIORGI U, MEGO M, ROHREN E M, et al. 18F-FDG PET/

- CT findings and circulating tumor cell counts in the monitoring of systemic therapies for bone metastases from breast cancer [J]. J Nucl Med, 2010, 51(8): 1213-1218. DOI: 10. 2967/jnumed. 110. 076455.
- [33] LEONG S M, TAN K M, CHUA H W, et al. Sampling circulating tumor cells for clinical benefits: how frequent? [J/OL]. J Hematol Oncol, 2015, 8: 75 [2016-09-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4488127/>. DOI: 10. 1186/s13045-015-0174-9.
- [34] BECKER T M, CAIXEIRO N J, LIM S H, et al. New frontiers in circulating tumor cell analysis: a reference guide for biomolecular profiling toward translational clinical use [J]. Int J Cancer, 2014, 134(11): 2523-2533. DOI: 10. 1002/ijc. 28516.
- [35] PAVESE J M, BERGAN R C. Circulating tumor cells exhibit a biologically aggressive cancer phenotype accompanied by selective resistance to chemotherapy [J]. Cancer Lett, 2014, 352(2): 179-186. DOI: 10. 1016/j. canlet. 2014. 06. 012.
- [36] KING J D, CASAVANT B P, LANG J M. Rapid translation of circulating tumor cell biomarkers into clinical practice: technology development, clinical needs and regulatory requirements [J]. Lab Chip, 2014, 14(1): 24-31. DOI: 10. 1039/c3lc50741f.
- [37] PANTEL K, ALIX-PANABIERES C. Functional studies on viable circulating tumor cells [J]. Clin Chem, 2016, 62(2): 328-334. DOI: 10. 1373/clinchem. 2015. 242537.
- [38] JOOSSE S A, GORGES T M, PANTEL K. Biology, detection, and clinical implications of circulating tumor cells [J]. EMBO Mol Med, 2015, 7(1): 1-11. DOI: 10. 15252/emmm. 201303698.
- [39] FASS L. Imaging and cancer: a review [J]. Mol Oncol, 2008, 2(2): 115-152. DOI: 10. 1016/j. molonc. 2008. 04. 001.
- [40] GENG L, WANG Z, JIA X, et al. HER2 targeting peptides screening and applications in tumor imaging and drug delivery [J]. Theranostics, 2016, 6(8): 1261-1273. DOI: 10. 7150/thno. 14302.
- [41] WANG W, WANG Z, BU X, et al. Discovering of tumor-targeting peptides using bi-functional microarray [J]. Adv Health Mater, 2015, 4(18): 2802-2808. DOI: 10. 1002/adhm. 201500724.
- [42] WANG Z, WANG W, GENG L, et al. Distinguishing of tumor cell-targeting peptide ligands through a color-encoding microarray [J]. Lab Chip, 2015, 15(24): 4512-4516. DOI: 10. 1039/c5lc01010a.
- [43] WANG Z, WANG W, BU X, et al. Microarray based screening of peptide nano probes for HER2 positive tumor [J]. Anal Chem, 2015, 87(16): 8367-8372. DOI: 10. 1021/acs. analchem. 5b01588.
- [44] GENG L, WANG Z, YANG X, et al. Structure-based design of peptides with high affinity and specificity to HER2 positive tumors [J]. Theranostics, 2015, 5(10): 1154-1165. DOI: 10. 7150/thno. 12398.
- [45] WANG W, ZHANG D, WEI Z, et al. Label-free detection microarray for novel peptide ligands screening base on MS-SPRI combination [J/OL]. Talanta, 2015, 134: 705-711 [2016-09-10]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039914014009941>. DOI: 10. 1016/j. talanta. 2014. 12. 012.
- [收稿日期] 2016-08-26 [修回日期] 2016-09-10
[本文编辑] 党瑞山

· 读者 · 作者 · 编者 ·

坚决贯彻执行国家七部委联合发布的《发表学术论文“五不准”》的规定

为弘扬科学精神,加强科学道德和学风建设,抵制学术不端行为,端正学风,维护风清气正的良好学术生态环境,重申和明确科技人员在发表学术论文过程中的科学道德行为规范,中国科协、教育部、卫生计生委、中科院、工程院和自然科学基金委等七部委联合下发了《发表学术论文“五不准”》的通知。本刊坚决贯彻执行“五不准”规定,加强对学术论文学术不端行为的审查和处罚措施。希望广大科技工作者、读者和作者,以及本刊的编委专家、审稿专家和相关工作人员都应加强学术道德自律,共同努力,捍卫学术尊严,维护良好学风。现将发表学术论文“五不准”摘录如下:

1. 不准由“第三方”代写论文。科技工作者应自己完成论文撰写,坚决抵制“第三方”提供论文代写服务。
2. 不准由“第三方”代投论文。科技工作者应学习、掌握学术期刊投稿程序,亲自完成提交论文、回应评审意见的全过程,坚决抵制“第三方”提供论文代投服务。
3. 不准由“第三方”对论文内容进行修改。论文作者委托“第三方”进行论文语言润色,应基于作者完成的论文原稿,且仅限于对语言表达方式的完善,坚决抵制以语言润色的名义修改论文的实质内容。
4. 不准提供虚假同行评审人信息。科技工作者在学术期刊发表论文如需推荐同行评审人,应确保所提供的评审人姓名、联系方式等信息真实可靠,坚决抵制同行评审环节的任何弄虚作假行为。
5. 不准违反论文署名规范。所有论文署名作者应事先审阅并同意署名发表论文,并对论文内容负有知情同意的责任;论文起草人必须事先征求署名作者对论文全文的意见并征得其署名同意。论文署名的每一位作者都必须对论文有实质性学术贡献,坚决抵制无实质性学术贡献者在论文上署名。

(本刊编辑部)