

主要取决于其相对表达量及磷酸化状态。SRSF1 在肿瘤中常呈高表达,可作为肿瘤标志物。鉴于 SRSF1 可以调节肿瘤基因和抑肿瘤基因选择性剪接,参与肿瘤发生、发展过程中,其可能是较好肿瘤诊断靶点,在肿瘤治疗中具有广阔应用前景。然而,目前 SRSF1 在肿瘤中研究仅有少量文献报道,其在肿瘤诊断及治疗作用有待于进一步研究。深入研究 SRSF1 在肿瘤中的作用及其作用机制,可给肿瘤诊断和治疗提供新方向。

参考文献

[1] Oltean S, Gammons M, Hulse R, et al. SRPK1 inhibition in vivo; modulation of VEGF splicing and potential treatment for multiple diseases[J]. Biochemical Society Transactions, 2012, 40(4): 831-835.

[2] Wang ET, Sandberg R, Luo S, et al. Alternative isoform regulation in human tissue transcriptomes[J]. Nature, 2008, 456(7221): 470-476.

[3] Fregoso OI, Das S, Akerman M, et al. Splicing-factor oncoprotein SRSF1 stabilizes p53 via RPL5 and induces cellular senescence[J]. Molecular Cell, 2013, 50(1): 56-66.

[4] Das S, Krainer AR. Emerging functions of SRSF1, splicing factor and oncoprotein, in RNA metabolism and cancer[J]. Molecular Cancer Research, 2014, 12(9): 1195-1204.

[5] Cléry A, Sinha R, Anczuków O, et al. Isolated pseudo-RNA-recognition motifs of SR proteins can regulate splicing using a noncanonical mode of RNA recognition[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2013, 110(30): e2802-2811.

[6] Pandit S, Zhou Y, Shiue L, et al. Genome-wide analysis reveals SR protein cooperation and competition in regulated splicing[J]. Molecular Cell, 2013, 50(2): 223-235.

[7] Cho S, Hoang A, Chakrabarti S, et al. The SRSF1 linker induces semi-conservative ESE binding by cooperating with the RRM s[J]. Nucleic Acids Research, 2011, 39(21): 9413-9421.

[8] Zhou Z, Fu XD. Regulation of splicing by SR proteins and SR protein-specific kinases[J]. Chromosoma, 2013, 122

(3): 191-207.

[9] Ghosh G, Adams JA. Phosphorylation mechanism and structure of serine-arginine protein kinases[J]. FEBS Journal, 2011, 278(4): 587-597.

[10] Anczuków O, Rosenberg AZ, Akerman M, et al. The splicing factor SRSF1 regulates apoptosis and proliferation to promote mammary epithelial cell transformation[J]. Nature Structural and Molecular Biology, 2012, 19(2): 220-228.

[11] Lee M, Dworkin AM, Gildea D, et al. RRP1B is a metastasis modifier that regulates the expression of alternative mRNA isoforms through interactions with SRSF1[J]. Oncogene, 2014, 33(14): 1818-1827.

[12] Comiskey DF, Jacob AG, Singh RK, et al. Splicing factor SRSF1 negatively regulates alternative splicing of MDM2 under damage[J]. Nucleic Acids Research, 2015, 43(8): 4202-4218.

[13] Miguel FJ, Sharma RD, Pajares MJ, et al. Identification of alternative splicing events regulated by the oncogenic factor SRSF1 in lung cancer[J]. Cancer Research, 2014, 74(4): 1105-1115.

[14] Shultz JC, Goehe RW, Murudkar CS, et al. SRSF1 regulates the alternative splicing of caspase 9 via a novel intronic splicing enhancer affecting the chemotherapeutic sensitivity of non-small cell lung cancer cells[J]. Molecular Cancer Research, 2011, 9(7): 889-900.

[15] Goncalves V, Henriques A, Pereira J, et al. Phosphorylation of SRSF1 by SRPK1 regulates alternative splicing of tumor-related Rac1b in colorectal cells[J]. RNA, 2014, 20(4): 474-482.

[16] Zou L, Zhang H, Du C, et al. Correlation of SRSF1 and PRMT1 expression with clinical status of pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. Journal of Hematology and Oncology, 2012, 5(1): 42-52.

(收稿日期: 2015-10-21 修回日期: 2015-12-22)

• 综 述 •

循环肿瘤细胞生物物理特性的研究\*

安 成, 程 实, 王 涛, 冯 雪 综述, 刘贵建<sup>△</sup>审校(中国中医科学院广安门医院检验科, 北京 100053)

【关键词】 循环肿瘤细胞; 物理属性; 生物特性

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2016. 09. 053 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)09-1280-04

被称为液体活检的循环肿瘤细胞(CTC)是由实体瘤原发灶或转移灶脱落进入循环系统的肿瘤细胞,具有肿瘤原发灶或转移灶生物标记,在循环系统中有 3 种归宿:受到免疫系统攻

击被清除,此为大多数 CTC 结局;进入休眠或静止状态;适应微环境,以单个肿瘤细胞或若干个肿瘤细胞、淋巴细胞与附着血小板形成集合簇方式在血液中运输。集合簇形成能为其提

\* 基金项目:中国中医科学院广安门医院所级课题资助项目(2003S65;2014S301)。

<sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: liuguojian@163. com。

供保护、免受机械压力和免疫攻击,有利于黏附内皮,被潜在转移位点捕获而形成肿瘤转移灶,是近年研究热点。其生物物理属性是分离与检测理论基础,因此本文重点综述 CTC 生物物理属性。

1 CTC 物理属性

通常情况下,CTC 与正常外周血细胞比较,具有细胞核/浆比值更大、体积(直径)更大等特点。由于肿瘤细胞异常增殖和代谢,细胞内物质构成变化,其基因表达与修饰、蛋白合成与修饰以及某些极性颗粒物积聚,导致肿瘤细胞表面标志蛋白表达、细胞大小、体积形态和介电属性均有别于正常细胞,成为分离肿瘤细胞理论基础。

1.1 细胞大小 国内外学者通过显微镜、流式细胞术、电气测量等技术测定肿瘤细胞和外周血细胞直径和体积。双盘形状红细胞直径 6.0~8.0 μm;典型粒细胞中性粒细胞、嗜酸性粒细胞直径 12.0~15.0 μm、8.7~9.9 μm;非粒细胞淋巴细胞直径分布宽度较大,小淋巴细胞直径 7.0~10.0 μm,大淋巴细胞直径 14.0~20.0 μm,单核细胞直径是 15.0~25.0 μm;CTC 直径范围较宽,17.0~52.0 μm<sup>[1-2]</sup>。由于肿瘤细胞异质性高,某些研究检测到更小肿瘤细胞,如小细胞肺肿瘤细胞直径 7.2~10.0 μm,小于淋巴细胞,因而有学者提出,为避免漏检,应用 CellSearch(Veridex TM, Warren, PA)系统检测肿瘤,其细胞直径必须大于 4.0 μm。面积方面,白细胞面积通常小于肿瘤细胞面积,前者为 140.00 μm<sup>2</sup><sup>[3]</sup>,后者为 70.00~796.00 μm<sup>2</sup><sup>[3-4]</sup>。某些学者应用细胞大小差异,使用滤器分离 CTC;也有学者根据 CTC 大小将前列腺肿瘤 CTC 分为 3 类,即小于 8.54 μm 为非常小核 CTC,8.54~14.99 μm 为小核 CTC,大于 14.99 μm 为大核 CTC。CTC 核大小与前列腺肿瘤转移状态相关:非常小核 CTC 与前列腺肿瘤内脏转移相关,小核 CTC 与前列腺肿瘤非内脏转移相关,大核 CTC 与前列腺肿瘤无转移相关<sup>[5]</sup>。但是该分类方法存在一定局限性,因为有研究显示同一患者在不同部位采集样本,获得 CTC 大小不同,如从转移性乳腺肿瘤患者中心静脉血中检测 CTC 大于周围静脉血检测 CTC,细胞面积分别为 77.59 μm<sup>2</sup> 和 62.28 μm<sup>2</sup><sup>[4]</sup>。

1.2 细胞密度 血液中各细胞的密度,见表 1<sup>[6]</sup>。密度是 CTC 传统分离与富集方法理论基础,在 Ficoll 密度梯度离心时,CTC、血浆和单核细胞一起保留在上层,红细胞和多核白细胞一起沉降在底部。CTC 并不完全分布在红细胞和分离液的界面,在血浆和分离液中均有可能存在,富集时,应该将红细胞层以上部分液体都收集进行富集,防止 CTC 丢失。

表 1 血液中各种细胞成分密度(g/mL)

| 名称        | 密度          | 名称     | 密度          |
|-----------|-------------|--------|-------------|
| 中性粒细胞     | 1.080~1.085 | 嗜酸性粒细胞 | 1.090~1.095 |
| 单核细胞      | 1.050~1.066 | T 淋巴细胞 | 1.065~1.077 |
| B 淋巴细胞    | 1.062~1.075 | 淋巴母细胞  | 1.065~1.077 |
| 自然杀伤细胞    | 1.050~1.070 | 血小板    | 1.030~1.060 |
| 红细胞和多核白细胞 | 1.090~1.110 | CTC    | <1.077      |

1.3 细胞刚性 测量细胞力学行为通常用杨氏模量进行描述。杨氏模量是表征材料性质的 1 个物理量,仅取决于材料本身物理性质。杨氏模量大小标志材料刚性,杨氏模量越大,越不容易发生形变。

多项研究表明,肿瘤细胞杨氏模量小于健康细胞,转移性

肿瘤细胞杨氏模量低于非转移性肿瘤细胞,肿瘤细胞变形能力高于白细胞,转移性肿瘤细胞具有更强变形能力和细胞膜修复能力。基于细胞杨氏模量研究,肿瘤细胞刚度与细胞骨架内肌动蛋白网络分布密切相关。肌动蛋白水平下降可增加 CTC 弹性,抵抗液体鞘流剪切力作用,使 CTC 能够在外周血中存活。原子力显微镜研究培养肿瘤细胞株与正常血细胞黏弹性属性,结果显示转移细胞株杨氏模量小于正常细胞株,肿瘤细胞变形能力大于正常血细胞<sup>[7-9]</sup>。Chen 等<sup>[7]</sup>研究发现,具有高转移性前列腺肿瘤细胞株 PC-3 杨氏模量比非肿瘤性细胞 BPH-1 杨氏模量低约 30.0 倍。测量阉割性前列腺肿瘤并骨转移患者外周血 CTC 杨氏模量,与 PC-3 结果相似,具有较低杨氏模量。Cross 等<sup>[9]</sup>研究显示,乳腺肿瘤肝转移肿瘤细胞杨氏模量比良性反应性间皮细胞杨氏模量低 70%。微流变光学延伸器测量单个细胞变形能力,发现原发口腔鳞状细胞肿瘤细胞变形能力是健康人角状上皮细胞 3.5 倍<sup>[10]</sup>。流体鞘流剪切力检测细胞变形能力发现,来自 11 例肿瘤和间皮瘤患者腹腔液恶性细胞比未活化单核白细胞、中性粒细胞变形能力至少高 18%,比活化中性粒细胞变形能力高 5%,与活化单核白细胞变形能力相当或略高<sup>[11]</sup>。

Rejniak<sup>[12]</sup>通过计算数学模型推导 CTC 在血管内运行轨迹,证明 CTC 变形能力在转移中起重要作用。CTC 细胞骨架经过一系列调控使其刚性降低,有利于 CTC 承受挤压,通过细胞外基质、上皮细胞与细胞间隙狭小空间(包括循环系统毛细血管壁)。对流体鞘流剪切力无感应肿瘤细胞在其第 1~2 代中细胞膜被破坏,大部分细胞死亡,表现出较大生存损失率。但由于细胞外 Ca 离子激发肿瘤细胞膜修复路径,使细胞膜被修复,随后几代细胞表现为中度生存损失率并产生双相存活曲线。同时,肿瘤基因转化试验证明 ras、myc 和 pi3k 等肿瘤基因能增加细胞对流体鞘流剪切力抵抗。说明肿瘤细胞在生长过程中能够通过外部信号,修复受损细胞膜,急剧抵抗流体鞘流剪切力作用,通过内部基因表达调控,自我调解抵抗流体鞘流剪切力压力,适应血液流体生存环境。

1.4 细胞介电属性 细胞膜表面电荷(膜电位)、膜电容、膜电阻、细胞质电导率和介电常数称为细胞介电属性。CTC 进入循环系统,为适应恶劣循环环境,抵抗血液流体鞘流剪切力,在外界环境刺激下,诱导细胞基因表达、细胞膜骨架结构和黏附属性改变,影响细胞膜表面电荷情况<sup>[12-13]</sup>,如不同水平分子物质在细胞膜内外形成跨膜电位。研究显示,生物细胞膜在生理条件下带负电荷,正常活细胞膜电位在(-60)~(-100)mV 范围内。由于肿瘤细胞异常代谢,细胞膜功能酸水平、功能碱水平和羟基常数均高于健康细胞,氢离子常数低于健康细胞,使其膜电位发生改变<sup>[13]</sup>。转移性乳腺肿瘤细胞株比淋巴细胞、红细胞有更高膜电容,早期乳腺肿瘤细胞株比晚期乳腺肿瘤细胞株有更高膜电容(3.0、2.1 μF/cm<sup>2</sup>)和细胞电导率(14.6、8.6 mS/cm)<sup>[14]</sup>。与白细胞比较,肿瘤细胞有高膜电容和低细胞质电导率。

细胞介电属性与电流频率有关。低频率下,依赖于细胞极性颗粒和周围介质电导率的界面极性占主导地位。通常在 25 kHz 以下,浆膜起绝缘体作用,活细胞就是 1 个绝缘体。中间频率下,细胞导电率和介电属性都存在意义,细胞大小和形状、细胞膜完整性和形态以及细胞骨架结构都可以用电测量。高频度下(10 MHz 到 10 GHz),细胞介电属性变得重要,细胞核浆比例和细胞内质网在电属性中具有重要作用。不同细胞在一定频率电作用下,有特定电导率和介电属性,成为介电泳动

分离 CTC 理论基础。

## 2 CTC 的生物特性

世界上 80% 的肿瘤是上皮源性肿瘤,每个肿瘤灶每天约有上亿个肿瘤细胞释放到血液成为 CTC。CTC 离开肿瘤灶或与血液一起离开患者就进入凋亡程序<sup>[15-16]</sup>。若在外周血中加入细胞防腐剂,CTC 可稳定至 96 h<sup>[16]</sup>。这些 CTC 具有上皮细胞属性,普遍含有上皮细胞特异性表面标志蛋白——上皮细胞黏附蛋白(EpCAM)。该蛋白在血细胞表面不表达,用 EpCAM 抗体可将稀有 CTC 从白细胞群中阳性分离出来。该标志蛋白是目前 CTC 分离“金标方法”CellSearch 理论基础,也是大多数免疫分离方法理论基础。CTC 不表达白细胞表面标志蛋白 CD45,用 CD45 抗体可去除白细胞,达到阴性选择分离 CTC 目的。上皮细胞细胞质蛋白——细胞角蛋白(CKs,CK8、18、19)是 CTC 确认标志。

EpCAM<sup>+</sup>、CKs<sup>+</sup> 和 CD45<sup>-</sup> 表型是目前普遍公认 CTC 表型模式,也是主流分离 CTC 方法理论基础。然而,也有证据显示,上述表型会出现在结直肠癌良性病变中<sup>[17]</sup>,而其他表型会出现在转移肿瘤患者血液里,包括 CD45<sup>+</sup> 和 CK<sup>+</sup> 双阳性细胞。CTC 肿瘤细胞除具有上皮标志、间皮标志外,还表达肿瘤来源组织特异蛋白标志,如前列腺肿瘤 PSA,结直肠癌肿瘤 CEA,乳腺癌肿瘤乳腺球蛋白,原发性肝细胞肿瘤唾液酸糖蛋白受体等。

另外,上皮源性肿瘤细胞具有上皮-间质性细胞可逆转化特性<sup>[18]</sup>,该特性是 CTC 生成源泉,也是 CTC 在血液中生存和侵袭到血管外的保障。上皮细胞向间质细胞转化,使某些 CTC 表达上皮细胞标志减弱,下调上皮细胞标志(CK 和 E-Cadherin)、上调间皮细胞标志(vimentin, N-Cadherin, fibronectin, platin3、活化的基质金属蛋白酶、MMPs),有利于肿瘤细胞脱离细胞间黏附,使其具有可变性和侵袭性,产生较强 DNA 修复能力,更易于抵抗化疗药物<sup>[19]</sup>。因此,不表达或低表达上皮标志 CTC 往往表明其具有较强侵袭性和自我修复能力,降低患者预后。

进展期肿瘤外周血中有 CTC 集合簇出现,早期研究认为 CTC 集合簇能避免与失去基底膜附着相关联 CTC 失集凋亡、保护肿瘤细胞抵抗血液循环中恶劣环境和流体鞘流剪切力。临床意义在于肿瘤患者预后评估,尤其是明确 CTC 集合簇数量、大小和构成细胞簇成分<sup>[20-21]</sup>。细胞黏附蛋白——盘状球蛋白可作为 CTC 单个或成簇标志,盘状球蛋白表达降低,增加肿瘤细胞运动能力,促进肿瘤细胞上皮-间质细胞转化和肿瘤转移。盘状球蛋白高表达使成簇 CTC 增加,增加乳腺肿瘤转移潜能,缩短患者生存率<sup>[22]</sup>。

通过 CTC 与原发实体瘤生物学特性比较研究发现,某些治疗靶基因突变点在 CTC 和实体瘤上存在差异,肺肿瘤 CTC 中 EGFR 突变点、乳腺肿瘤 HER2 突变、前列腺肿瘤 TM-PRSS2-ERG 基因转座情况等,这些变化使 CTC 更易于向其他组织转移和抵抗化疗药物。因而研究外周血中 CTC 药物靶基因突变情况有助于肿瘤患者个体化治疗选择。

## 3 CTC 检测意义

虽然 CTC 是外周血中罕见细胞,但可实时在外周血中动态监测,显著优于组织标本,被称为“液体活检”。大量文献报道,CTC 检测与肿瘤转移、患者预后和疗效评估相关,但与肿瘤分期及淋巴结受累情况等无统计学意义<sup>[23]</sup>。应用 CTC 生物学特性,有利于肿瘤个体化治疗。如应用上皮-间质细胞转化标志物对 CTC 进行分类,有助于鉴定更具有侵袭性 CTC 亚群,为临床选择合适治疗方案提供有效证据;应用 CTC 基因表

型、标志物基因变异体和点突变选择治疗策略<sup>[24-25]</sup>。此外,富集 CTC 可应用流式细胞术、RT-PCR 技术、FISH、免疫化学甚至单细胞测序等技术,研究 CTC 遗传信息,探索肿瘤发生、转移、耐药等机制,预测患者预后、转归以及对药物应答等。

## 4 小 结

众多研究表明,CTC 与外周血中正常血细胞比较,普遍具有细胞体积大、密度小、刚性低和膜电容高等物理属性,还具有上皮细胞表面标志蛋白和某些组织特异性标志蛋白。这些属性成为外周血中分离和富集 CTC 理论基础,建立以 CellSearch 为代表的检测平台,并已通过美国食品药品监督管理局认可应用于临床。但是,肿瘤细胞异质性是 CTC 研究面临的最大挑战,也是认知肿瘤疾病关键点。应用肿瘤细胞单一属性而建立检测平台,具有一定假阴性和假阳性。因而,研究者们正在将肿瘤细胞不同属性相结合,建立复合分离技术以提高分离富集 CTC 敏感性、特异性和效率,如 BioFluidica(Baton Rouge, LA) 和 On-Q-ity Inc。随着人们对肿瘤细胞生物物理特性的认知与应用,必将推动 CTC 分离技术发展,使 CTC 检测成为肿瘤防治中不可或缺的监测手段。

## 参考文献

- [1] Wong MP. Circulating tumor cells as lung cancer biomarkers[J]. Journal of Thoracic Disease, 2012, 4(6): 631-634.
- [2] Hofman VJ, Ilie MI, Bonnetaud C, et al. Cytopathologic detection of circulating tumor cells using the isolation by size of epithelial tumor cell method: promises and pitfalls [J]. The American Journal of Clinical Pathology, 2011, 135(1): 146-156.
- [3] Vona G, Sabile A, Louha M, et al. Isolation by size of epithelial tumor cells—a new method for the immunomorphological and molecular characterization of circulating tumor cells[J]. The American Journal of Pathology, 2000, 156(1): 57-63.
- [4] Peeters DJE, Eynden GGV, Dam PJ, et al. Circulating tumour cells in the central and the peripheral venous compartment in patients with metastatic breast cancer [J]. British Journal of Cancer, 2011, 104(9): 1472-1477.
- [5] Chen JF, Ho H, Lichterman J, et al. Subclassification of prostate cancer circulating tumor cells by nuclear size reveals very small nuclear circulating tumor cells in patients with visceral metastases[J]. Cancer, 2015, 121(18): 3240-3251.
- [6] 金伯泉. 细胞和分子免疫学实验技术[M]. 西安: 第四军医大学出版社, 2002: 66-67.
- [7] Chen CL, Mahalingam D, Osmulski P, et al. Single-cell analysis of circulating tumor cells identifies cumulative expression patterns of EMT-related genes in metastatic prostate cancer[J]. The Prostate, 2013, 73(8): 813-826.
- [8] Byun s, Son S, Amodei D, et al. Characterizing deformability and surface friction of cancer cells[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2013, 110(19): 7580-7585.
- [9] Cross SE, Jin YS, Rao J, et al. Nanomechanical analysis of cells from cancer patients [J]. Nature Nanotechnology,

- 2007,2(12):780-783.
- [10] Runge J, Reichert TE, Fritsch A, et al. Evaluation of single-cell biomechanics as potential marker for oral squamous cell carcinomas; a pilot study[J]. Oral Diseases, 2014,20(3):e120-127.
  - [11] Gossett DR, Henry T, Lee SA, et al. Hydrodynamic stretching of single cells for large population mechanical phenotyping[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2012,109(20):7630-7635.
  - [12] Rejniak KA. Investigating dynamical deformations of tumor cells in circulation: predictions from a theoretical model[J]. Frontiers in Oncology, 2012,2:111-119.
  - [13] Dobrzyńska I, Skrzydlewska E, Figaszewski ZA. Changes in electric properties of human breast cancer cells[J]. The Journal of Membrane Biology, 2013,246(2):161-166.
  - [14] Qiao G, Wang W, Duan W, et al. Bioimpedance Analysis for the Characterization of Breast Cancer Cells in Suspension[J]. Biomedical Engineering IEEE, 2012,59(8):2321-2329.
  - [15] Meng S, Tripathy D, Frenkel EP, et al. Circulating tumor cells in patients with breast cancer dormancy[J]. Clinical Cancer Research, 2004,10(24):8152-8162.
  - [16] Smerage JB, Budd GT, Doyle GV, et al. Monitoring apoptosis and Bcl-2 on circulating tumor cells in patients with metastatic breast cancer[J]. Molecular Oncology, 2013,7(3):680-692.
  - [17] Pantel K, Denève E, Nocca D, et al. Circulating epithelial cells in patients with benign colon diseases[J]. Clinical Chemistry, 2012,58(5):936-940.
  - [18] Liu H, Zhang X, Li J, et al. The biological and clinical importance of epithelial-mesenchymal transition in circulating tumor cells[J]. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 2015,141(2):189-201.
  - [19] Gong C, Liu B, Yao Y, et al. Potentiated DNA damage response in circulating breast tumor cells confers resistance to chemotherapy[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2015,290(24):14811-14825.
  - [20] Hou JM, Krebs M, Ward T, et al. Circulating tumor cells as a window on metastasis biology in lung cancer[J]. American Journal of Pathology, 2011,178(3):989-996.
  - [21] 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]. Journal of Clinical Oncology, 2012,30(5):525-532.
  - [22] Lu L, Zeng H, Gu X, et al. Circulating tumor cell clusters-associated gene plakoglobin and breast cancer survival[J]. Breast Cancer Research and Treatment, 2015,151(3):491-500.
  - [23] Wang Z, Cui K, Xue Y, et al. Prognostic value of circulating tumor cells in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck; a systematic review and meta-analysis[J]. Medical Oncology, 2015,32(5):164-166.
  - [24] Wallwiener M, Hartkopf AD, Riethdorf S, et al. The impact of HER2 phenotype of circulating tumor cells in metastatic breast cancer; a retrospective study in 107 patients[J]. BMC Cancer, 2015,15(1):403-409.
  - [25] Abdallah EA, Fanelli MF, Buim ME, et al. Thymidylate synthase expression in circulating tumor cells; a new tool to predict 5-fluorouracil resistance in metastatic colorectal cancer patients[J]. International Journal of Cancer, 2015,137(6):1397-1405.

(收稿日期:2015-10-26 修回日期:2016-01-12)

## • 综 述 •

# 基于石墨烯场效应晶体管免疫传感器医学检测中应用的探讨

蔡冰洁 综述,李 艳<sup>△</sup>审校(武汉大学人民医院检验科 430060)

【关键词】 石墨烯; 场效应晶体管; 免疫传感器; 医学检测

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.09.054 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)09-1283-03

免疫检测方法种类繁多,在医学检测中有一定应用,然而传统方法存在某些亟待改进的地方。随着纳米技术和电子技术迅猛发展,生物传感器开始被用于医学检测中。其中,基于石墨烯场效应晶体管(FET)免疫传感器由于灵敏性和特异性高、反应快、免标记等优势已开始应用于医学检测中。自第1个生物传感器发明<sup>[1]</sup>,科学家对于生物传感器研究越发热门,并发表大量相关文献。其中,免疫传感器作为生物传感器引起广泛重视。近年来,随着纳米技术和现代电子技术迅猛发展,基于石墨烯 FET 用于制备免疫传感器吸引了广泛研究,并已

被用于检测各种生物分子。传统免疫检测方法包括放射免疫法、酶标免疫法、化学免疫发光法、荧光免疫法等,上述方法灵敏性和特异性不高,需要荧光或放射性元素标记,操作复杂,耗时长<sup>[2]</sup>。基于石墨烯 FET 免疫传感器与传统检测方法相比,在灵敏性和选择性上都占一定优势,且不需要标记,分析速度快,试剂消耗少,非常适用于生物分子检测,可预见其未来将在医学检测中发挥更大作用。

本文简要综述基于石墨烯 FET 免疫传感器制备方法和工作原理,重点综述基于石墨烯 FET 免疫传感器医学检测应用,

<sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: yanlitf1120@163.com。