

循环肿瘤细胞与临床输血风险

王海莹, 张进进, 孙晓丽, 邢颜超

新疆军区总医院输血科, 乌鲁木齐 830002

通信作者: 邢颜超, E-mail: xingyanchao@aliyun.com

【摘要】 循环肿瘤细胞 (circulating tumor cells, CTCs) 具有播种肿瘤的能力, 其可存在于癌前病变患者和健康人群外周血中, 但目前对于献血者的血液检查项目尚未开展 CTCs 相关筛查。在全球范围内, 每年发生大量的同种异体输血, 使受者暴露于献血者 CTCs 传播和感染相关肿瘤的风险之中。白细胞滤除虽不能完全去除血液中的 CTCs, 但可有效减少血液中的白细胞数量并降低其增殖能力; 血液辐照可高效破坏 CTCs 的 DNA, 防止因输注含有 CTCs 的异体血液而导致肿瘤发生和转移。因此, 应重视 CTCs 对于临床输血的潜在风险, 加强血液临床前处理, 避免因输血而导致受者感染供者相关肿瘤事件的发生。

【关键词】 循环肿瘤细胞; 异体输血; 肿瘤转移; 血液辐照; 白细胞滤除

【中图分类号】 R73-37; R730.231; R457.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2025)05-1266-09

DOI: 10.12290/xhyxzz.2024-0493

Risk of Circulating Tumor Cells and Clinical Blood Transfusion

WANG Haiying, ZHANG Jinjin, SUN Xiaoli, XING Yanchao

Department of Blood Transfusion, Xinjiang Military General Hospital, Urumqi 830002, China

Corresponding author: XING Yanchao, E-mail: xingyanchao@aliyun.com

【Abstract】 Circulating tumor cells (CTCs) have the ability to sow tumors and can be found in the peripheral blood of patients with precancerous lesions and healthy people. However, CTCs are not currently screened in the donors blood. A large number of allogeneic blood transfusions occurred worldwide each year, and allogeneic blood transfusions expose recipients to the risk of transmission and affect tumors associated with donor CTCs. Although leukocyte filtration can not completely remove tumor cells in the blood, it can effectively reduce the number of white blood cells in the blood and reduce their proliferation ability. Blood irradiation can effectively destroy the DNA of CTCs in the blood, and inhibit the occurrence and metastasis of tumors caused by the infusion of allogeneic blood containing CTCs. Therefore, we should pay attention to the potential risk of CTCs on clinical transfusion, and strengthen the preclinical treatment of blood to avoid donor-related tumor infection in blood recipients due to clinical transfusion.

【Key words】 circulating tumor cells; allogeneic blood transfusions; tumor metastasis; blood irradiation; leukoreduction

Med J PUMCH, 2025,16(5):1266-1274

循环肿瘤细胞 (circulating tumor cells, CTCs) 具有播种肿瘤的能力, 目前关于 CTCs 的研究主要集中在

于其与癌症转移性及不良预后的关系, 与从局部肿瘤部位获取活检组织的困难程度相比, CTCs 作为“液

体活检”可进一步提供肿瘤转移的“实时”信息，有助于推断患者的疾病状态，缩短检测疾病进展的时间。在全球范围内，异体输血大量开展，但目前未进行献血者外周血 CTCs 筛查，存在受者输注含 CTCs 的血液而感染供者相关癌症的可能。本文就 CTCs 与临床输血风险的可能性进行分析，从 CTCs 与肿瘤发生及转移的关系、在健康人群中存在的可能性、现有检测技术以及血液临床前检测等方面进行阐述，强调血液临床前处理的重要性。

1 CTCs 与肿瘤

1.1 CTCs 与肿瘤转移

癌症是当前社会面临的重大威胁之一。据国际癌症研究机构（International Agency for Research on Cancer, IARC）对 2022 年全球范围内的癌症数据进行统计，2022 年有近 2000 万新发癌症病例，近 970 万人死于癌症^[1]。癌症现已成为全球第二大死亡原因。转移是癌症相关死亡的主要原因，但其转移扩散的机制尚未明确。早在 1896 年，Ashworth^[2]曾报道在 1 例癌症死亡患者外周血中发现了类似肿瘤细胞，并首次提出 CTCs 这一概念。CTCs 是指自发或因诊疗操作而进入外周血液循环的肿瘤细胞，研究认为 CTCs 实际上反映了原发肿瘤细胞的分子特征，即“癌症样”干细胞特性，同时其可以进行上皮-间充质转化（epithelial-mesenchymal transition, EMT），具备扩散和侵袭组织的能力^[3]。CTCs 被认为是其他肿瘤发生的祖细胞/前体细胞，本质上构成了肿瘤转移的“种子”^[4]。如外周血检测到 CTCs 的存在，提示可能存在肿瘤并具有转移扩散的风险^[5]；CTCs 计数已被广泛用于监测肿瘤治疗反应及预测疾病预后的生物标志物，可作为降低无病生存率和总生存率的独立预后因素^[6]。如乳腺癌患者每 7.5 mL 外周血中存在 ≥5 个 CTCs，则提示其预后不良^[7]，美国食品药品监督管理局已批准 CTCs 计数用于转移性乳腺癌、前列腺癌和结直肠癌的预后评估（CellSemTh 法[®]），其提示不良预后的预测值分别为每 7.5 mL 全血中含 5 个、5 个、3 个 CTCs。

1.2 CTCs 与肿瘤发生发展

CTCs 对于恶性肿瘤的存在、转移和扩散具有重要提示作用，但学者们对于 CTCs 与肿瘤发生先后关系的认识仍存在差异。研究发现，CTCs 计数在前列腺、结肠、胃、肺、乳腺等恶性肿瘤患者中增加，在癌症晚期患者血液中的含量明显高于癌症早

期^[8-9]。这也符合转移性癌症传统的“原发肿瘤→CTCs→多发转移”事件顺序规律，即认为转移发生于癌症进展晚期^[10-11]。但另有研究指出，在癌前病变患者的血液发现了 CTCs，这表明其可能在肿瘤发生发展的早期阶段即发挥作用^[12]。Jiang 等^[13]明确提出，在肿瘤形成之前，CTCs 可能即已存在于血液中。同时，有研究指出，在结肠息肉、肺结节和前列腺疾病等患者的血液发现了 CTCs^[14]。更让人惊讶的是，Su 等^[15]在 1 名健康体检者血液发现了 CTCs，虽然其常规肿瘤标志物结果均为阴性，但通过全外显子组测序对 CTCs 的基因变异进行分析，发现了 42 个癌症相关突变，这些突变的存在使其暴露于罹患结肠癌、胃癌和乳腺癌的高风险中，经检查发现其胃、乳腺均无病变，但结肠镜检发现 1 个结肠息肉，其病理诊断为增生性息肉；在结肠息肉切除术后 1 个月和 6 个月复查患者血液，均未检测到 CTCs，提示其已无罹患恶性肿瘤的风险。在癌前病变患者及健康人群外周血中可以检测到 CTCs，由此引起学者们重视，提出了关于转移性肿瘤发生机制的新推断，即“原发肿瘤 CTCs→首次转移→CTCs→附加转移→CTCs→附加转移”的事件顺序^[16]，此推断认为肿瘤转移是原发肿瘤细胞的转移到转移扩散，是“转移级联”而非原发肿瘤的平行转移^[17]。

2 临床输血与肿瘤发生风险

每年全球范围内有大量异体输血发生，其对肿瘤发生的影响也受到了学者们关注，主要观点为大量异体输血将降低受者的免疫系统功能，使其产生免疫抑制，易被癌症相关病毒攻击而发生癌症。Goubran 等^[18]针对 1968—2007 年的无癌受者进行随访调研（n=5 652 918），结果发现，其中 80 990 例发生了癌症，提示红细胞输注可导致不明原因癌症的发生或促进未发现的癌症进展。该研究指出这些癌症的发生可能因为红细胞输注导致受者体内的免疫状态受到抑制。Zanella 等^[19]针对地中海贫血患者的肿瘤发生情况进行分析发现，接受输血患者恶性肿瘤（如血液恶性肿瘤、肝癌、甲状腺癌、肾癌等）的发生率高于未输血患者，肿瘤可在受者全身多种器官发生，该研究指出输血是导致地中海贫血患者罹患肿瘤的重要因素。虽然上述研究均提出异体血液中的免疫相关因子可降低受者机体的免疫功能，但尚缺乏实验数据证实，同时也无法对受者输血前体

内是否存在 CTCs 进行确认。

Yang 等^[20]于 2000—2013 年间对 1 299 246 名未患癌女性进行患癌情况随访研究（平均每年 1650 万人次），其中 160 041 名在随访期间被确诊为癌症；而在 2000 年内或次年初存在输血史的 11 274 名研究对象中，1648 名被确诊为癌症；对于具有输血史的患癌研究对象进行患癌相关性分析，设置严格的筛选条件，排除存在患癌相关疾病的研究对象，同时考虑到研究对象在纳入研究时已存在未被诊断癌症的可能，分别就输血 5 年内和输血 5 年后的患癌情况进行分析，结果显示输血 5 年内研究对象存在 10 多种常见癌症的发生，此阶段如不考虑患者本身存在未被诊断的癌症因素，则每种癌症的发生均与输血存在强相关；输血 5 年后研究对象的癌症发生率低于输血 5 年内，在发生的 10 多种常见癌症中，肝癌和非霍奇金淋巴瘤与输血存在强相关，其中罹患肝癌的绝对风险系数为 0.16/1000（95% CI: 0.08~0.24），高于无输血史人群罹患肝癌的绝对风险系数 0.07/1000（95% CI: 0.06~0.07），罹患非霍奇金淋巴瘤的绝对风险系数为 0.40/1000（95% CI: 0.31~0.49），也远高于无输血史人群罹患非霍奇金氏淋巴瘤的绝对风险系数 0.28/1000（95% CI: 0.27~0.29）。结合英国血液检测技术对肝癌相关病毒进行筛查，推断因供者血液中存在某种强致癌物，导致受者因异体血液的输注而暴露于罹患输血相关癌症的风险中。供者血液中是否存在某种强致癌物有待进一步验证，但上述研究均未进行血液溯源性分析，不排除供者血液中的 CTCs 对受者肿瘤生成产生影响。在排除受者自身存在 CTCs 的前提下，如供者血液中存在 CTCs，根据 CTCs 的“癌症样”干细胞和 EMT 分子特征^[9]，理论上其进入受者体内后，在一定条件下可形成肿瘤。地中海贫血患者输血后发生全身多器官恶性肿瘤，可能与多供者血液中的多种类 CTCs 相关；而无癌患者输血后罹患肝癌的风险增高，可能与肝脏血流丰富、供者 CTCs 经血液循环在肝脏的定植率更高有关。

3 CTCs 对临床输血的潜在风险

3.1 CTCs 与肿瘤异体传播

虽然目前尚无输注含 CTCs 的血液导致癌症在受者体内传播的相关临床研究报道，但已有相关动物实验对此进行了验证；同时其他多种情况的供者相关性癌症发生早已被研究证实，虽然某些操作失误导致的癌症较为特殊，但动物间传染性癌症的发生、受者通

过器官移植发生供者相关性癌症及母婴间癌症传播已有较多报道。

3.1.1 动物间肿瘤传播

动物之间存在传染性癌症^[21]，其通过具有传染性的活癌细胞物理转移进行传播。文献报道了 3 种动物间传染性癌症，共发现 11 个传染性癌细胞谱系^[22]。袋獾面部肿瘤（devil facial tumor diseases, DFTDs）是最早发现的存在于袋獾间的传染性癌症^[23-24]，其肿瘤细胞经动物脸部咬伤处转移，形成面部、口腔恶性肿瘤，供体肿瘤细胞进入受体后可抑制其免疫细胞功能，并迅速转移恶化^[25-26]。犬间传染性肿瘤（canine transmissible venereal tumour, CTVT）通过与感染的犬进行交配或舔、咬、嗅或抓肿瘤感染区域而传播^[27]，且可在不同物种（如狐狸和土狼）间传播^[28]。相对于哺乳动物传染性癌症的跨种族、跨区域及直接接触传播特点，海洋双贝类传染性癌症（bivalve transmissible neoplasia, BTN）则可通过直接接触或通过海水完成肿瘤细胞的远处传播^[29]。虽然动物间肿瘤传播的具体机制尚不明确，但有研究针对不同传染性癌症的免疫机制、治疗时机及分子生物靶点等进行分析，强调哺乳动物间癌症的传播与复杂的免疫学机制和独特的分子生物学特征相关^[30-31]。以 CTVT 为例，Faro 等^[28]对其传播机制进行总结，认为 CTVT 肿瘤细胞通过伤口进入受者血液循环并导致癌症发生的主要原因是传染性肿瘤细胞分泌高水平的抑制因子，可有效降低主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex, MHC）I 类和 II 类蛋白的表达，同时抑制 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞的免疫活性，造成受者处于免疫缺陷或抑制状态，使得肿瘤细胞逃避免疫系统的杀伤并增殖，最终发展为肿瘤。

3.1.2 人类个体间肿瘤传播

动物之间可通过接触传染性肿瘤细胞系完成肿瘤传播，但人类个体间尚无传染性细胞系导致肿瘤传播的报道。据文献报道，存在因操作失误导致结肠癌细胞注入到 1 名免疫功能正常的实验人员体内而导致其感染癌症^[32]或将 1 例患者的黑色素瘤细胞注入到其 80 岁母亲体内，导致后者死于播散性黑色素瘤^[33]等少数情况，但目前比较受关注的主要是母婴癌症传播案例。Greaves 等^[34]研究癌症在母婴之间传播的机制，提出肿瘤细胞的增殖传播能力和受体的免疫功能状态是个体间癌症传播的重要影响因素，认为人类肿瘤细胞系尚未进一步分化，不具备直接感染受者的能力。母婴间肿瘤传播的主要原因是婴儿尚未建立正常

的免疫系统,进而导致肿瘤传播的特殊情况^[35]。Khazzaka 等^[36]针对 72 例孕期确诊癌症并可能存在胎儿/胎盘转移的病例进行分析,结果显示 24 例 (33.3%) 发生了胎儿转移,61 例 (84.7%) 发生了胎盘转移,强调胎盘转移也可能对胎儿产生影响,应密切关注。Glanc^[37]针对母婴癌症传播案例进行分析,支持 Khazzaka 等的观点,提出母体血液中的 CTCs 经胎盘转移通常表现为多个播散部位,包括脑、骨、肝和肺;多种癌症如黑色素瘤、血液癌、肺癌、乳腺癌和宫颈癌等均出现 CTCs,最常见的类型是淋巴瘤/白血病和黑色素瘤,母体癌症的恶性程度越高,越有可能在子代传播。同时,Arakawa 等^[35]报道了 2 例妊娠期宫颈癌患者的癌细胞通过羊水进入子代呼吸道,在婴儿出生后通过呼吸进入肺部,并发展为肺癌的特殊传播方式,提示母婴间也可通过血液以外的途径传播癌细胞。

3.1.3 通过器官/干细胞移植进行肿瘤传播

Desai 等^[38]对英国移植登记处 2001—2010 年间的器官移植病例进行回顾性分析,确定来自 13 名供者的 15 例无癌受者罹患供体传播性癌症。Gingras 等^[39]报道了 4 例分别接受星形细胞瘤供者的肝脏、肾脏、胰腺和肺移植患者的病程,移植前确认供体器官无肿瘤转移,受者所患疾病与供者肿瘤无相关性(布氏综合征、肺腺癌伴转移、终末期肾病和支气管肺癌),4 例受者中除支气管肺癌患者术后死亡外,其他 3 例受者皆在器官移植后出现不同类型的腹腔内恶性肿瘤,经对供者和受者中枢神经系统肿瘤测序分析,确定受者所患肿瘤来源于供者移植器官。Greenhall^[40]对 1987—2019 年间发表的 58 篇文献(49 篇病例报告,9 篇注册研究)进行分析,发现接受 69 名无癌供者实体器官移植的 73 例受者罹患供者来源癌症,指出诊断为供者来源癌症的 30 例肝移植受者仍适合再次行移植,且存活率远高于 4 例供体传播性淋巴瘤受者,推断原因为移植过程中所需的免疫抑制水平不同,影响了供者癌细胞在受者体内成癌扩散的能力。Cooper 等^[41]报道 1 例男性患者移植女性肾脏后发生小叶性乳腺癌的案例,提出移植受者体内出现恶性肿瘤的 3 种情况:(1)移植过程中受体免疫抑制促使自身癌症发生;(2)供体传播癌症,在移植过程中转移恶性肿瘤细胞;(3)供体来源的癌症,受者在移植后出现新发恶性肿瘤。采用荧光原位杂交法确定恶性肿瘤细胞具有 XX 基因型,明确了女性供者肿瘤细胞的增殖分化导致受者体内肿瘤的形成。供体传播恶性肿瘤的风险越来越受关注,已从单一肿瘤传

播事件报道演变为国家移植监测机构对移植风险进行专业评估^[42]。

3.1.4 通过异体血液输注进行肿瘤传播

Molodysky 等^[43]对器官移植导致肿瘤传播的细胞分子层面研究和文献数据进行分析,认为供体传播型癌症可能是由于供体器官中存在 CTCs,并提出输注含 CTCs 的异体血液可能导致肿瘤传播。与器官移植相关肿瘤传播原理相同,输注含 CTCs 的异体血液理论上认为可导致肿瘤传播。Hamza 等^[44]将肺癌小鼠的血液输注至健康小鼠体内,发现输注含 CTCs 的异体血液后,健康小鼠体内出现了供体肺癌转移性肝癌,证实了 CTCs 可通过异体血液输注实现肿瘤异体传播。其主要机制目前尚未明确,一些学者认为 CTCs 进入受者血液循环后,与动物间传染性癌症不同,人类癌症细胞系不能诱导受者产生免疫抑制状态,但可与受者细胞相互作用^[45],逃避受者免疫系统攻击,如被血小板包裹,从而避免被自然杀伤细胞和淋巴细胞等免疫细胞的识别、破坏和细胞毒性作用,并可聚集形成具有更强转移能力的 CTCs 群集而存活下来;待机体存在免疫功能抑制或低下状态时^[21,25],发挥其“癌症样”干细胞特性进行增殖和 EMT 特征主动外渗^[20]。同时,在肿瘤细胞自身或受者血小板产生转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 以及巨噬细胞产生的血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 等细胞因子^[49-50]的作用下,导致受者血管内皮连接打开或丧失,有助于 CTCs 完成血管内皮的侵袭,外渗至易感部位定植、休眠或增殖,形成转移性肿瘤(图 1)。前文研究中提出输血可能导致受者免疫抑制的观点^[13-14],在一定程度上支持 CTCs 随异体输血导致受者感染肿瘤的可能,通常接受输血治疗的人群存在亚健康或免疫功能低下状态^[47],输血通过多种方式进一步削弱受者免疫功能,使其产生免疫抑制,从而导致随异体血液输注进入受者血液循环的 CTCs 易于存活,并发展为供者相关肿瘤。

3.2 CTCs 与献血人群

Yachida 等^[48]早在 2010 年曾对胰腺癌的遗传进化时间进行定量分析,指出从起始突变的发生到亲代非转移性癌细胞的产生至少需 10 年时间,而后者获得转移能力至少需 5 年时间。多种动物模型和基因组时间轴的研究表明,早期癌症检测可能存在 10 年窗口期,且目前的筛查技术可发现存在 10 年或更长时间的无痛癌症^[49]。癌症发生发展潜伏期长,CTCs 可

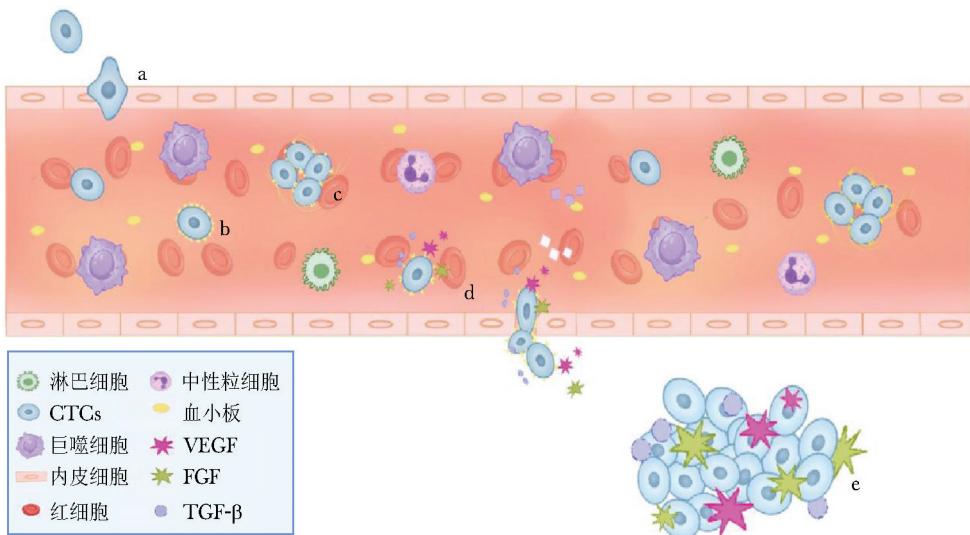


图 1 CTCs 通过血流在肿瘤远处转移的分子作用机制

Fig. 1 Molecular mechanism of CTCs in distant metastasis through blood flow

a. CTCs 发挥“癌症样”干细胞特性，通过 EMT 侵袭进入血管；b. 血小板包裹 CTCs，避免其被自然杀伤细胞和淋巴细胞等免疫细胞识别、破坏及细胞毒性作用；c. CTCs 聚集形成具有更强转移能力的 CTCs 群集而存活；d. TGF-β、VEGF、FGF 等协助 CTCs 发挥 EMT 作用，使受者血管内皮连接打开或丧失；e. CTCs 完成血管内皮的侵袭，外渗至易感部位定植、休眠或增殖，形成转移性肿瘤

CTCs (circulating tumor cells): 循环肿瘤细胞；VEGF (vascular endothelial growth factor): 血管内皮生长因子；FGF (fibroblast growth factor): 成纤维细胞生长因子；TGF-β (transforming growth factor-β): 转化生长因子-β；EMT (epithelial-mesenchymal transition): 上皮-间充质转化

在癌症发生之前甚至在健康人群中存在，这些人群均为潜在的献血者。根据国际癌症研究机构数据，2020 年全球癌症新发病例约 1930 万例^[50]，实际数据可能更高。Brenner 等^[51]根据 2023 年以前加拿大癌症登记处 23 种癌症的发病率数据推测，2024 年加拿大癌症的发病率为：男性 562.2/10 万，女性 495.9/10 万。目前国内外献血者的健康检查要求不能将此类人群屏蔽，对于献血者的健康筛查，我国明确提出有患癌史的人群不能参与献血，而美国等其他国家对不同患癌史的人群参与献血设定了各自的标准，以尽可能降低供者血液中的肿瘤细胞对受者的影响。但也有学者对此提出了反对意见，Richard 等^[52]指出美国献血人群中癌症和亚临床癌症的患病率为 3%~8%，但目前尚无供者来源的 CTCs 导致肿瘤在受者体内传播的报道，关于输血与癌症发生关系的回顾性研究证实，即使受者输注患有血液系统恶性肿瘤供者的血液，也不会产生供者相关癌症，认为 Zanella 等^[19]关于输血 5 年后罹患非霍奇金淋巴瘤与输血存在相关风险的观点缺乏证据，并提倡具有患癌史的无癌人群参与无偿献血。随着全球人口老龄化趋势的加重及新生儿出生率的

降低，适宜献血人群的数量在不断减少，血源紧张情况日益严重，允许具有患癌史的人群献血可能是一种趋势。因此，携带 CTCs 的潜在献血者人群可能将含有 CTCs 的血液提供给临床，导致肿瘤异体传播的可能。

3.3 CTCs 与血液筛查

自 CTCs 被发现以来，学者们专注于其与肿瘤发生转移及预后的关系研究。近年来，CTCs 更被用作肿瘤病理的“液体活检”工具^[53]。随着生物医学技术的发展，CTCs 的检测内涵不断丰富，在肿瘤精准诊疗中的应用也越来越受关注。因其在外周血中较为罕见，通常每 7.5 毫升外周血 ≤ 4 个^[54]，常规检测技术难以获得准确检测结果；不同类型肿瘤细胞的异质性导致血液样本中 CTCs 标志物的类型和数量存在一定差异^[55]，故通过单次检测完成目前存在的多种常见肿瘤具有较大挑战性。现有检测方法主要通过细胞培养进行细胞形态学特性分析、结合肿瘤特异性免疫标志物检测、拉曼光谱法、流式细胞术、基于纳米颗粒的芯片技术和电化学检测或通过 CTCs 细胞特性进行特异性高效捕获等，这些检测技术通常耗时长、费用昂贵且技术难度高^[56]，

在血站现有人员资质和技术水平条件下，对献血者的血液样本进行 CTCs 筛查难以大范围开展。

3.4 CTCs 与血液临床前处理

血液在进入临床前，需进行多种处理以提高输血安全性，但仍存在一定的安全隐患。目前大多数采血机构均对献血者的血液进行白细胞滤除处理，以减少输血反应。血液辐照是指使用射线对全血或红细胞、血小板、粒细胞等成分进行照射，利用电离辐射直接损伤具有免疫活性的 T 淋巴细胞或目标细胞中的 DNA，使其丧失分化或复制能力，阻止其在受者体内产生免疫反应或致病作用，进而减少受者的不良输血反应。血液辐照最主要的作用是预防输血相关性移植物抗宿主病（transfusion-associated graft-versus-host disease, TA-GVHD），而采用射线辐照血液或血液成分是全球公认的预防 TA-GVHD 最常用、可靠、有效的方法^[57]。学者们很早就关注到白细胞滤除与射线辐照对血液中肿瘤细胞的影响，并针对癌症患者术中自体血回输的安全性进行了大量研究。Frühauf 等^[58]观察体外滤除全血中多种类型肿瘤细胞的效果，指出白细胞滤除可去除血液中几乎全部肿瘤细胞，有助于降低肿瘤手术患者肿瘤细胞的扩散风险。尚玉等^[59]观察白细胞滤器去除血液中肿瘤细胞的效果，并对其用于肿瘤患者术中回收式自体输血的可行性进行了评估，认为白细胞滤器不但在很大程度上减少了肿瘤细胞数量，还可使肿瘤细胞的增殖能力丧失，但也谨慎地指出，白细胞滤除不能完全去除血液中的肿瘤细胞。有研究对血液进行双重滤除处理，发现经双重滤除处理后的血液中残留的白细胞低于现有技术检测线，但仍存在白细胞增殖现象^[60]。研究发现，悬浮红细胞中的白细胞虽在储存第 21 天仍能存活，但增殖活性大幅下降，指出红细胞低温储存 21 d 或更长时间足以使 T 淋巴细胞失活，效果等同于白细胞滤除^[61]。Rodriguez 等^[62]强调白细胞滤除不能完全去

除白细胞，血液中残留的少量白细胞同样可导致 TA-GVHD；同理，白细胞滤除不能完全去除肿瘤细胞，仍存在肿瘤细胞异体增殖成瘤的可能。关于血液辐照，Grana 等^[63]早期提出 8-甲氧基补骨脂素（8-methoxypsoralen, 8-MOP）联合紫外线-A 照射可灭活血小板浓缩物中的供体白细胞，在一定程度上降低异体输血免疫排斥反应；Poli 等^[64]对血液进行白细胞滤除及辐照处理后发现，血液中肿瘤细胞 DNA 被完全破坏，肿瘤细胞无法增殖形成肿瘤，认为术中肿瘤患者自体血液经白细胞滤除和辐照后回输是安全的，不会导致肿瘤在体内扩散，证实血液经辐照后进行自体回输具有可行性。

但不同国家和地区对辐照血液的重视程度存在差异，据报道日本 2000 年就开始对所有血液成分进行辐照^[65]，以预防 TA-GVHD 的发生；Arjunan 等^[66]对 2019 年 7 月—2020 年 5 月印度北部的 6963 例输血案例进行分析发现，16% 的案例因无辐照血液指导文件而未选择辐照血液。随着输血医学的发展和输血诊疗技术的进步，国内学者越来越重视辐照血液的应用，并强调了辐照对于血液中的肿瘤细胞、病毒及细菌的杀伤作用^[67]。但也有学者提出不同观点，Adane 等^[68]对血液临床前处理方法进行比较研究，指出紫外线 B 辐照虽可破坏白细胞内 DNA，降低其增殖能力，但在临床输血实践中同样存在弊端，因辐照显著影响了红细胞的保存效期，并导致输血后细胞外钾含量增加和红细胞存活率降低，认为白细胞滤除是减少输血同种异体免疫反应的实用、有效方法（表 1）。Kim 等^[69]对体外培养永生化 HiDEP、K562-HPV16 E6/E7、K562 的 3 种红细胞系进行 25Gy 的 X 射线辐照和白细胞滤器处理，发现经辐照和白细胞滤除的培养物中仍存在完整的永生红细胞，且可检测到癌症基因，认为辐照和白细胞滤除并不能完全去除体外生成的红细胞制品中的永生红细胞，强调肿瘤细胞的成癌

表 1 白细胞滤除与血液辐照技术对血液中肿瘤细胞处理的效果比较

Tab. 1 Comparison of treatment of tumor cells in blood by leukocyte filtration versus blood irradiation techniques

类别	白细胞滤除	血液辐照技术
原理	物理吸附	破坏有核细胞内 DNA
优点	操作简便、成本低、无需特殊场地及设备，对红细胞的功能和效期无影响	白细胞破坏程度高，是公认的预防 TA-GVHD 最常用、可靠、有效的方法
缺点	白细胞去除不完全	需要一定场所及设备，具有剂量依赖性，缩短红细胞保存效期，降低输血后红细胞的存活率
临床应用	广泛	具有明确的适应证，不同国家和地区的重视和使用程度存在较大差异

TA-GVHD（transfusion-associated graft-versus-host disease）：输血相关性移植物抗宿主病

性与其数量无关,即使微量的肿瘤细胞也可能在适宜条件下形成肿瘤。因此,白细胞滤除的不完全性和血液辐照的剂量依赖性及应用局限性不能完全避免含 CTCs 的血液成分进入临床。

关于临床前血液处理方法的其它研究较少。Li 等^[70]对血液病毒灭活方法进行评估,认为通过病毒灭活,血液中的 T 淋巴细胞增殖被完全抑制,活化的 T 淋巴细胞减少,细胞因子生成被抑制,且对高数量级的 T 淋巴细胞也有相同效果;与血液辐照相比,血液病毒灭活方法对 T 淋巴细胞的杀伤力更强,同时可降低输血传播细菌性败血症的可能,提高输血安全性;但病毒灭活研究平台未公开技术方法的全部细节,学者们对其淋巴细胞功效失活的有效性存在质疑。因此,对于血液的临床前处理,仍需开展更多新技术、新方法的探索。

4 小结与展望

CTCs 不仅存在于癌症患者的血液中,也可能存在于潜在献血者(癌前病变人群和健康人群)的血液中,目前对于献血者的健康检查及血液筛查技术不能完全控制含 CTCs 的异体血液进入临床,供者 CTCs 在受者免疫功能状态低下时可发展为供者相关肿瘤,导致肿瘤在 CTCs 供者与受者之间发生转移。白细胞滤除技术不能完全去除血液中的 CTCs,而血液辐照技术可有效破坏 CTCs 的 DNA,但存在剂量依赖性,血液异体输注仍存在导致肿瘤传播的可能性。因此,在现有检测技术和血液处理条件下,CTCs 携带者所献血液如不被筛查隔离及进行严格的临床前处理,将保持 CTCs 活性,其进入免疫功能低下的受者体内,存在形成肿瘤的风险。虽然这种可能性较低,仍需研究进一步验证,临床工作中应重视血液制品的检测和临床前处理,以保证临床输血安全。

作者贡献:王海莹负责论文构思与撰写;张进进负责论文构思与文献查阅;孙晓丽负责文献查阅;邢颜超负责论文构思与修订。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74 (3): 229-263.
- [2] Ashworth T R. A case of cancer in which cells similar to those in the tumors were seen in the blood after death [J]. *Aust Med J*, 1969, 14: 146-147.
- [3] Fan T Y, Kuang G C, Long R M, et al. The overall process of metastasis: from initiation to a new tumor [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2022, 1877 (4): 188750.
- [4] Fabisiewicz A, Grzybowska E. CTC clusters in cancer progression and metastasis [J]. *Med Oncol*, 2017, 34 (1): 12.
- [5] Vardas V, Politaki E, Pantazaka E, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition of tumor cells: cancer progression and metastasis [J]. *Int J Dev Biol*, 2022, 66 (1/2/3): 277-283.
- [6] Serrano M J, Rolfo C, Expósito-Hernandez J, et al. Circulating tumor cells in cancer-risk populations as a cancer interception tool [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2023, 381: 113-129.
- [7] Mamdouhi T, Twomey J D, McSweeney K M, et al. Fugitives on the run: circulating tumor cells (CTCs) in metastatic diseases [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2019, 38 (1/2): 297-305.
- [8] Marrugo-Ramírez J, Mir M, Samitier J. Blood-based cancer biomarkers in liquid biopsy: a promising non-invasive alternative to tissue biopsy [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (10): 2877.
- [9] Zheng S, Girgis M D, Tomlinson J S. Circulating tumor cells: metastases caught in the act [J]. *Ann Surg*, 2023, 277 (6): 873-876.
- [10] Lin D F, Shen L S, Luo M, et al. Circulating tumor cells: biology and clinical significance [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6 (1): 404.
- [11] Kojima M, Hiyama E. Circulating tumor cells and tumor progression, metastasis, and poor prognosis in patients with neuroblastoma [J]. *Anticancer Res*, 2023, 43 (10): 4327-4331.
- [12] Castro-Giner F, Aceto N. Tracking cancer progression: from circulating tumor cells to metastasis [J]. *Genome Med*, 2020, 12 (1): 31.
- [13] Jiang M, Jin S L, Han J M, et al. Detection and clinical significance of circulating tumor cells in colorectal cancer [J]. *Biomark Res*, 2021, 9 (1): 85.
- [14] Feng Z X, Wu J Y, Lu Y J, et al. Circulating tumor cells in the early detection of human cancers [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18 (8): 3251-3265.
- [15] Su Z J, Zhao J M, Ke S Y, et al. Clinical significance of circulating tumor cells via combined whole exome sequencing in early stage cancer screening: A case report [J]. *Exp*

- Ther Med, 2018, 16 (3): 2527-2533.
- [16] Reiter J G, Makohon-Moore A P, Gerold J M, et al. Reconstructing metastatic seeding patterns of human cancers [J]. Nat Commun, 2017, 8: 14114.
- [17] Hong W S, Shpak M, Townsend J P. Inferring the origin of metastases from cancer phylogenies [J]. Cancer Res, 2015, 75 (19): 4021-4025.
- [18] Goubran H A, Elemary M, Radosevich M, et al. Impact of transfusion on cancer growth and outcome [J]. Cancer Growth Metastasis, 2016, 9: 1-8.
- [19] Zanella S, Garani M C, Borgna-Pignatti C. Malignancies and thalassemia: a review of the literature [J]. Ann N Y Acad Sci, 2016, 1368 (1): 140-148.
- [20] Yang T O, Cairns B J, Reeves G K, et al. Cancer risk among 21st century blood transfusion recipients [J]. Ann Oncol, 2017, 28 (2): 393-399.
- [21] Stammnitz M R, Gori K, Kwon Y M, et al. The evolution of two transmissible cancers in Tasmanian devils [J]. Science, 2023, 380 (6642): 283-293.
- [22] Bramwell G, DeGregori J, Thomas F, et al. Transmissible cancers, the genomes that do not melt down [J]. Evolution, 2024, 78 (7): 1205-1211.
- [23] Pearse A M, Swift K. Allograft theory: transmission of devil facial-tumour disease [J]. Nature, 2006, 439 (7076): 549.
- [24] Raven N, Klaassen M, Madsen T, et al. Complex associations between cancer progression and immune gene expression reveals early influence of transmissible cancer on Tasmanian devils [J]. Front Immunol, 2024, 15: 1286352.
- [25] Hussey K, Caldwell A, Kreiss A, et al. Expression of the nonclassical MHC class I, Saha-UD in the transmissible cancer devil facial tumour disease (DFTD) [J]. Pathogens, 2022, 11 (3): 351.
- [26] Petrohilos C, Patchett A, Hogg C J, et al. Tasmanian devil cathelicidins exhibit anticancer activity against Devil Facial Tumour Disease (DFTD) cells [J]. Sci Rep, 2023, 13 (1): 12698.
- [27] Rebbeck C A, Thomas R, Breen M, et al. Origins and evolution of a transmissible cancer [J]. Evolution, 2009, 63 (9): 2340-2349.
- [28] Faro T A S, de Oliveira E H C. Canine transmissible venereal tumor-from general to molecular characteristics: a review [J]. Anim Genet, 2023, 54 (1): 82-89.
- [29] Giersch R M, Hart S F M, Reddy S G, et al. Survival and detection of bivalve transmissible neoplasia from the soft-shell clam *Mya arenaria* (MarBTN) in seawater [J]. Pathogens, 2022, 11 (3): 283.
- [30] Silva R C M C, Panis C, Pires B R B. Lessons from transmissible cancers for immunotherapy and transplant [J]. Immunol Med, 2022, 45 (3): 146-161.
- [31] Arakawa A, Tao K, Kohno T, et al. Cross-individual cancer transmission to children during the gestational and perinatal periods [J]. Cancer Sci, 2024, 115 (4): 1039-1047.
- [32] Pye R J, Pemberton D, Tovar C, et al. A second transmissible cancer in Tasmanian devils [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113 (2): 374-379.
- [33] Scanlon E F, Hawkins R A, Fox W W, et al. Fatal homo-transplanted melanoma: a case report [J]. Cancer, 1965, 18: 782-789.
- [34] Greaves M, Hughes W. Cancer cell transmission via the placenta [J]. Evol Med Public Health, 2018, 2018 (1): 106-115.
- [35] Arakawa A, Ichikawa H, Kubo T, et al. Vaginal transmission of cancer from mothers with cervical cancer to infants [J]. N Engl J Med, 2021, 384 (1): 42-50.
- [36] Khazzaka A, Rassy E, Sleiman Z, et al. Systematic review of fetal and placental metastases among pregnant patients with cancer [J]. Cancer Treat Rev, 2022, 104: 102356.
- [37] Glanc P. Fetal and placental metastases associated with maternal cancers [J]. Abdom Radiol (NY), 2023, 48 (5): 1784-1792.
- [38] Desai R, Collett D, Watson C J, et al. Cancer transmission from organ donors-unavoidable but low risk [J]. Transplantation, 2012, 94 (12): 1200-1207.
- [39] Gingras M C, Sabo A, Cardenas M, et al. Sequencing of a central nervous system tumor demonstrates cancer transmission in an organ transplant [J]. Life Sci Alliance, 2021, 4 (9): e202000941.
- [40] Greenhall G H B, Ibrahim M, Dutta U, et al. Donor-transmitted cancer in orthotopic solid organ transplant recipients: a systematic review [J]. Transpl Int, 2022, 35: 10092.
- [41] Cooper J M, Samueli B, Mazor E, et al. Molecularly confirmed female donor-transmitted lobular breast cancer to male following renal transplantation [J]. Pathobiology, 2023, 90 (1): 63-68.
- [42] Malvi D, Vasuri F, Albertini E, et al. Donors risk assessment in transplantation: from the guidelines to their real-world application [J]. Pathol Res Pract, 2024, 255: 155210.
- [43] Molodysky E, Grant R. Person-to-person cancer transmission via allogenic blood transfusion [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2021, 22 (3): 641-649.
- [44] Hamza B, Miller A B, Meier L, et al. Measuring kinetics and metastatic propensity of CTCs by blood exchange between mice [J]. Nat Commun, 2021, 12 (1): 5680.
- [45] Salu P, Reindl K M. Advancements in circulating tumor cell research: bridging biology and clinical applications [J].

- Cancers (Basel), 2024, 16 (6): 1213.
- [46] Micalizzi D S, Maheswaran S, Haber D A. A conduit to metastasis: circulating tumor cell biology [J]. Genes Dev, 2017, 31 (18): 1827-1840.
- [47] Zhang J J, Chen S Y, Yan Y Z, et al. Extracellular ubiquitin is the causal link between stored blood transfusion therapy and tumor progression in a melanoma mouse model [J]. J Cancer, 2019, 10 (12): 2822-2835.
- [48] Yachida S, Jones S, Bozic I, et al. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer [J]. Nature, 2010, 467 (7319): 1114-1117.
- [49] Das S, Dey M K, Devireddy R, et al. Biomarkers in cancer detection, diagnosis, and prognosis [J]. Sensors (Basel), 2023, 24 (1): 37.
- [50] Vidlarova M, Rehulkova A, Stejskal P, et al. Recent advances in methods for circulating tumor cell detection [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24 (4): 3902.
- [51] Brenner D R, Gillis J, Demers A A, et al. Projected estimates of cancer in Canada in 2024 [J]. CMAJ, 2024, 196 (18): E615-E623.
- [52] Richard R G, Hopkins C, Mathur G, et al. The science...or not behind deferrals of blood donors with a history of cancer [J]. Transfusion, 2023, 63 (8): 1538-1545.
- [53] Passaro A, Al Bakir M, Hamilton E G, et al. Cancer biomarkers: emerging trends and clinical implications for personalized treatment [J]. Cell, 2024, 187 (7): 1617-1635.
- [54] Vora N, Shekar P, Hanulia T, et al. Deep learning-enabled detection of rare circulating tumor cell clusters in whole blood using label-free, flow cytometry [J]. Lab Chip, 2024, 24 (8): 2237-2252.
- [55] Bandini S, Ulivi P, Rossi T. Extracellular vesicles, circulating tumor cells, and immune checkpoint inhibitors: hints and promises [J]. Cells, 2024, 13 (4): 337.
- [56] Wan C Y, Zhou B. Research progress on circulating tumor cells of hepatocellular carcinoma [J]. J Interv Med, 2021, 4 (4): 181-183.
- [57] Elmakki E E, Madkhali M A, Oraibi O, et al. Transfusion-associated graft-versus-host disease in adults [J]. Cureus, 2023, 15 (8): e44148.
- [58] Frühauf N R, Dumpich O, Kaudel C P, et al. Filtration of malignant cells; tumour cell depletion in an ex vivo model using a leukocyte adhesion filter [J]. Perfusion, 2001, 16 (S1): 51-55.
- [59] 尚玉, 邵小宝, 周琳, 等. 白细胞滤器去除血液肿瘤细胞的实验研究 [J]. 中国输血杂志, 2021, 34 (5): 452-455.
- Shang Y, Shao X B, Zhou L, et al. Removal of tumor cells from blood by leukocyte filter [J]. Chin J Blood Transfus, 2021, 34 (5): 452-455.
- [60] Chun S, Phan M T T, Hong S, et al. Double-filtered leukoreduction as a method for risk reduction of transfusion-associated graft-versus-host disease [J]. PLoS One, 2020, 15 (3): e0229724.
- [61] Mykhailova O, Turner T R, Olafson C, et al. Hypothermic storage of leukoreduced red blood cells for greater than 21 days is a safe alternative to irradiation [J]. Transfusion, 2021, 61 (4): 1247-1257.
- [62] Rodriguez J V, Tormey C A. Can transfusion-associated graft-versus-host disease (TA-GvHD) be prevented with leukoreduction alone? [J]. Transfus Apher Sci, 2022, 61 (2): 103402.
- [63] Grana N H, Kao K J. Use of 8-methoxypsoralen and ultraviolet-A pretreated platelet concentrates to prevent alloimmunization against class I major histocompatibility antigens [J]. Blood, 1991, 77 (11): 2530-2537.
- [64] Poli M C C, Villa L L, Colella R, et al. Molecular evidence of tumour cell removal from salvaged blood after irradiation and leucocyte depletion [J]. Transfus Med, 2004, 14 (2): 151-155.
- [65] Uchida S, Tadokoro K, Takahashi M, et al. Analysis of 66 patients definitive with transfusion-associated graft-versus-host disease and the effect of universal irradiation of blood [J]. Transfus Med, 2013, 23 (6): 416-422.
- [66] Arjunan C, Khetan D, Singh V, et al. Demographics and appropriateness of cellular blood component irradiation practices: Ambispective analysis from a tertiary care center [J]. Transfus Apher Sci, 2023, 62 (3): 103651.
- [67] 曹庆盛, 王明慧. 辐照血液在血液学方面的临床应用 [J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27 (6): 2030-2034.
- Cao Q S, Wang M H. Clinical application of blood product irradiation for hematological purpose [J]. J Exp Hematol, 2019, 27 (6): 2030-2034.
- [68] Adane T, Enawgaw B. Human leukocyte antigen alloimmunization prevention mechanisms in blood transfusion [J]. Asian J Transfus Sci, 2023, 17 (2): 264-272.
- [69] Kim S, Jo K W, Park J M, et al. Irradiation is not sufficient to eradicate residual immortalized erythroid cells *in vitro*-generated red blood cell products [J]. Transfusion, 2023, 63 (6): 1122-1128.
- [70] Li M, Irsch J, Corash L, et al. Is pathogen reduction an acceptable alternative to irradiation for risk mitigation of transfusion-associated graft versus host disease? [J]. Transfus Apher Sci, 2022, 61 (2): 103404.

(收稿: 2024-07-03 录用: 2025-01-13 在线: 2025-01-22)

(本文编辑: 李玉乐)