

《CD31 阳性及阴性循环异倍体肿瘤细胞检测方法中关村团体标准》正式发布

随着原位、联合检测异倍体 CD31⁺ 肿瘤血管内皮细胞及 CD31⁻ 肿瘤细胞的不断普及，为确保不同医疗单位按照相同的严格技术标准开展该类检测以高质量满足临床需求，最近，北京大学人民医院、北京大学肿瘤医院、北京协和医院、复旦大学肿瘤医院、四川大学华西医院、及赛特生物作为发起、牵头单位，在前期共同编写了由“中国研究型医院学会”发布的相关团体标准 (T/CRHA 163-2025) 基础上，又进一步联合国内近 40 家著名医学院校及相关单位，包括国家卫健委科学技术研究所、中国医学科学院基础医学研究所、北京医院、中国医科大学一附院、清华大学长庚医院、首都医科大学多家附属医院、浙江省肿瘤医院、江苏省人民医院、复旦临床病理诊断中心、宁波临床病理诊断中心等多个单位(详见下述参编单位名单)，按照国家标准 GB/T 1.1-2020 的严格要求，制定了经中关村标准化协会认证的、更加完善的《CD31 阳性及阴性循环异倍体肿瘤细胞检测方法》团体标准 (T/ZSA 320-2025)。此团标刚刚在国家“全国团体标准信息化平台”上正式发布
(<https://www.ttbz.org.cn/StandardManage/Detail/154433/>)。

中关村标准化协会

中关村标协 (2025) 行字第 (111) 号

关于批准发布《CD31 阳性及阴性循环异倍体肿瘤细胞检测方法》1 项 中关村标准的公告

中关村标准化协会批准《CD31 阳性及阴性循环异倍体肿瘤细胞检测方法》1 项中关村标准，现予以公布(见附件)。

2025 年 12 月 10 日发布，自 2025 年 12 月 11 日实施。



“标准”是国家经济活动和社会发展的重要技术支撑，也是国家基础性制度的重要方面。为此，中共中央、国务院 2021 年 10 月发布了《国家标准化发展纲要》以大力发展战略团体标准，实施团体标准培优计划，充分发挥技术优势企业的作用，引导制定原创性、高质量团体标准，并推进团体标准的普及应用，这已成为国家今后的既定方针与政策。

与以往报道过的介绍各种 CTC 检测方法临床应用的专家共识不同，《CD31 阳性及阴性循环异倍体肿瘤细胞检测方法》中关村团体标准是由国内多家顶级、一流医学院校的多位著名专家在共识的基础上，针对如何规范性使用原创性、拥有自主知识产权的高新技术以有效区分、原位联合检测泛瘤种样

本中表达了多种肿瘤标志物的 CD31⁻肿瘤细胞、CD31⁺肿瘤血管内皮细胞、以及它们的相关临床实用性而共同制定的。该团标制定过程中，国家卫健委科学技术研究所承担的中关村标委会医工融合分技术委员会严格把关，在其专家组指导下汇集多方宝贵意见与建议，草案几经修改，最终通过了由多位院士、著名专家组成的评审委员会的严格审评，形成相关检测的中关村团体标准。

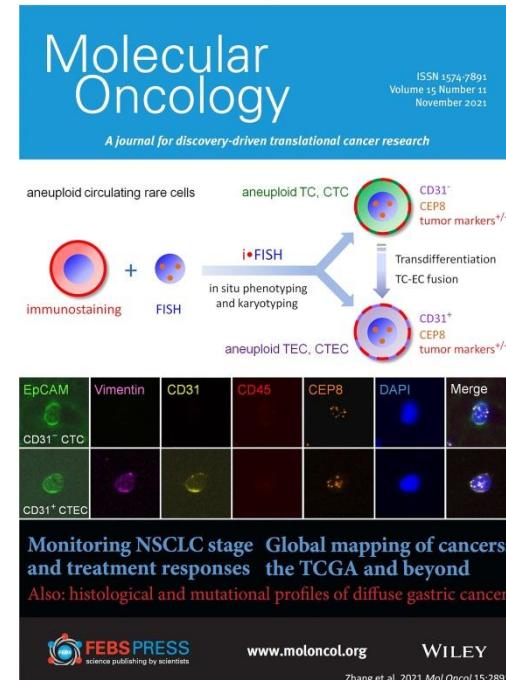
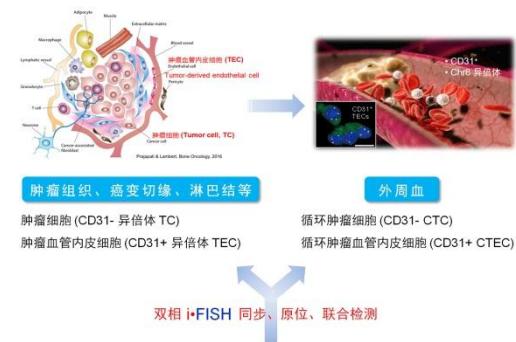
中关村标准化协会于 2016 年在国家市场监督管理总局、工业和信息化部、北京市市场监督管理局、北京市科学技术委员会、中关村科技园区管理委员会指导下与有力支持下在北京成立。该标协承担认证以创新技术为核心的技术类团体标准，是公认的国内及国际一流专业性团标。此次中关村团体标准的发布，为全国不同地区医院规范性开展相关检测及临床应用提供了有力保障。

相关技术及应用介绍

一、i•FISH[®] 肿瘤组织与液体双相活检：原位同步检测、亚类分型肿瘤组织中的 TC、TEC 及生物体液中的 CTC、CTEC

肿瘤组织中的 CD31⁻染色体异倍体肿瘤细胞 (TC, Tumor Cell)、CD31⁺染色体异倍体肿瘤血管内皮细胞 (TEC, Tumor Endothelial Cell)，以及它们在外周血中的存在形式 - 循环肿瘤细胞 CTC、及循环肿瘤血

管内皮细胞 CTEC (Lin et al. 2017 *Sci Rep* 7:9789)，在肿瘤发生、肿瘤血管生成、肿瘤免疫、构成肿瘤微环境、及肿瘤进展、转移、治疗耐受等方面各自具有特殊但相互关联的重要作用。



赛特生物 (www.cytointelligen.com) 与国内外多家医学院校密切合作，在全球首次联合开发出独特的“多重肿瘤标志物蛋白免疫荧光染色-染色体荧光原位杂交” (i•FISH) 整合技术。该原创性技术首次实现了针对细胞

的核心三要素(核酸、蛋白、细胞形态)进行同步、原位、联合检测。自《科学》杂志2013年首次报道了*•FISH*技术(Life Sci Tech Sect, **Science** 341(2013))、后又经国际著名专业杂志《分子肿瘤学》于2021年特别以封面形式对此技术作了进一步专题报道以来(Zhang et al. 2021 **Mol Oncol** 18:2891)，一系列涵盖多瘤种的大样本临床研究与临床应用证实，与常规病理学检查冰冻或石蜡包埋断层切片样本中的非完整细胞不同(切片中的非完整细胞不再含有完整的染色体倍体数目)，适于肿瘤组织与液体活检的“双相*•FISH*”作为精准分子诊断的重要手段，能够有效检测实体瘤肿瘤组织、癌变手术切缘、淋巴结、宫颈刮片、外周血、恶性胸腹水、骨髓、尿液、脑脊液等各种临床样本中的完整TC、TEC、CTC、CTEC，分离出的受检细胞具有无损的细胞形态以及俱全的染色体倍体数目。

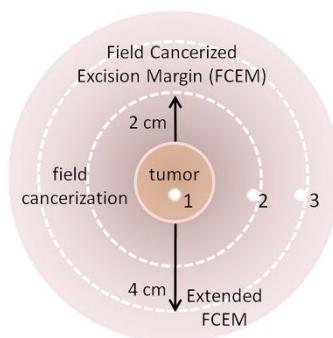


赛特生物与江丰生物信息科技公司联合开发的“*•FISH*全自动高通量6-通道荧光3D图像扫描与AI分析系统”可以准确识别、精确定量分析同步检测出的*•FISH*细胞一系列综合性指标，包括染色体异倍体数目、位于

细胞核、细胞浆、或细胞膜上的多重肿瘤标志物蛋白及CD31的表达状态、与转移密切相关的不同细胞形态(大小、细胞团癌栓)、与药敏或耐药相对应的细胞坏死或活性状态等(Lin et al. 2021 **Cancers** 13:5108)，据此可将细胞进行亚类分型，并一键自动生成包括各种亚类细胞的详尽统计分析报告。

现已证实*•FISH*检测出的各种亚类细胞分别具有各自不同的重要临床意义：例如乳腺癌肺转移过程中，唯有EpCAM⁺的三倍体及多倍体小细胞这一特殊亚类CTC起着决定性作用并与患者总生存率(OS)下降密切相关(Liu et al. 2019 **Sci Adv** 5:eaav4275)；胃癌三倍体CTC对一线化疗药物顺铂内源性耐药；肿瘤组织HER2⁺的胃癌病人一旦伴有动态监测的HER2⁺CTC检出时，患者使用抗HER2治疗获益(Li et al. 2018 **Clin Cancer Res** 24:5191) (该重要成果也在国外随后发表的乳腺癌III期临床实验中得到证实)；非小细胞肺癌NSCLC患者外周血中的PD-L1⁺/CD31⁺CTC可被O药致敏的T细胞杀伤，而多倍体PD-L1⁺/CD31⁺CTEC则与肿瘤组织中的TEC相似，对致敏的T细胞耐受且与患者不良预后密切相关(Zhang et al. 2020 **Cancer Lett** 469:355)；抗肿瘤血管生成药物贝伐单抗治疗NSCLC过程中，以往人们经常使用正常二倍体CD31⁺“循环血管内皮细胞CEC(circulating endothelial cell)”评估疗效，但这类广泛存在于人体内的正常CEC可相互干扰并由此导致矛盾性的结论，

而异倍体 CTEC 已被证实能更加准确、可靠地实时评估疗效，尤其阳性检出裸细胞型 (EpCAM⁻/Vimentin⁺) CD31⁺ CTEC 时预示疗效较佳 (Zhang et al. 2021 *Mol Oncol* 18:2891)；宫颈刮片筛查过程中阳性检出 Ki67⁺/p16⁺/CD31⁺ 三倍体肿瘤细胞 TC，对高灵敏、高特异诊断因感染不同型别 HPV 所致宫颈瘤变具有重要的临床意义 (Wang et al. 2025 *BMC Cancer* 25:945)。此外，国家癌症中心赫捷院士院长、301 医院/清华长庚医院董家鸿院士院长团队也分别报道了利用 i-FISH 有效区分、联合检测 CD31⁻ CTC 及 CD31⁺ CTEC 在肺癌早诊、早筛及肝癌术后复发过程中的重要作用 (Lei et al. 2020 *Clin Transl Med* e128; Wang et al. 2018 *Cancer Lett* 312:99)。



“i-FISH 肿瘤组织定量活检”的一系列最新临床实验证实，相当一些包括多瘤种、接受手术治疗的肿瘤患者，其以往公认的“安全性手术切缘”实则并不一定安全，切缘部位经常富含具有正常细胞形态、常规病理学检查无法有效识别的染色体异倍体“癌

变细胞 (cancerized cell)” (Curtius et al. 2018 *Nat Rev Cancer* 18:19)，包括 CD31⁻ TC 及 CD31⁺ TEC，从而构成可能与术后复发密切相关的“区域性癌变切缘” (field cancerized excision margin) (Fu et al. 2024 *Cancer Lett* 598:217099)，这为今后如何更加客观、准确地界定安全性手术切缘，以及如何根据术后切缘部位残留的 i-FISH TC、TEC 细胞密度 (TC 或 TEC 数目/受检细胞总数, %oo) 以有效指导术后个体化辅助治疗 (如放、化疗、靶向、免疫治疗等)，提供了可靠技术保障，具有极大的临床研究与实用价值。

二、i-FISH[®] 精准单细胞多组学分析

目前常规开展的单细胞分析主要是针对细胞混合群体中的各个细胞进行测序，但测序前对每个待测靶细胞的生物学性状及临床意义并不充分了解，甚至完全不了解，因此这种单细胞测序方法亦被喻为“高通量盲测”。

与之不同，i-FISH 首先检测出肿瘤组织或生物体液中具有不同临床意义的各种亚类细胞，研究人员再依据不同研究目的，确定与转移、耐药、MRD 等分别相关的待测细胞类别，继而在排除其它所有不相关细胞干扰的前提下，有针对性地利用赛特“单细胞非激光显微分离系统 (n-MSM)”逐个分别挑取由 3D 扫描系统锁定了坐标的完整 i-FISH 靶细胞，以便有的放矢地开展后续精准单细胞

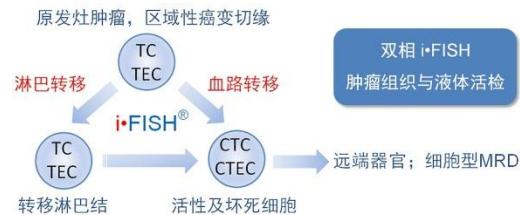
多组学分析。赛特生物 n-MSM 单细胞挑选系统避免使用激光切割细胞及回收细胞碎片的 LCM 方法，从而确保挑取单细胞过程中不丢失任何细胞组分。此外，与 LCM 不同，该系统亦可在液态体系中挑取完整单细胞供 mRNA 转录组测序分析。

精准靶向单细胞分析：全基因组测序(scWGS)；单细胞质谱(scMS)



以上图为例，利用新开发的 i-FISH(NC) (Lin et al. 2021 *Cancers* 13:5108) 在接受治疗的 NSCLC 患者体内检测出各种坏死 (NC, necrotic) 或活性 (viable)、表达了 PD-L1 的异倍体 CD31⁻ CTC 及 CD31⁺ CTEC 亚类细胞，针对这些细胞开展的“比对性精准单细胞全外显子测序” (Precision scWES) 分析显示，只在对治疗敏感的单个“坏死” CTC、CTEC 亚类细胞中分别检测出与不同治疗药物相关的突变基因，而对治疗耐受的“活性” CTC、CTEC 则没有显示与治疗药物相关的

基因突变，从而避免了混合盲测单细胞时可能带来的混淆、误判不同亚类单细胞的生物学功能及临床意义。



双相 i-FISH 肿瘤组织与液体活检 (Fu et al. 2024 *Cancer Lett* 598:217099)，结合精准单细胞全基因组测序、单细胞蛋白质组学等一系列多组学分析手段，将使人们能够在肿瘤不断动态变化的过程中不再局限于机体某一单一部位，而是有助于从固态组织样本到液态生物体液等方面全方位了解、揭示肿瘤原发灶、区域性癌变切缘、转移淋巴结、外周血等生物体液、远端转移灶中的 TC、TEC、CTC、CTEC 等各种细胞如何在肿瘤发生、进展、转移、耐药、MRD、复发、以及构成肿瘤微环境等过程中相互衍变、相互关联、及相互作用，从而在即将到来的 CTC、CTEC 2.0 时代 (Dai et al. 2025 *Cancer Cell* 43:1399) 助力肿瘤预防、诊断与个体化精准治疗。

中关村团标参编单位：

1. 北京大学人民医院
2. 北京大学肿瘤医院
3. 中国医学科学院北京协和医院
4. 复旦大学肿瘤医院

- 5. 四川大学华西医院
- 6. 北京医院
- 7. 泰州赛特生物医药科技有限公司
- 8. 国家卫生健康委员会科学技术研究所
- 9. 中国医科大学附属第一医院
- 10. 中国医学科学院基础医学研究所 (北京)
- 11. 清华大学附属北京清华长庚医院
- 12. 首都医科大学附属北京胸科医院
- 13. 首都医科大学附属北京天坛医院
- 14. 首都医科大学附属北京佑安医院
- 15. 首都医科大学附属北京安贞医院
- 16. 首都医科大学附属北京潞河医院
- 17. 北京大学首钢医院
- 18. 北京大学肿瘤医院内蒙古医院
- 19. 中日友好医院 (北京)
- 20. 中国中医科学院广安门医院 (北京)
- 21. 中国中医科学院望京医院 (北京)
- 22. 海军军医大学第一附属医院
- 23. 中国人民解放军北部战区总医院
- 24. 上海交通大学医学院附属上海市第一人民医院
- 25. 浙江省肿瘤医院
- 26. 江苏省人民医院
- 27. 南方医科大学皮肤病医院
- 28. 天津市第一中心医院
- 29. 山东第一医科大学第一附属医院
- 30. 西安国际医学中心医院
- 31. 上海复旦临床病理诊断中心
- 32. 宁波市临床病理诊断中心
- 33. 江苏省苏北人民医院
- 34. 宜昌市中心人民医院
- 35. 宁波市医疗中心李惠利医院
- 36. 温州医科大学附属第一医院
- 37. 杭州市第三人民医院
- 38. 江苏苏州明基医院
- 39. 宁波江丰生物信息技术有限公司
- 40. 中关村标准化协会 (北京)