



· 综述 ·

# 循环肿瘤细胞在胆管癌侵袭转移中的作用机制研究进展及展望

俞雪<sup>1</sup>, 沈天皓<sup>1</sup>, 周诚<sup>1</sup>, 刘雨<sup>1</sup>, 蒋霆辉<sup>1</sup>, 李炜<sup>3</sup>, 朱永强<sup>1</sup>, 刘艳<sup>1, 2</sup>

1. 上海中医药大学附属普陀医院肿瘤介入科, 上海 200062;
2. 上海中医药大学附属普陀医院肿瘤介入研究所, 上海 200062;
3. 上海中医药大学附属普陀医院肝胆外科, 上海 200062

[摘要] 胆管癌作为一种侵袭性强且预后较差的恶性肿瘤, 其转移机制复杂, 亟待深入研究。循环肿瘤细胞 (circulating tumor cell, CTC) 作为从原发部位脱落进入血液循环的关键肿瘤细胞类型, 对肿瘤的转移具有重要的研究意义。近年来, 研究发现, CTC的侵袭性伪足在肿瘤细胞迁移和侵袭中发挥了重要作用。其中, 在信号转导通路方面的研究进展表现在: Rho家族GTP酶 (RhoA、Rac1、Cdc42) 分工协同调控伪足收缩力、肌动蛋白分支聚合及导向, 磷脂酰肌醇3-激酶 (phosphoinositide3-kinase, PI3K) /蛋白激酶B (protein kinase B, AKT) 信号转导通路通过激活AKT促进肌动蛋白组装并与Rho家族交叉对话; 在分子机制上的研究进展包括: 长链非编码RNA通过吸附miRNA等方式调控伪足相关基因表达, 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 降解细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 形成侵袭正反馈; 在微环境方面的研究进展包括: 癌相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblast, CAF) 和巨噬细胞分泌的转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor-beta, TGF- $\beta$ )、表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 等细胞因子激活伪足形成信号转导通路, ECM硬度与纤维排列通过机械力传导影响伪足伸展。本文通过对CTC的生物学特性、胆管癌细胞侵袭性伪足的形成机制、胆管癌细胞的转移特征及其临床意义、CTC在胆管癌转移过程中的作用进行综合分析, 总结现有研究成果并探讨潜在的治疗靶点, 为胆管癌防治研究工作者提供参考。

[关键词] 循环肿瘤细胞; 胆管癌; 侵袭性伪足; 转移; 肿瘤微环境

中图分类号: R735.8 文献标志码: A

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2025.10.008

基金项目: 上海市卫生健康委员会青年人才计划 (2022YQ037); 上海市普陀区卫生健康系统科技创新项目计划 (ptkwws202210)。

利益冲突: 作者均声明无利益冲突。

伦理批件: 不需要。

知情同意: 不需要。

引用本文: 俞雪, 沈天皓, 周诚, 等. 循环肿瘤细胞在胆管癌侵袭转移中的作用机制研究进展及展望 [J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(10): 952-958.

**Funding:** Shanghai Municipal Health Commission Youth Talent Program (2022YQ037); The Science and Technology Innovation Project Plan of the Health and Wellness System of Putuo District, Shanghai (ptkwws202210).

**Conflicts of interest:** authors all declare no conflicts of interest.

**Ethical approval:** not required.

**Informed consent:** not required.

**Cite this article:** YU X, SHEN T H, ZHOU C, et al. Research progress and prospects on the mechanisms of circulating tumor cells in the invasion and metastasis of cholangiocarcinoma [J]. Chin Oncol, 2025, 35(10): 952-958.

## Research progress and prospects on the mechanisms of circulating tumor cells in the invasion and metastasis of cholangiocarcinoma

YU Xue<sup>1</sup>, SHEN Tianhao<sup>1</sup>, ZHOU Cheng<sup>1</sup>, LIU Yu<sup>1</sup>, JIANG Tinghui<sup>1</sup>, LI Wei<sup>3</sup>, ZHU Yongqiang<sup>1</sup>, LIU Yan<sup>1, 2</sup> (1. Department of Interventional Oncology, Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China; 2. Institute of Tumor Intervention, Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China; 3. Department of Hepatobiliary Surgery, Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China)

Correspondence to: LIU Yan E-mail: liuyan3491542@shutcm.edu.cn

[Abstract] Cholangiocarcinoma, as a malignant tumor with strong invasiveness and poor prognosis, has a complex metastasis mechanism, and urgently needs in-depth research. Circulating tumor cells (CTC), as the key cell type for tumor cells to shed from the primary site and enter the bloodstream, have significant research significance. In recent years, studies have found that the invasive pseudopodia of CTC play a significant role in the migration and invasion of tumor cells. Among them, in terms of signal transduction pathways, the Rho family GTPases (RhoA, Rac1, Cdc42) work in coordination to regulate the contractility of

the pseudopod, the branching polymerization and orientation of actin, and the phosphoinositide3-kinase/protein kinase B (PI3K/AKT) pathway promotes the assembly of actin and cross-communicates with the Rho family by activating AKT. At the molecular mechanism level, long non-coding RNAs regulate the expression of pseudopolypod-related genes by adsorbing miRNAs and other means. Matrix metalloproteinase (MMP) degrades the extracellular matrix (ECM) to form an invasion positive feedback. In terms of the microenvironment, cancer-associated fibroblast (CAF) and the cytokines such as transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) secreted by macrophages, epidermal growth factor (EGF), and interleukin-6 (IL-6) activate pseudopodia to form signal transduction pathways. ECM hardness and fiber arrangement affect the extension direction of pseudopodia through mechanical force conduction. This article conducted a comprehensive analysis of the biological characteristics of CTC, the formation mechanism of invasive pseudopodia in cholangiocarcinoma, the metastatic features of cholangiocarcinoma cells and their clinical significance, as well as the role of CTC in the metastatic process of cholangiocarcinoma, in order to summarize the existing research results, explore potential therapeutic targets and future research directions, and provide new ideas for the clinical treatment of cholangiocarcinoma.

[ **Key words** ] Circulating tumor cells; Cholangiocarcinoma; Invasive pseudopodia; Metastasis; Tumor microenvironment

胆管癌是一种具有高度侵袭性和高度恶性的肿瘤，患者预后通常较差，主要原因在于其早期诊断困难和容易发生转移<sup>[1-2]</sup>。胆管癌的转移过程复杂，涉及多种分子生物学机制和细胞生物学行为，其中循环肿瘤细胞（circulating tumor cell, CTC）的作用尤为关键。CTC是从原发肿瘤脱落并进入血液循环的肿瘤细胞，其在肿瘤的进展和转移过程中扮演着重要角色，了解其转移级联反应对于确定肿瘤转移靶点具有重要意义<sup>[3]</sup>。CTC的检测和分析不仅有助于理解肿瘤的生物学特性，还可以作为诊断和监测疾病进展的重要工具<sup>[4]</sup>。侵袭性伪足是CTC在转移过程中形成的一种特殊结构，由肿瘤细胞形成，富含亚细胞肌动蛋白，专门用于基质降解，可通过细胞骨架重组和细胞外基质降解从而促进肿瘤细胞的迁移和侵袭<sup>[5]</sup>。伪足的形成涉及多条信号转导通路和多种分子机制，包括Rho家族GTP酶、整联蛋白信号和蛋白酶的活化<sup>[6]</sup>。

胆管癌细胞的转移机制复杂多样，主要包括血行转移、淋巴转移和直接侵袭等途径。CTC在胆管癌转移中的作用已被广泛研究，其数量及特性与患者的预后及治疗反应密切相关<sup>[7-9]</sup>。此外，CTC中的伪足形成与胆管癌细胞的高侵袭性及转移能力密切相关<sup>[10]</sup>。本文综述CTC的生物学特性、伪足的形成机制、胆管癌细胞的转移特征及其临床意义，对CTC在胆管癌侵袭及转移中的作用及其机制研究进展予以梳理，旨在为胆管癌的临床研究工作者提供参考。

## 1 循环肿瘤细胞的生物学特性

### 1.1 CTC的定义与分类

CTC是从原发性肿瘤脱落并进入血液循环的肿瘤细胞，作为肿瘤转移的前驱细胞，其定义和分类在癌症研究中具有重要意义。CTC可以根据其形态学特征、表面标志物和基因表达模式进行分类。通常CTC被分为上皮型、间

质型和混合型3类。上皮型CTC表达上皮细胞黏附分子（epithelial cell adhesion molecule, EpCAM）等上皮标志物，而间质型CTC则表现出间质标志物如波形蛋白（vimentin）和N-钙黏蛋白（N-cadherin），混合型CTC则同时具有上皮和间质特征，这种表型转换被称为上皮-间质转化（epithelial-mesenchymal transition, EMT）<sup>[11-12]</sup>。CTC的分类不仅有助于理解其在肿瘤转移中的角色，还可为个体化治疗提供了潜在的靶点。

### 1.2 CTC的检测技术与方法

CTC的检测和分离技术在过去几年中取得了显著进展。常见的检测方法包括基于物理特性的微流控技术、基于生物标志物的免疫捕获技术以及基于核酸的分子检测技术<sup>[13]</sup>。微流控技术利用CTC与血液中其他细胞在尺寸和形状上的差异进行分离，具有高效、快速和低成本的优点<sup>[14]</sup>。免疫捕获技术则利用CTC表面的特异性抗原，如EpCAM，通过抗体捕获CTC<sup>[15]</sup>。核酸检测技术则通过检测CTC中特异性基因的表达来识别和量化CTC。这些技术的结合应用提高了CTC检测的灵敏性和特异性，为癌症的诊断和治疗监测提供了重要工具。

### 1.3 CTC在肿瘤进展中作用的研究进展

CTC在肿瘤进展和转移中扮演着关键角色，它们不仅是肿瘤转移的种子细胞，还能反映肿瘤的异质性和演进过程<sup>[16-17]</sup>。研究<sup>[18]</sup>表明，CTC具有干细胞样特性和EMT表型，这使它们能够逃避免疫监视并具有较高的治疗抵抗性。此外，CTC还与肿瘤微环境（tumor microenvironment, TME）关系密切，TME由肿瘤细胞、肿瘤基质细胞、内皮细胞和免疫细胞以及细胞外基质（extracellular matrix, ECM）的非细胞成分组成。CTC可以通过分泌外泌体和其他细胞因子与TME中的其他细胞相互作用，促进肿瘤的生

长和转移<sup>[19]</sup>。内渗是恶性肿瘤远处转移和产生CTC的必要步骤。内渗可以发生在肿瘤早期和整个进展过程中,甚至包括未转化的上皮细胞。研究<sup>[20]</sup>表明,肿瘤细胞侵入血管的主动过程以及肿瘤细胞脱落到循环中的被动过程都是由肿瘤上的机械应力或TME内的紊乱引起的。CTC的存在及其数量与患者的预后密切相关,CTC数量的增加通常预示着较差的预后和较高的转移风险<sup>[21-23]</sup>。因此,CTC不仅在肿瘤侵袭转移中扮演着重要的角色,也是肿瘤生物学研究和抗转移治疗的重要对象。

## 2 胆管癌的转移机制研究进展

### 2.1 胆管癌的生物行为

胆管癌是一种源自胆管上皮细胞的恶性肿瘤,具有高度侵袭性和转移性。其生物学行为特征包括快速生长、局部侵袭和远处转移。胆管癌细胞通常表现出EMT,这一过程使得癌细胞获得更强的迁移和侵袭能力<sup>[15]</sup>。此外,胆管癌细胞还具有高度的基因异质性,这使得其在治疗过程中容易产生耐药性。这些生物学特性使得胆管癌患者的预后极差,生存率很低。因此,深入了解胆管癌的生物行为对于探索新的治疗策略具有重要意义。

### 2.2 在转移途径与机制领域的研究进展

胆管癌的转移主要通过血液和淋巴系统进行,在血液转移过程中,胆管癌细胞脱离原发肿瘤进入血液循环,形成CTC,这些CTC可以在远处器官中定植并形成新的转移灶。淋巴转移则是通过淋巴管将癌细胞转移到区域淋巴结,并进一步转移至全身<sup>[24]</sup>。在转移过程中,癌细胞需要经历一系列复杂的生物学过程,包括ECM降解、血管生成、免疫逃逸等<sup>[25]</sup>。这些过程受到多种信号转导通路的调控,如TGF- $\beta$ 、Wnt/ $\beta$ -catenin和磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)信号转导通路<sup>[26]</sup>。探索这些转移机制对于制订新的抗转移治疗方案具有重要意义。

### 2.3 CTC在胆管癌转移中作用的研究进展

CTC是从原发肿瘤脱落并进入血液循环的癌细胞,它们具有高度的侵袭性和转移潜能<sup>[16]</sup>,其数量及特性与胆管癌患者的预后密切相关<sup>[27]</sup>。CTC可以通过EMT获得更强的迁移及侵袭能力,从而在远处器官中定植并形成新的转移灶<sup>[27]</sup>。此外,CTC还可以通过与血小板、白细胞等血液成分相互作用,逃避免疫系统的监视<sup>[28]</sup>。CTC进入外周血后,T淋巴细胞

可以通过抑制性分子如细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, CTLA-4)和程序性死亡受体-1(programmed cell death protein 1, PD-1)以及FAS-FASL轴与CTC相互作用,FAS-FASL轴也参与CTC-自然杀伤(natural killer, NK)细胞相互作用。CTC可以表达黏附分子VCAM-1和ICAM-1,而ICAM-1可与中性粒细胞上的LFA-1/MAC-1受体结合,导致附着在内皮膜上、跨内皮迁移和CTC外渗。巨噬细胞能够通过SIRP $\alpha$ 及CD47直接与CTC相互作用,从而保护CTC免受吞噬作用。同时血小板还可以保护CTC免受剪切力,使得其不被免疫细胞检测到<sup>[29]</sup>。CTC的数量因患者的肿瘤类型、分期和治疗反应而异。因此,CTC不仅是胆管癌转移的重要介质,也是潜在的治疗靶点,通过检测和分析CTC,可以为胆管癌的诊断和个体化治疗提供重要信息。

## 3 侵袭性伪足的形成机制研究进展

### 3.1 在伪足结构与功能领域的研究进展

伪足是细胞表面伸出的动态突起,主要由肌动蛋白和相关蛋白质组成,具有感知和响应外界环境变化的能力<sup>[30]</sup>。在胆管癌细胞中,伪足的形成和功能对于细胞的迁移和侵袭至关重要。研究<sup>[31-32]</sup>显示,伪足不仅是细胞运动的工具,还在细胞与ECM的相互作用中发挥关键作用。通过伪足,细胞能够探测周围环境,分泌蛋白酶降解ECM,从而为细胞迁移开辟通道。此外,伪足还参与细胞信号转导,调控细胞骨架的重组和细胞极性的建立,这对于细胞的定向迁移和侵袭性行为至关重要<sup>[16]</sup>。

### 3.2 在伪足形成信号转导通路领域的研究进展

伪足的形成是一个复杂的过程,涉及多条信号转导通路的协同作用。研究<sup>[15]</sup>显示,关键的信号分子包括Rho家族GTP酶(如Rac1、Cdc42和RhoA),它们通过调控肌动蛋白的聚合和解聚来控制伪足的形成和动态变化。此外,PI3K/AKT和Ras/MAPK信号转导通路也在伪足的形成中起重要作用。这些信号转导通路通过调控下游效应分子,如肌动蛋白结合蛋白(cofilin和Arp2/3复合物),促进伪足的形成和维持<sup>[27]</sup>。在胆管癌细胞中,伪足的形成还受到TME中生长因子和细胞因子的调控,如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ),这些因子通过激活相应的受体和下游信号转导通路,增强伪足的形成和细胞的侵袭能

力<sup>[33-34]</sup>。

### 3.3 在伪足对细胞迁移和侵袭领域的研究进展

伪足的动态变化和功能调控是细胞迁移和侵袭的关键步骤。通过伪足，细胞能够在ECM中形成黏附点，并通过肌动蛋白的动态重组推动细胞向前移动<sup>[13]</sup>。在胆管癌细胞中，伪足的形成及其功能与细胞的侵袭性密切相关，能够增强细胞的迁移速度和侵袭能力。有研究<sup>[35]</sup>显示，伪足允许细胞降解组织下方的基膜并渗透到肿瘤基质中，一旦进入基质，肿瘤细胞就会在三维ECM内迁移。此外，伪足还通过分泌蛋白酶（如基质金属蛋白酶）降解ECM，进一步促进细胞的侵袭和迁移<sup>[18]</sup>。伪足在侵袭性细胞迁移过程中需要受特殊肌动蛋白成核因子调节的肌动蛋白组装。人类细胞中存在多种不同的肌动蛋白成核剂，例如福尔金、尖顶和Arp2/3调节蛋白。对参与癌细胞功能的各种肌动蛋白成核因子机制的研究可能最终为侵袭性和转移性疾病提供新的治疗方法，对于开发新的抗癌治疗策略具有重要意义。

## 4 CTC与侵袭性伪足相互关系的研究进展

### 4.1 CTC中伪足表现的研究进展

CTC在血液循环中表现出显著的侵袭性特征，其中伪足的形成是其关键特征之一。伪足是细胞膜的动态突起，能够帮助细胞在基质中移动并穿透组织屏障。研究<sup>[36-37]</sup>表明，CTC在血液中形成伪足以应对流体剪切力和免疫系统的攻击。伪足的形成与细胞骨架的重组密切相关，特别是与肌动蛋白的聚合和解聚过程有关。在胆管癌转移过程中，部分CTC会发生EMT，降低细胞表面黏附蛋白（E-钙黏蛋白等）和EpCAM的表达，减少细胞间的黏附力，并增强细胞骨架类蛋白表达，以促进胆管癌伪足的形成，进一步增强肿瘤侵袭力<sup>[38]</sup>。总之，CTC中伪足的表现是其侵袭性和转移能力的重要标志。

### 4.2 伪足对CTC转移能力影响的研究进展

伪足的形成显著增强了CTC的转移能力。伪足不仅有助于CTC在血液中移动，还能帮助其穿透血管壁进入新的组织环境。研究<sup>[39]</sup>发现，伪足的形成与EMT密切相关，因此EMT使CTC获得更强的迁移和侵袭能力。此外，伪足的动态变化和细胞骨架的重组使CTC能够更好地适应不同的微环境，从而提高其在血液循环中的生存率和转移效率<sup>[15]</sup>。因此，伪足对CTC的转移能力具有重要影响，是其成功转移的关键因素之一。

### 4.3 伪足在胆管癌转移中作用的研究进展

在胆管癌的转移过程中，伪足的形成和功

能同样起着至关重要的作用。胆管癌细胞通过形成伪足来增强其侵袭性，从而更容易突破基膜和血管壁，进入血液循环<sup>[40]</sup>（图1，图片采用Figdraw绘制）。胆管癌细胞中的伪足形成与多条信号转导通路的激活有关，如RhoA和Rac1，这些信号转导通路在细胞骨架的重组和细胞迁移中发挥重要作用<sup>[41]</sup>。此外，伪足还通过分泌基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase, MMP）和其他蛋白酶降解ECM，从而促进胆管癌细胞的侵袭和转移<sup>[42]</sup>。伪足的形成不仅增强了胆管癌细胞的迁移能力，还提高了其在血液循环中的生存率和适应性，从而增加了转移的可能性。因此，伪足在胆管癌转移中的作用不可忽视（表1）。

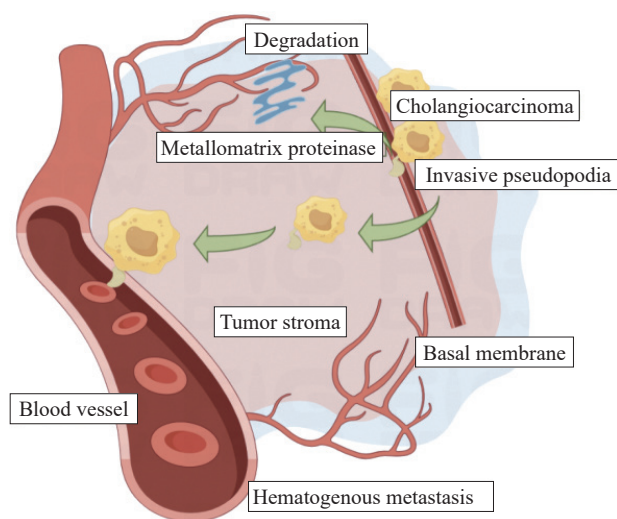


图1 伪足在胆管癌转移中的作用

Fig. 1 Role of pseudopodia in metastasis of cholangiocarcinoma  
By Figdraw.

## 5 在临床方面的研究进展

### 5.1 CTC作为生物标志物的研究进展

CTC作为生物标志物在肿瘤的诊断和预后预测中的潜力已被论证，CTC的存在及其数量与多种肿瘤的进展及患者预后密切相关<sup>[43]</sup>。在胆管癌中，CTC的检测可以提供有关肿瘤负荷、转移潜力和治疗反应的重要信息<sup>[16]</sup>。此外，CTC的分子特征分析可以揭示肿瘤的异质性和进化过程，从而为个体化治疗提供依据。例如，CTC中长链非编码RNA（long non-coding RNA, LncRNA）TTN-AS1的表达与胆管癌的淋巴结转移及TNM分期密切相关，提示其具有作为诊断及治疗标志物的潜力<sup>[16]</sup>。因此，CTC作为生物标志物在胆管癌的诊断、预后评估和治疗监测中具有重要的应用前景。

表1 CTC侵袭性伪足研究进展

Tab. 1 Research progress on invasive pseudopodia of CTC

Research direction	Classification	Mechanism and function	Reference
Signal pathway	Rho family GTP enzymes	RhoA, Rac1 and Cdc42 work in coordination and division of labor, respectively regulating the contractility of pseudopodia, the branching polymerization of actin and the guidance of filamentous pseudopodia, forming a precise regulatory network	[ 15 ]
	The PI3K/AKT pathway	By generating PIP3 to activate AKT, it directly promotes actin assembly and cross-communicates with the Rho family, synergistically driving the formation of pseudopodia	[ 26-27 ]
Microenvironment interaction	Physical factors	The hardness of ECM and the arrangement of fibers affect the extension direction of pseudopodia, and regulate the migration behavior through mechanical force conduction	[ 31-32 ]
	Cytokine	CAFs secrete TGF- $\beta$ and EGF, and macrophages polarize to produce IL-6, etc., activating pseudopodia to form signaling pathways	[ 33-34 ]
Molecular mechanism	Key protein	Cortactin stabilizes the actin network and enhances the structural stability of pseudopodia. MMPs degrade the extracellular ECM, forming an invasive positive feedback	[ 42 ]
	LncRNA	Indirectly promote the synthesis of pseudopod-related proteins by adsorbing miRNAs or regulating gene expression	[ 43 ]

CTC: Circulating tumor cell; ECM: Degrade the extracellular matrix; CAF: Cancer-associated fibroblast; TGF- $\beta$ : transforming growth factor- $\beta$ ; EGF: Epidermal growth factor; MMP: Matrix metalloproteinases; LncRNA: Long non-coding RNA.

## 5.2 针对伪足形成治疗策略的研究进展

侵袭性伪足的形成是CTC在转移过程中发挥作用的关键机制之一。伪足的形成及其功能受多条信号转导通路的调控,针对这些信号转导通路的治疗策略有望抑制CTC的侵袭和转移能力。例如,抑制Rho家族GTP酶的活性可以显著减少伪足的形成,从而降低CTC的迁移和侵袭能力<sup>[44]</sup>。研究<sup>[21]</sup>表明,靶向伪足形成的药物如小分子抑制剂MO-I-1182可以有效地抑制胆管癌的转移。某些分子,如14-3-3 $\gamma$ ,在肿瘤细胞的伪足形成中起着关键作用。通过抑制14-3-3 $\gamma$ 的表达,可以有效地减少伪足的形成,从而降低肿瘤细胞的迁移能力和侵袭性<sup>[45]</sup>。此外,硫代葡萄糖苷作为一种天然化合物,能够通过阻断CTTN-ARP2轴抑制伪足的组装,从而抑制膀胱癌细胞的转移<sup>[46]</sup>。免疫疗法在癌症治疗中取得了显著进展,伪足的形成可以增强肿瘤细胞与免疫细胞之间的相互作用,从而改变TME的组成和功能<sup>[47]</sup>。肿瘤细胞的耐药性是导致治疗失败的主要原因之一,尤其是在伪足治疗策略中更为明显。耐药性可以是原发性(内源性)或获得性(外源性),并且在不同的肿瘤类型中具有不同的机制。例如,在非小细胞肺癌中,表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)受体的基因突变常导致其对酪氨酸激酶抑制剂耐药,进而影响治疗效果<sup>[48-49]</sup>。因此,针对伪足形成的治疗策略在抑制胆管癌转移方面具有重要的潜力。

## 5.3 目前研究面临的问题与挑战

尽管CTC和伪足在胆管癌转移中的作用已得到初步验证,但仍存在许多问题需要解决。首先,CTC的检测和分离技术需要进一步优化,以提高灵敏性和特异性。其次,CTC的异质性和动态变化使得其作为生物标志物的应用复杂化,需要更多的研究来揭示其分子机制<sup>[18]</sup>。此外,伪足形成的调控机制尚未完全阐明,需要进一步研究以开发更有效的靶向治疗策略。未来的研究应重点关注CTC和伪足的分子特征、信号转导通路和临床应用,以期为胆管癌的诊断和治疗提供新的思路<sup>[50]</sup>。值得注意的是,临床试验结果与理论预测之间的差异,揭示了在实际应用中可能存在的复杂性和变异性。这些差异不仅反映了肿瘤生物学行为的多样性,也强调了个体化治疗的重要性。通过整合基础研究与临床试验的成果,推动新技术的创新与应用,将为改善胆管癌患者的预后提供新的途径。

## 6 总结与展望

CTC不仅是肿瘤细胞从原发部位进入血液循环的表征,更是肿瘤转移的直接参与者。其次,伪足的形成涉及复杂的细胞信号转导通路,这些通路的相互作用调控了伪足的动力学变化。伪足不仅为细胞提供了迁移所需的机械支撑,还通过与ECM的相互作用促进了细胞的侵袭性行为。在CTC与侵袭性伪足的相互关系方面,有研究<sup>[51]</sup>表明,CTC中伪足的表现显著提升了其转移能力,同时还可能在CTC的血液循环存活和远

端器官定植中发挥作用。在临床意义方面, CTC和侵袭性伪足的研究为肝内胆管癌的诊断和治疗提供了新的契机。CTC作为生物标志物的应用前景广阔, 特别是在监测疾病进展和评估治疗效果方面。针对伪足形成的治疗策略, 如抑制关键的信号转导通路或直接破坏伪足结构, 可能成为未来治疗胆管癌的新方向。

尽管当前在CTC与胆管癌细胞侵袭性伪足领域已取得一定进展, 但后续研究仍存在诸多亟待攻克的难题。CTC与侵袭性伪足在胆管癌转移起始、血管内渗、血液循环存活、血管外渗及远端定植等不同阶段的具体作用机制尚未完全明晰, 需借助单细胞测序、活体内成像等技术, 深入探索其动态变化过程及分子调控网络。此外针对侵袭性伪足形成的关键信号转导通路及功能蛋白进行深入研究, 并探索具有高度靶向性且安全性良好的精准治疗策略, 亦是当前需要解决的重要问题。

综上所述, CTC与胆管癌细胞侵袭性伪足的交互作用在肿瘤转移进程中扮演着关键角色, 其相关机制研究不仅有助于揭示胆管癌转移的复杂生物学过程, 更为临床实现胆管癌的诊断、疗效监测及个体化精准治疗开辟了新路径, 对提升胆管癌患者的预后具有重要的理论价值与临床意义。

#### 第一作者:

俞雪 (ORCID: 0009-0000-0918-8888), 硕士研究生, 上海中医药大学附属普陀医院介入科住院医师。

#### 通信作者:

刘艳 (ORCID: 0000-0001-7205-1569), 博士, 上海中医药大学附属普陀医院介入科主治医师, E-mail: liuyan3491542@shutcm.edu.cn。

#### 作者贡献声明:

刘艳、俞雪: 选题、文章结构设定及论文撰写。沈天皓、周诚、刘雨: 文献检索及资料收集。蒋霆辉、李炜、朱永强: 指导文章选题、文章内容审阅及修改、定稿。

#### [参 考 文 献]

- [1] ZHANG Y W, GVOZDENOVIC A, ACETO N. A molecular voyage: multiomics insights into circulating tumor cells [J]. *Cancer Discov*, 2024, 14(6): 920–933.
- [2] GURZU S, SZODORAI R, JUNG I, et al. Combined hepatocellular–cholangiocarcinoma: from genesis to molecular pathways and therapeutic strategies [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2024, 150(5): 270.
- [3] SUN Y F, LI T, DING L, et al. Platelet-mediated circulating tumor cell evasion from natural killer cell killing through

- immune checkpoint CD155–TIGIT [J]. *Hepatology*, 2025, 81(3): 791–807.
- [4] FABISIEWICZ A, SZOSTAKOWSKA–RODZOS M, ZACZEK A J, et al. Circulating tumor cells in early and advanced breast cancer; biology and prognostic value [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1671.
- [5] ARNOLD L, YAP M, FARROKHIAN N, et al. DCLK1-mediated regulation of invadopodia dynamics and matrix metalloproteinase trafficking drives invasive progression in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 50.
- [6] HAO Z X, ZHANG M R, DU Y, et al. Invadopodia in cancer metastasis: dynamics, regulation, and targeted therapies [J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 548.
- [7] HSU C M, LIU Y C, HUANG J F. Exploring circulating tumor cells: detection methods and biomarkers for clinical evaluation in hepatocellular carcinoma [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2024, 12(12): 1020–1042.
- [8] PEI F, TAO Z, LU Q, et al. Octamer-binding transcription factor 4-positive circulating tumor cell predicts worse treatment response and survival in advanced cholangiocarcinoma patients who receive immune checkpoint inhibitors treatment [J]. *World J Surg Oncol*, 2024, 22(1): 110.
- [9] YANG J D, CAMPION M B, LIU M C, et al. Circulating tumor cells are associated with poor overall survival in patients with cholangiocarcinoma [J]. *Hepatology*, 2016, 63(1): 148–58.
- [10] ROSSI T, VALGIUSTI M, PUCETTI M, et al. Gastroesophageal circulating tumor cell crosstalk with peripheral immune system guides CTC survival and proliferation [J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1): 223.
- [11] HAO W D, DONG X C, WANG Z J, et al. CRABP2 promotes peritoneal metastasis in CRC through TGF- $\beta$ /Smad-mediated EMT signaling and invadopodia formation [J]. *Cell Signal*, 2025, 134: 111927.
- [12] ALLGAYER H, MAHAPATRA S, MISHRA B, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) and cancer metastasis: the status quo of methods and experimental models 2025 [J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 167.
- [13] LI C, HE W, WANG N, et al. Application of microfluidics in detection of circulating tumor cells [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 907232.
- [14] HASSANZADEH–BARFOROUSHI A, TUKOVA A, NADALINI A, et al. Microfluidic–SERS technologies for CTC: a perspective on clinical translation [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(18): 22761–22775.
- [15] GOSTOMCZYK K, MARSOOL M D M, TAYYAB H, et al. Targeting circulating tumor cells to prevent metastases [J]. *Hum Cell*, 2024, 37(1): 101–120.
- [16] ZHOU X, KONG X H, LU J, et al. Circulating tumor cell-derived exosome-transmitted long non-coding RNA TTN-AS1 can promote the proliferation and migration of cholangiocarcinoma cells [J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 191.
- [17] ZHANG Q, KONG D F, YANG Z R, et al. Prognostic value of stem-like circulating tumor cells in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Exp Med*, 2023, 23(6): 1933–1944.
- [18] TRETYAKOVA M S, MENYAILO M E, SCHEGOLEVA A A, et al. Technologies for viable circulating tumor cell isolation [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24): 15979.
- [19] TANG R, LUO S J, LIU H, et al. Circulating tumor microenvironment in metastasis [J]. *Cancer Res*, 2025, 85(8):

- 1354–1367.
- [ 20 ] KROG B L, HENRY M D. Biomechanics of the circulating tumor cell microenvironment [ J ] . *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1092: 209–233.
- [ 21 ] NAGAOKA K, OGAWA K, JI C C, et al. Targeting aspartate beta-hydroxylase with the small molecule inhibitor MO-I-1182 suppresses cholangiocarcinoma metastasis [ J ] . *Dig Dis Sci*, 2021, 66(4): 1080–1089.
- [ 22 ] LAWRENCE R, WATTERS M, DAVIES C R, et al. Circulating tumour cells for early detection of clinically relevant cancer [ J ] . *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(7): 487–500.
- [ 23 ] WU Q Y, GU Z R, SHANG B Q, et al. Circulating tumor cell clustering modulates RNA splicing and polyadenylation to facilitate metastasis [ J ] . *Cancer Lett*, 2024, 588: 216757.
- [ 24 ] XU D M, ZHUANG X Y, MA H L, et al. Altered tumor microenvironment heterogeneity of penile cancer during progression from non-lymphatic to lymphatic metastasis [ J ] . *Cancer Med*, 2024, 13(14): e70025.
- [ 25 ] XU D M, CHEN L X, ZHUANG X Y, et al. The role of JAK-STAT-SOCS1 axis in tumorigenesis, malignant progression and lymphatic metastasis of penile cancer [ J ] . *Int J Med Sci*, 2024, 21(6): 1176–1186.
- [ 26 ] GUO S Y, HUANG J, LI G P, et al. The role of extracellular vesicles in circulating tumor cell-mediated distant metastasis [ J ] . *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 193.
- [ 27 ] KISS I, KOLOSTOVA K, PAWLAK I, et al. Circulating tumor cells in gynaecological malignancies [ J ] . *J BUON*, 2020, 25(1): 40–50.
- [ 28 ] SUVILESH K N, MANJUNATH Y, PANTEL K, et al. Preclinical models to study patient-derived circulating tumor cells and metastasis [ J ] . *Trends Cancer*, 2023, 9(4): 355–371.
- [ 29 ] TOCCI P, CAPRARA V, ROMAN C, et al. YAP signaling orchestrates the endothelin-1-guided invadopodia formation in high-grade serous ovarian cancer [ J ] . *Biosci Rep*, 2024, 44(12): BSR20241320.
- [ 30 ] DAVIS S S, BASSARO L R, TUMA P L. MAL2 and rab17 selectively redistribute invadopodia proteins to laterally-induced protrusions in hepatocellular carcinoma cells [ J ] . *Mol Biol Cell*, 2025, 36(3): ar26.
- [ 31 ] TANG Y Y, HE Y, ZHANG P, et al. LncRNAs regulate the cytoskeleton and related Rho/ROCK signaling in cancer metastasis [ J ] . *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 77.
- [ 32 ] DOLSKII A, ALCANTARA DOS SANTOS S A, ANDRAKE M, et al. Exploring the potential role of palladin in modulating human CAF/ECM functional units [ J ] . *Cytoskeleton*, 2025, 82(3): 175–185.
- [ 33 ] XIN X, CHENG X Y, ZENG F X, et al. The role of TGF- $\beta$ /SMAD signaling in hepatocellular carcinoma: From mechanism to therapy and prognosis [ J ] . *Int J Biol Sci*, 2024, 20(4): 1436–1451.
- [ 34 ] MAHAKI H, NOBARI S, TANZADEHPANAH H, et al. Targeting VEGF signaling for tumor microenvironment remodeling and metastasis inhibition: therapeutic strategies and insights [ J ] . *Biomed Pharmacother*, 2025, 186: 118023.
- [ 35 ] BRAVO-CORDERO J J, HODGSON L, CONDEELIS J S. Spatial regulation of tumor cell protrusions by RhoC [ J ] . *Cell Adh Migr*, 2014, 8(3): 263–267.
- [ 36 ] KIM K H, YI H S, LEE H, et al. Targeting the sequences of circulating tumor DNA of cholangiocarcinomas and its applications and limitations in clinical practice [ J ] . *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8): 7512.
- [ 37 ] SHARIFI M N, SPERGER J M, TAYLOR A K, et al. High-purity CTC RNA sequencing identifies prostate cancer lineage phenotypes prognostic for clinical outcomes [ J ] . *Cancer Discov*, 2025, 15(5): 969–987.
- [ 38 ] DUTTA D, AL HOQUE A, PAUL B, et al. EpCAM-targeted betulinic acid analogue nanotherapy improves therapeutic efficacy and induces anti-tumorigenic immune response in colorectal cancer tumor microenvironment [ J ] . *J Biomed Sci*, 2024, 31(1): 81.
- [ 39 ] XUE W H, YANG L, CHEN C X, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin-driven EMT regulation in human cancers [ J ] . *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1): 79.
- [ 40 ] ALEMZADEH E, ALLAHQOLI L, DEGHAN H, et al. Circulating tumor cells and circulating tumor DNA in breast cancer diagnosis and monitoring [ J ] . *Oncol Res*, 2023, 31(5): 667–675.
- [ 41 ] NING Y D, ZHENG M Y, ZHANG Y, et al. RhoA-ROCK2 signaling possesses complex pathophysiological functions in cancer progression and shows promising therapeutic potential [ J ] . *Cancer Cell Int*, 2024, 24(1): 339.
- [ 42 ] ZHU B B, CAO A Y, CHEN C Q, et al. MMP-9 inhibition alleviates postoperative cognitive dysfunction by improving glymphatic function via regulating AQP4 polarity [ J ] . *Int Immunopharmacol*, 2024, 126: 111215.
- [ 43 ] RAPANOTTI M C, CENCI T, SCIOLI M G, et al. Circulating tumor cells: Origin, role, current applications, and future perspectives for personalized medicine [ J ] . *Biomedicines*, 2024, 12(9): 2137.
- [ 44 ] DONATO C, KUNZ L, CASTRO-GINER F, et al. Hypoxia triggers the intravasation of clustered circulating tumor cells [ J ] . *Cell Rep*, 2020, 32(10): 108105.
- [ 45 ] SOMSEN B A, COSSAR P J, ARKIN M R, et al. 14-3-3 protein-protein interactions: From mechanistic understanding to their small-molecule stabilization [ J ] . *ChemBiochem*, 2024, 25(14): e202400214.
- [ 46 ] HUANG L, WANG J X, WANG X Y, et al. Sulforaphane suppresses bladder cancer metastasis via blocking actin nucleation-mediated pseudopodia formation [ J ] . *Cancer Lett*, 2024, 601: 217145.
- [ 47 ] ZHOU Y, CAO Y D, LIU W D, et al. Leveraging a gene signature associated with disulfidptosis identified by machine learning to forecast clinical outcomes, immunological heterogeneities, and potential therapeutic targets within lower-grade glioma [ J ] . *Front Immunol*, 2023, 14: 1294459.
- [ 48 ] WANG X, ZHANG H Y, CHEN X Z. Drug resistance and combating drug resistance in cancer [ J ] . *Cancer Drug Resist*, 2019, 2(2): 141–160.
- [ 49 ] ZHANG Q, ZHANG X L, LV Z H, et al. Dynamically monitoring minimal residual disease using circulating tumor cells to predict the recurrence of early-stage lung adenocarcinoma [ J ] . *J Hematol Oncol*, 2024, 17(1): 114.
- [ 50 ] MENG S, SØRENSEN E E, PONNIAH M, et al. MCT4 and CD147 colocalize with MMP14 in invadopodia and support matrix degradation and invasion by breast cancer cells [ J ] . *J Cell Sci*, 2024, 137(8): jcs261608.
- [ 51 ] QUILAQUEO-MILLAQUEO N, BROWN-BROWN D A, VIDAL-VIDAL J A, et al. NOX proteins and ROS generation: role in invadopodia formation and cancer cell invasion [ J ] . *Biol Res*, 2024, 57(1): 98.

(收稿日期: 2024-08-21 修回日期: 2025-06-26)

(责任编辑: 王琳辉)