

双通道循环肿瘤细胞检测仪软件系统设计与实现

胡秀枋, 郭宛星, 魏小康, 林海波, 邹任玲, 徐秀林
上海理工大学健康科学与工程学院, 上海 200093

【摘要】为实现对循环肿瘤细胞(CTCs)自动化的分选和检测,使用面向对象程序设计语言C++开发应用于CTCs检测仪的软件系统。基于Windows环境在VS2015上使用Duilib库进行软件界面的设计与开发,通过算法和串口通信等实现上位机软件对检测仪的自动化控制及工作状态信息采集和监测等。通过实验等对软件系统进行测试,该软件系统可稳定、可靠地实现对双通道CTCs分选和检测的进样流量控制、病人信息管理和检测报告生成。

【关键词】面向对象程序设计语言;循环肿瘤细胞;Duilib;串口通信;Mysql;Fastreport

【中图分类号】R318.6

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2023)04-0448-08

Design and implement of a software system for dual-channel circulating tumor cell detector

HU Xiufang, GUO Wanxing, WEI Xiaokang, LIN Haibo, ZOU Renling, XU Xiulin

School of Health Science and Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China

Abstract: In order to realize the automatic sorting and detection of circulating tumor cells (CTCs), a software system applied to CTCs detector is designed and developed using object-oriented programming language C++. In the Windows environment, Duilib library is used to design and develop the software interface on VS2015. The automatic control of the detector and the collection and monitoring of working state information by the upper computer software are realized through algorithms and serial port communication. The test results of the software system show that the software system can stably and reliably realize sampling control, patient information management, and detection report generation for dual-channel CTCs sorting and detection.

Keywords: object-oriented programming language; circulating tumor cell; Duilib; serial port communication; Mysql; Fastreport

前言

癌症已经成为全球范围内人员死亡的一个重要原因^[1-2]。对于已确诊的癌症患者,其死亡的主要原因被认为是肿瘤的转移,占到肿瘤死亡原因的90%^[3-5]。如果能够在肿瘤病灶转移之前就得到诊断和相应的治疗,那么至少有30%的患者死亡是可以被预防的^[3,6-8]。循环肿瘤细胞(Circulating Tumor Cells, CTCs)是从原位肿瘤或转移病灶脱落后进入外周血液循环的肿瘤细胞,是肿瘤转移的直接性证据^[9-12]。但CTCs在外周血液中的浓度非常低,一般

情况下每毫升外周血液中只含有1~100个CTCs^[13-15]。因此,精准地分选和检测外周血液中的CTCs对癌症的诊断及预防具有重要的意义^[16-21]。微流控芯片^[22-26]具有和人体细胞的尺寸接近的微流道,能够实现低至1 μm 的空间操作精度,精准地控制芯片中的进样流量,可以实现对CTCs的有效分选和精准检测^[27]。本研究针对CTCs分选及检测的功能要求,开发了基于微流控技术的双通道CTCs检测控制系统软件,该软件可实现对双通道CTCs检测仪的自动化运行控制及工作状态信息显示、对病人信息的管理、检测报告生成等。该软件系统基于Visual Studio 2015平台,使用C++语言进行设计与开发,其通信协议通过串口通信与检测仪的控制模块进行通信,实现上、下位机的有效控制。

1 软件系统设计

CTCs检测仪的工作原理如图1所示,通过自动控制实现对定量外周血液样本中CTCs的分选和

【收稿日期】2022-09-23

【基金项目】上海市科委科技支撑计划(19441904500)

【作者简介】胡秀枋,高级实验师,研究方向:精密医疗器械,E-mail: huxifang1965@163.com

【通信作者】徐秀林,教授,硕士生导师,主要从事精密医疗器械方面的教学与科研,E-mail: xxlin100@163.com

计数,通过上位机软件和硬件控制模块控制压力泵将预处理后的血液样本以一定的稳定流量推送入分选微流控芯片中进行CTCs的分选,从芯片的特定分选口得到CTCs富集液,然后通过上位机软件及硬件控制模块控制注射泵工作,将CTCs富集液以稳定低

流量推送入检测芯片通道中,通过光学检测系统捕捉微流道中的CTCs,通过上位机软件进行CTCs计数,最终得到病人血液样本的CTCs检测报告。CTCs检测仪主要包含两个工作模块:(1)CTCs的分选富集;(2)CTCs的检测计数。

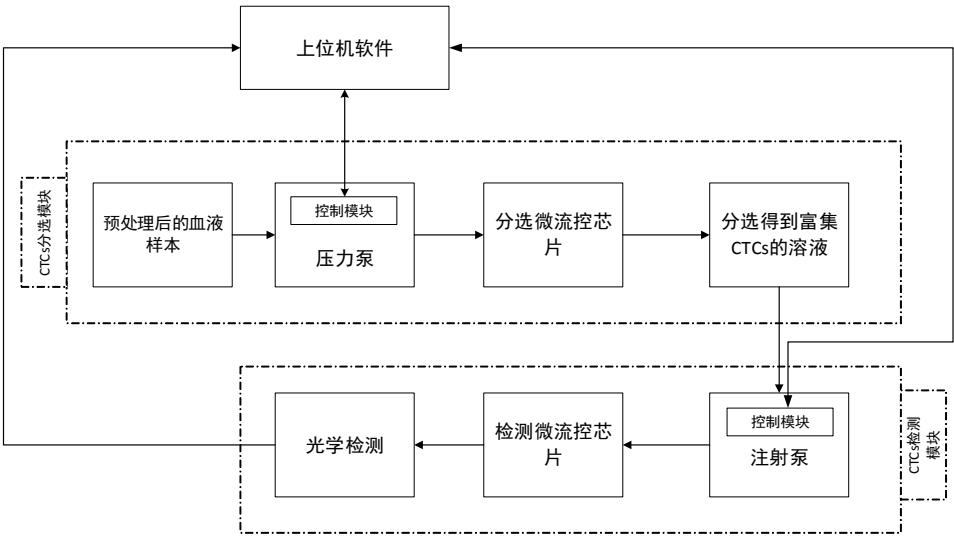


图1 CTCs检测仪工作原理图

Figure 1 Working principle of circulating tumor cells (CTCs) detector

在CTCs分选模块中,通过压力泵将预处理后的血液样本以稳定的流量推送到分选微流控芯片中,基于CTCs的物理特性将其从外周血液中分选出来,从而得到CTCs的富集液。整个控制系统采用上、下位机结果,上位机软件通过串口通信将控制信号按自定义协议编码后发送到硬件控制模块,该硬件控制模块以STM32F103ZET6芯片为控制核心,接收并解析上位机发送的指令包后输出两路控制电压信号从而调控压力泵的推送压力,实现对进样流量的调节。通过流量传感器实时获取进样流量信息并通过串口通信将流量数据传送到上位机,上位机软件进行实时动态流量的监测。在CTCs检测模块中,用注射泵将经过CTCs分选得到的CTCs富集液以0.2~0.5 mL/h的稳定流量推送入检测微通道中,经过荧光染色的CTCs在微通道中经光学检测模块捕捉计数。上位机软件基于Modbus协议通过串口通信实现对注射泵的运行控制,实现稳定流量的进样。光学检测模块将检测结果传送至上位机,最终生成检测报告。CTCs检测仪上位机系统软件的工作流程如图2所示,包括CTCs分选、CTCs检测、病人信息管理、检测报告生成等模块。

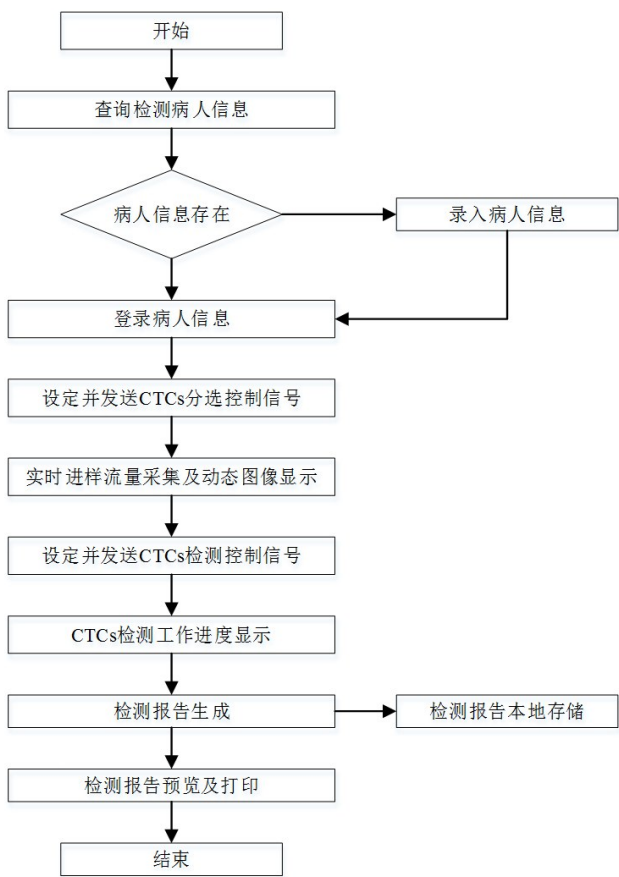


图2 软件工作流程图

Figure 2 Overall software workflow

2 软件实现

2.1 概述

双通道 CTCs 检测仪的系统软件包含上位机客户端操作程序和下位机控制程序。上位机客户端软件采用 Microsoft Visual Studio 2015(专业版)开发环境,基于 Duilib 框架并使用面向对象语言 C++开发,系统软件的操作环境是 Win10 64 位操作系统,运行环境依赖于 LabVIEW 2015 运行引擎。下位机的控制程序采用 Keil uVision5(SDK)开发平台,使用 C 语言及 STM32 编程语言进行嵌入式编程。

2.2 病人信息数据库管理模块

用 Mysql 数据库建立病人信息数据表,病人的信息包括编号、姓名、年龄、性别、样本容量及两个扩展备注等,在软件界面中能实现病人信息的增、删、查、改操作。选定需要 CTCs 检测的病人信息进行登录,然后对该病人的血液样本进行 CTCs 检测,最终获得检测报告。安装 Mysql 并配置环境变量,在 Visual Studio 中使用动态链接库来实现与 Mysql 的连接,连接程序如下所示:

```
mysql_library_init(0, NULL, NULL);
mysql_init(&mydata);
mysql_options(&mydata,
MYSQL_SET_CHARSET_NAME, "utf8");
if (NULL != mysql_real_connect(&mydata,
"localhost", "root", "123456", "info", 3306, NULL, 0))
//地址,用户名,密码,端口与本地用户信息匹配
{
mysql_query(&mydata, "set names utf8");
::MessageBox(NULL, _T("数据库连接成功"), _T
("提示信息"), NULL);//MySQL 数据库连接成功提示框
}
else {
::MessageBox(NULL, _T("数据库连接失败"), _T
("提示信息"), NULL);//MySQL 数据库连接失败提示框
}
```

使用 C++语言和 SQL 语句编程实现并管理数据库的访问操作。程序流程图如图 3 所示,病人信息界面如图 4 所示。

2.3 CTCs 分选控制模块

CTCs 分选控制模块软件界面如图 5 所示,该模块以数据发送和数据采集为基础,将该模块的信息控制用类进行封装,便于进行修改、扩展和调用。使用 Windows API 函数实现对串口的配置,包括波特

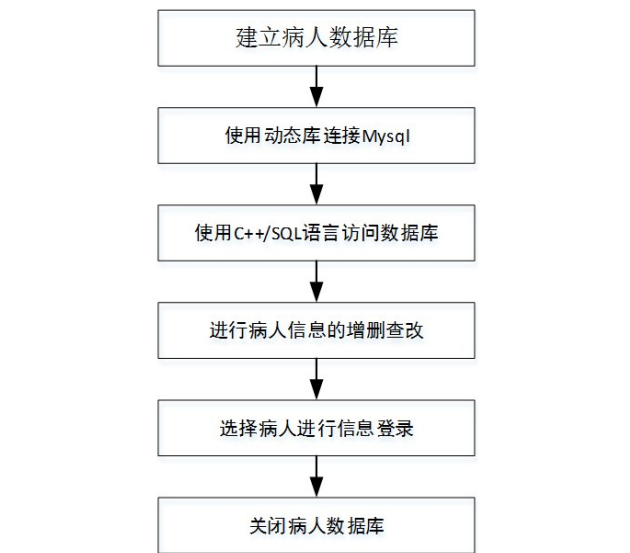


图3 病人信息模块程序流程图
Figure 3 Patient information module procedure



图4 病人信息界面
Figure 4 Patient information interface



图5 CTCs 分选模块界面
Figure 5 CTCs sorting module interface

率、数据位、奇偶校验位、停止位,代码实现如下所示:

```
DCB dcb;
GetCommState(hCom, &dcb);
dcb.BaudRate = 9600;
dcb.ByteSize = 8;
dcb.Parity = NOPARITY;
dcb.StopBits = 1;
SetCommState(hCom, &dcb);
```

使用RS232接口连接上位机与STM32主控板,STM32主控板采用STM32ZET6芯片,该芯片通过配置串行通讯接口来接收上位机发送的指令,通过STM32库函数进行指令解析及响应。对于数据的采集使用流量传感器配套的Reader数据采集器将采集到的流量数据传送至上位机,上位机软件使用Reader SDK开发包,在LabVIEW Runtime 2015环境下通过端口函数进行数据读取。整个CTCs分选工作的软件控制程序设计流程:(1)通过Windows API函数CreateFile()初始化,打开COM端口并返回设备句柄;(2)使用SDK库函数F_S_R_Initialization()初始化连接流量传感器的Reader读取设备;(3)通过界面上的编辑框进行进样容量及进样速度等控制数据的输入,确认参数设置,通过类函数进行控制信号的编码;(4)通过API函数进行编码后的信息指令发送;(5)打开定时器Timer,在消息函数中使用SDK库函数F_S_R_Get_Sensor_data()进行Reader数据的读取,使用CChart库进行实时流量曲线图绘制;(6)使用库函数F_S_R_Destructor()和KillTimer()关闭设备,使用API函数关闭串口,释放为该设备分配的资源。

2.4 CTCs检测控制模块

CTCs检测控制模块软件界面如图6所示,该模块主要通过串口通信发送控制信号到硬件控制模块实现对可编程注射泵的运动控制。采用苏州讯飞科学仪器有限公司生产的XF-101PD可编程注射泵,基于Modbus通信协议的RTU模式对注射泵的信号进行控制,该模式下,消息中的每个8 Bit字节包含两个4 Bit的十六进制字符。通过RS458接口实现上位机与注射泵的通信。整个软件控制程序设计流程为:(1)使用Windows API函数CreateFile()初始化并打开COM端口,返回设备句柄;(2)进行样本容量、推送速度等控制信息的输入并确认参数,使用类函数CreateSend()进行控制信号数据的十六进制字符转换、CRC校验码生成并完成编码;(3)通过类的成员函数封装对运行控制指令的编码和发送;(4)使用API函数关闭串口,释放为该模块工作所分配的资源。

2.5 检测报告模块

对检测结果报告的设计和生成主要使用



图6 CTCs检测控制模块界面
Figure 6 CTCs detection module interface

FastReport3插件库来实现。通过本地运行fastreport3.dll动态文件进行ActiveX控件注册,在项目头文件中进行插件导入,便可以调用报告对象IfrxReportPtr和报告预览对象IfrxActivePreviewForm。通过DuiLib库的消息函数实现ActiveX控件与报告对象的连接响应,进行检测报告的创建、初始化、生成和预览等操作。检测报告的内容主要包括病人信息,如姓名、年龄、性别、样液量(mL)、CTCs分选流量(mL/h)、CTCs检测流量(mL/h)、报告生成时间、检测结果(即CTCs的检出数量)、诊断意见及备注等。上位机软件中的检测报告界面如图7所示。

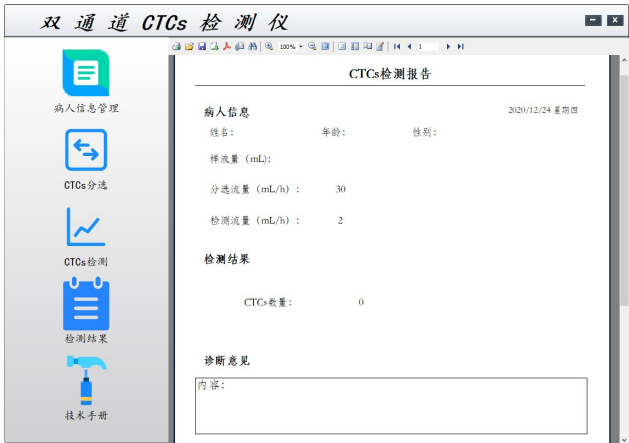


图7 检测报告模块软件界面
Figure 7 Detection report module interface

3 关键技术的实现

3.1 界面布局与逻辑实现的分离设计

使用DuiLib库进行整个软件框架的搭建,DuiLib库采用XML(可扩展标记语言)进行软件界面及控件布局等设计,定义GDI资源(颜色、字体、图片、

cursor),通过界面可视化工具DuiDesigner和XML编辑工具SciTE进行界面XML文件的编辑。整个软件界面的框架设计流程如图8所示。通过MainWnd.XML进行主界面的设计,主要实现各个工作模块切换功能和仪器名称显示,通过Tab控件实现软件各个工作模块界面的切换,然后再根据模块的功能进行分页面的设计。基于VS2015编译平台,使用面向对象C++语言进行针对于各个模块功能运行的程序编写并进行类的封装。通过读取XML文件中控件的ID使用DuiLib库中的消息响应函数实现软件界面中控件与所编写程序的连接。

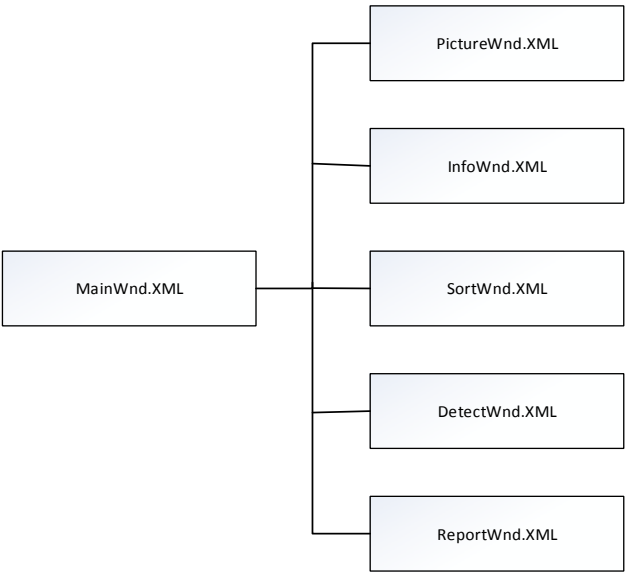


图 8 软件界面框架结构
Figure 8 Framework structure of the software interface

3.2 上位机与硬件控制模块的通信

采用串口通讯(Serial Communication)通过数据信号线实现计算机与外设之间按位进行数据传输。在上位机软件中通过Windows API函数进行COM端口设置,通过USB转串口实现上位机与硬件控制模块的连接。通过串口通讯实现上位机软件对硬件设备的工作运行控制。通讯参数的设置主要内容有波特率、数据位、奇偶校验位、停止位和从机地址。通讯参数的初始化设置通过Windows API函数来进行封装实现,主要代码如下:

```
DCB dcb;  
GetCommState(hCom, &dcb);  
dcb.BaudRate = 9600;  
dcb.ByteSize = 8;  
dcb.Parity = NOPARITY;  
dcb.StopBits = 1;  
SetCommState(hCom, &dcb);
```

3.3 采用通讯协议保障信息指令传输准确性

采用通讯协议可保证上、下位机数据通讯的准确性,在CTCs分选模块中,上下位机的通讯采用自定义的通讯协议,该通讯协议主要包括帧头、数据长度、参数、帧尾。其中帧头是一组数据的开始,用于判断该数据是否为一组有效数据,数据长度为一帧数据的有效长度,用于判断当前数据是否是完整的一组指令信息,参数包括的内容为通道号、进样容量、进样流量,帧尾用来确认一组指令信息的结束。数据通讯协议的格式如表1所示。在CTCs检测模块中,上下位机的通信基于Modbus协议实现,通用的Modbus帧结构如图9所示。

表 1 数据通讯协议格式
Table 1 Data communication protocol format

长度/Byte	名称	说明
2	帧头	一组数据的开始,用0X11、0X11表示
6	数据长度	一组数据的长度
2	参数1、参数2	通道低8位、高8位
2	参数3、参数4	进样容量低8位、高8位
2	参数5、参数6	进样流量低8位、高8位
2	帧尾	0X0F、0X0F

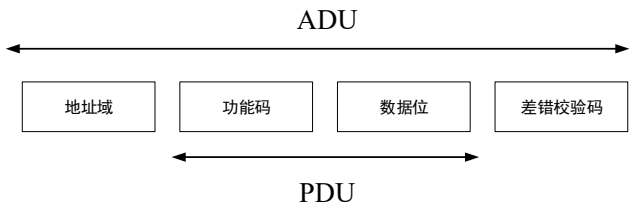


图 9 通用 Modbus 帧结构
Figure 9 Generic Modbus frame structure

4 软件功能测试

4.1 测试环境

软件环境:系统使用的软件主要包括 Visual Studio、Keil uVision、MySQL 数据库、Windows 操作系统等。硬件环境:整个控制系统的硬件测试环境主要包括上位机和双通道CTCs检测仪设备,如图10所示。其中上位机的环境配置为:处理器: Intel® Core™ i5-8400 CPU @2.80 GHz, 2.81 GHz, 内存 8.00 GB,硬盘金士顿 SA400S37480G(固态硬盘)。

4.2 单元测试

根据上位机软件各模块的功能进行单元测试,测试内容包括输入输出信息、错误信息处理、边界值等。病人信息管理模块单元测试结果如表2所示。

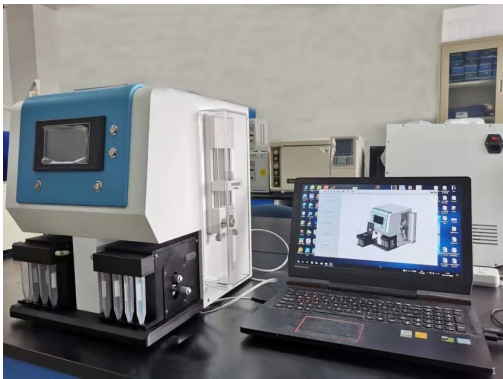


图10 双通道CTCs检测仪硬件设备

Figure 10 Hardware equipment of dual-channel CTCs detector

CTCs分选控制模块单元测试结果如表3所示。CTCs检测控制模块单元测试结果如表4所示。检测报告模块单元测试结果如表5所示。

在对各功能模块的单元测试中,针对每个功能模块的核心函数和实现方法,对模块内的各个功能项目都进行详细的测试。经过单元测试,各项功能都顺利通过并可正常运行,满足仪器对软件系统的要求。

4.3 实验研究及结果分析

每次取5 mL含有1 000个CTCs的模拟外周血液样本分别以10、20、30 mL/h的进样流量设定进行双通道CTCs分选测试,再将经过分选后收集到的

表2 病人信息管理模块单元测试结果

Table 2 Unit test results of patient information management module

项目名称	预期结果	输出结果	结论
数据库登录连接	使用默认账号登录MySQL,失败时弹窗提示	运行MySQL时可以正常登录,停止运行时登录失败	通过
添加病人信息	输入病人信息确认后更新新增病人信息	输入信息后可以正常添加病人信息并进行显示更新	通过
删除病人信息	选中病人信息删除确认后信息更新	能够快速删除病人信息并显示更新	通过
查询病人信息	输入需要查询病人的姓名进行查询,未查到则弹窗提示	可以查询到数据库中的病人信息,不存在时弹窗提示	通过
修改病人信息	选中病人信息并输入需要修改的信息确认后对病人信息修改并更新显示	能够实现对于病人信息的修改并更新显示	通过
登录病人信息	选中病人进行信息登录	可以完成信息登录	通过

表3 CTCs分选控制模块单元测试结果

Table 3 Unit test results of CTCs sorting module

项目名称	预期结果	输出结果	结论
打开COM口	打开指定COM口,失败时弹出提示信息	能打开指定COM口,失败时弹出提示信息	通过
Reader设备信息读取	读取Reader设备信息,读取失败时显示错误编号	在连接Reader设备时可以进行信息读取,不连接时显示错误	通过
指令信息传输	输入控制信息并进行发送	能输入控制信息并进行发送	通过
动态图像绘制	动态绘制两条折线图	能动态进行曲线图绘制	通过

表4 CTCs检测控制模块单元测试结果

Table 4 Unit test results of CTCs detection module

项目名称	预期结果	输出结果	结论
通信端口初始化	打开通信端口并进行初始化	能打开通信端口并进行初始化设置	通过
指令信息编码传输	输入控制信息进行编码后发送	能将输入的控制信息编码并发送	通过
工作进度条动态显示	进度条进行动态变化	进度条动态显示正常	通过

CTCs富集液每次取1 mL,分别以0.1、0.3、0.5 mL/h的进样流量进行双通道CTCs检测计数测试,每种进样流量进行5次实验,时间间隔为2 d,记录每次实验中CTCs分选和CTCs计数过程中的进样流量数据,计算实验数据的组内相关系数,结果如表6和表7

所示。

将实验结果使用统计分析软件SPSS 20进行可靠性分析,得到各组的组内相关系数,其中双通道CTCs分选模块在10、20、30 mL/h的进样流量下的ICC值分别是0.913、0.852和0.880,双通道CTCs检

表5 检测报告模块单元测试结果

Table 5 Unit test results of detection report module

项目名称	预期结果	输出结果	结论
检测报告编辑	对检测报告中的控件内容进行编辑	能编辑检测报告中的控件内容	通过
检测报告生成预览	生成检测报告并显示预览界面	能正常生成检测报告并进行预览	通过
检测报告打印	通过连接打印机进行检测报告的打印	能成功进行报告的打印	通过
检测报告本地保存	将生成的检测报告本地保存为 Word 或 JPG 格式	能实现对于检测报告的本地保存	通过

表6 CTCs分选进样控制系统可靠性测试结果(mL/h)

Table 6 Reliability test results of the sampling control system for CTCs sorting (mL/h)

实验次数	10 mL/h		20 mL/h		30 mL/h	
	第 1 次	第 2 次	第 1 次	第 2 次	第 1 次	第 2 次
1	10.16	10.19	20.15	20.13	30.15	30.12
2	10.07	10.03	20.08	20.09	30.07	30.03
3	9.97	9.92	20.18	20.11	30.11	30.09
4	10.13	10.08	19.96	19.98	29.97	29.91
5	10.15	10.14	20.08	20.03	30.13	30.09
$\bar{x} \pm s$	10.096±0.006	10.072±0.011	20.090±0.007	30.068±0.004	30.086±0.005	30.048±0.007
ICC(组内相关系数)	0.913		0.852		0.880	

表7 CTCs计数进样控制系统可靠性测试结果(mL/h)

Table 7 Reliability test results of the sampling control system for CTCs detection (mL/h)

实验次数	0.1 mL/h		0.3 mL/h		0.5 mL/h	
	第 1 次	第 2 次	第 1 次	第 2 次	第 1 次	第 2 次
1	0.098	0.095	0.311	0.308	0.508	0.512
2	0.102	0.104	0.304	0.305	0.501	0.504
3	0.097	0.099	0.295	0.297	0.509	0.505
4	0.095	0.096	0.296	0.293	0.498	0.496
5	0.103	0.105	0.308	0.304	0.495	0.498
$\bar{x} \pm s$	0.099 000±0.000 011	0.099 800±0.000 021	0.302 800±0.000 051	0.301 400±0.000 038	0.502 200±0.000 037	0.503 000±0.000 040
ICC(组内相关系数)	0.862		0.913		0.858	

测计数模块在 0.1、0.3、0.5 mL/h 的进样流量下的 ICC 值分别是 0.862、0.913 和 0.858,两个模块中组内相关系数均大于 0.85,说明本研究设计的双通道 CTCs 检测仪及其软件系统具有良好的可靠性。

5 结 论

本文的研究内容主要包括对双通道 CTCs 检测仪软件系统的设计和实现,以及对整个软件系统的测试和可靠性分析。该软件系统主要包括双通道 CTCs 分选控制模块、双通道 CTCs 检测模块、病人信息管理模块及检测报告模块。整个软件系统采用

上、下位机的结构,实现了通过上位机软件控制整个双通道 CTCs 检测仪进行 CTCs 分选及检测,且可实时监测检测仪的工作状态信息;通过连接数据库实现对病人数据的信息化管理;通过使用报告生成插件,实现对检测报告的自动化生成、预览、存储及打印等。该软件系统具有高度自动化、集成化的特点。测试结果表明,该软件系统各个工作模块运行可靠,可实现对双通道 CTCs 分选和检测计数的精准进样控制。

该软件系统基于 Duilib 框架库使用面向对象语言 C++ 进行封装编译,由于 Duilib 框架库对于串口通

讯、界面库、消息函数库等封装集成程度不够高,因此在代码开发和后续的维护上需要耗费较多的时间,同时软件界面的美观性不够高,后期可采用封装集成度更高、界面设计更为简单方便的WPF框架库进行软件系统的界面优化及功能完善。

【参考文献】

- [1] 王宁,刘硕,杨雷,等. 2018全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(1): 87-97.
Wang N, Liu S, Yang L, et al. Interpretation on the report of global cancer statistics 2018 [J]. Journal of Multidisciplinary Cancer Management, 2019, 5(1): 87-97.
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA-Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [3] Adam BR, Jack C. Use of the concordance index for predictors of censored survival data[J]. Stat Methods Med Res, 2018, 27(8): 2359-2373.
- [4] Kang R, Kroemer G, Tang D. The tumor suppressor protein p53 and the ferroptosis network [J]. Free Radical Biol Med, 2019, 133: 162-168.
- [5] Li W, Zhao LZ. Predicting the risk for colorectal cancer with personal characteristics and fecal immunochemical test[J]. Medicine, 2018, 97(18): e0529.
- [6] Markaki M, Tsamardinos I, Langhammer A. A validated clinical risk prediction model for lung cancer in smokers of all ages and exposure types: a hunt study[J]. EBioMedicine, 2018, 31: 36-46.
- [7] Pérez-Ramírez C, Caadas-Garre M, Alnatsha A, et al. Impact of DNA repair, folate and glutathione gene polymorphisms on risk of non small cell lung cancer[J]. Pathol Res Pract, 2017, 214(1): 44-52.
- [8] Fernández-Navarro P. Industrial pollution and cancer in Spain: an important public health issue[J]. Environ Res, 2017, 159: 555-563.
- [9] Esmailsabzali H, Beischlag TV, Cox ME, et al. Detection and isolation of circulating tumor cells: principles and methods [J]. Biotechnol Adv, 2013, 31(7): 1063-1084.
- [10] Pashayan N, Pharoah P. The challenge of early detection in cancer[J]. Science, 2020, 368(6491): 589-590.
- [11] Yu Q, Yao YJ, Zhu X, et al. *In vivo* flow cytometric evaluation of circulating metastatic pancreatic tumor cells after high-intensity focused ultrasound therapy[J]. Cytom Part A, 2020, 97A(9): 900-908.
- [12] Schullian P, Johnston EW, Putzer D. Safety and efficacy of stereotactic radiofrequency ablation for very large (≥ 8 cm) primary and metastatic liver tumors[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 1618.
- [13] Liao HX, Muneeb A, Aurelia M, et al. thermal ablation induces transitory metastatic growth by means of the stat3/c-met molecular pathway in an intrahepatic colorectal cancer mouse model [J]. Radiology, 2020, 294(2): 464-472.
- [14] Allen BM, Hiam KJ, Burnett CE, et al. Systemic dysfunction and plasticity of the immune macroenvironment in cancer models[J]. Nat Med, 2020, 26(7): 1125-1134.
- [15] Shi LR, Wang JJ, Ding NH. Inflammation induced by incomplete radiofrequency ablation accelerates tumor progression and hinders PD-1 immunotherapy[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 5421.
- [16] Godinho-Silva C, Domingues RG, Rendas M, et al. Light-entrained and brain-tuned circadian circuits regulate ILC3s and gut homeostasis [J]. Nature, 2019, 574(7777): 254-258.
- [17] Matsui T, Nishikawa K, Yukimoto H, et al. Needle tract seeding following endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for pancreatic cancer: a report of two cases[J]. World J Surg Oncol, 2019, 17(1): 134.
- [18] Lee Y, Lahens NF, Zhang S, et al. G1/S cell cycle regulators mediate effects of circadian dysregulation on tumor growth and provide targets for timed anticancer treatment[J]. PLoS Biol, 2019, 17(4): e3000228.
- [19] Kim TH, Wang Y, Oliver CR, et al. A temporary indwelling intravascular aphaeretic system for *in vivo* enrichment of circulating tumor cells[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 1478.
- [20] Neeves KB. Catch me if you can: isolating circulating tumor cells from flowing blood[J]. Clin Chem, 2012, 58(5): 803-804.
- [21] 林晓辉. 基于数字微流控的单细胞分析新方法[D]. 厦门: 厦门大学, 2020
Lin XY. New strategy of single cell analysis based on digital microfluidics[D]. Xiamen: Xiamen University, 2020.
- [22] 刘卫枝. 基于微流控技术的单细胞精确操控平台的建立及其在单细胞分析中的应用[D]. 厦门: 厦门大学, 2019.
Liu WZ. Construction of single-cell precise manipulation platform based on microfluidics and its application in single cell analysis[D]. Xiamen: Xiamen University, 2019.
- [23] 陈张倩. 集成化微流控细胞分离技术[D]. 厦门: 厦门大学, 2019.
Chen ZQ. Microfluidic platforms for cell separation, single-cell encapsulation and cell proteomics analysis [D]. Xiamen: Xiamen University, 2019.
- [24] 翁振宇. 基于微流控的核酸现场检测系统关键技术研究[D]. 厦门: 厦门大学, 2019.
Weng ZY. Research on key technologies of nucleic acid detection system based on microfluidic for point-of-care testing[D]. Xiamen: Xiamen University, 2019.
- [25] 蔡越. 面向快速定制的微流控浓度梯度芯片设计制造方法研究[D]. 杭州: 杭州电子科技大学, 2019.
Cai Y. Research on design and manufacture of microfluidic concentration gradient chip based on rapid customization [D]. Hangzhou: Hangzhou Dianzi University, 2019.
- [26] 刘家昌. 新型无标记分析技术及微流控纸芯片设计制备研究[D]. 合肥: 合肥工业大学, 2019.
Liu JC. Design and fabrication of label-free analysis methods and microfluidic paper-based analytical devices [D]. Hefei: Hefei University of Technology, 2019.
- [27] Warkiani ME, Wu L, Tay AK, et al. Large-volume microfluidic cell sorting biomedical applications[J]. Annu Rev Biomed Eng, 2015, 17: 1-34.

(编辑:陈丽霞)