

论著·临床研究

## 外周血中 AR-V7 mRNA 与前列腺癌患者预后关系的 Meta 分析

荀莹莹, 柳蒋书, 吴子豪, 孟刚<sup>△</sup>

(安徽医科大学第一附属医院病理科, 安徽合肥 230032)

**摘要:**目的 系统评价外周血雄激素受体剪接变异体 7(AR-V7)检测在预测去势抵抗性前列腺癌患者预后中的作用。方法 计算机检索 PubMed、EMBASE、Cochrane library、中国期刊全文数据库(CNKI),检索时间均从建库至 2018 年 5 月,纳入探究外周血 AR-V7 检测与激素抵抗性前列腺癌预后关系的临床研究。根据纽卡斯尔-渥太华(NOS)量表对纳入文献进行质量评价,采用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析,研究结局为无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)。结果 最终纳入英文文献 6 篇,共计 483 例患者。固定效应模型显示:AR-V7 阳性患者较 AR-V7 阴性患者预后差。临床或影像 PFS:[ $HR=3.28, 95\%CI(2.38, 4.51), P<0.0001$ ], OS:[ $HR=2.68, 95\%CI(1.89, 3.80), P<0.0001$ ]。根据治疗药物不同对 OS 进行亚组分析,结果显示:紫杉醇类化疗药物 [ $HR=1.35, 95\%CI(0.56, 3.25), P=0.50$ ], 激素类药物:[ $HR=3.05, 95\%CI(2.09, 4.47), P<0.0001$ ], 提示对于 ARV7 阳性患者,紫杉醇类化疗药物较激素类药物可降低风险比。结论 外周血 AR-V7 阳性前列腺癌患者与 AR-V7 阴性者相比预后较差,血中检测 AR-V7 可作为前列腺癌患者预后预测指标,并可对前列腺癌的治疗方案选择提供指导意义。

**关键词:**雄激素受体剪接变异体 7; 外周血; 前列腺癌; 预后; Meta 分析

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2019.14.016

**中图法分类号:**R737.25

**文章编号:**1673-4130(2019)14-1729-05

**文献标识码:**A

## Prognostic value of AR-V7 mRNA in peripheral blood of man with prostate cancer—a Meta analysis

XUN Yingying, LIU Jiangshu, WU Zihao, MENG Gang<sup>△</sup>

(Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230032, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the value of detecting androgen receptor splice Variant 7(AR-V7)mRNA in blood of patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) by conducting a Meta-analysis. **Methods** We searched literature published before May 2018, Using the PubMed, Cochran library, EMBASE and CNKI database, studies assessing the prognostic relevance of ARV7 detection in peripheral blood of prostate cancer were selected for this analysis. Quality Of included studies was assessed by newcastle-ottawa scale (NOS). Review manager 5.3 was used for meta-analysis and the main parameters included progress-free survival(PFS)and overall survival(OS). **Results** Our analysis consisted of 6 studies, enrolling a total of 483 patients. Fixed effect show that ARV7-positive patients was significantly poor. PFS:[ $HR=3.28, 95\%CI(2.38, 4.51), P<0.0001$ ], OS:[ $HR=2.68, 95\%CI(1.89, 3.80), P<0.0001$ ], which compared with the ARV7-negative patients. The subgroup analysis by the different therapies showed that clinical outcome were superior with Taxane chemotherapy [ $HR=1.35, 95\%CI(0.56, 3.25), P=0.50$ ] compared with novel hormonal therapies (NHT) [ $HR=3.05, 95\%CI(2.09, 4.47), P<0.0001$ ] in ARV7-positive men. **Conclusion** This meta-analysis indicates that the presence of AR-V7 in patients with CRPC has a poor prognosis compared with the patients ARV7-negative. Detection of AR-V7 might be served as a prognosticator and a treatment selection biomarker in CRPC.

**Key words:** androgen receptor splice variant-7; peripheral blood; prostatic neoplasms; prognosis; Meta analysis

前列腺癌是美国男性第二大常见恶性肿瘤,2017 年新增患者 161 360 例<sup>[1]</sup>,亚洲地区前列腺癌发病率低于欧美国家,但是随着中国老龄化社会的到来、生

活方式的改变及环境污染的加重,前列腺癌的发病率呈现上升趋势。肿瘤初期经过手术切除及雄激素剥夺治疗(ADT)能得到较好的控制,但是大多数患者在

**作者简介:**作者简介:荀莹莹,女,硕士研究生在读,主要从事肿瘤病理研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: menggangbl@163.com。

**本文引用格式:**荀莹莹,柳蒋书,吴子豪,等.外周血中 AR-V7 mRNA 与前列腺癌患者预后关系的 Meta 分析[J]. 国际检验医学杂志,2019,40(14):1729-1732.

2~3 年内终将不可避免的进展为去势抵抗性前列腺癌(CRPC)。目前,对于前列腺癌耐药的分子机制尚不十分明确,学者们普遍认为雄激素受体(AR)对 CRPC 的发生发展有重要意义。雄激素受体共包含四个结构域,具有转录活性的 N 端域(NTD),DNA 结合域(DBD),铰链区及配体结合域(LBD)。AR 未与雄激素结合时,定位于细胞质,与热休克蛋白 90 等分子结合,核定位信号被 LBD 区包绕,不能与核转运子识别,当雄激素受体的 LBD 区与雄激素结合时,构象发生改变,暴露出核定位信号,AR 在核转运子的帮助下入核,DBD 与靶基因的特异序列结合,从而调节转录<sup>[2]</sup>。在去势抵抗性前列腺癌中,雄激素含量低,AR 可能通过调节类固醇激素代谢、基因扩增或过表达、调节辅助因子、产生剪接变异体等机制重新激活<sup>[3]</sup>。在临床样本中,雄激素受体剪接变异体 7(AR-V7)是含量最丰富、最典型且有功能的雄激素受体剪接变异体,它在前列腺癌中的作用受到众多学者和临床医生的关注<sup>[4-5]</sup>。AR-V7 无配体结合域,但包含 NTD 区、DBD 区及铰链区。独特的结构使它能够没有雄激素结合的情况下持续活化并形成二聚体激活 AR 信号通路,当 AR-FL 与 AR-V7 共同表达时,AR-V7 还可以辅助 AR-FL 完成核转移。临床研究结果显示,前列腺癌组织中 AR-V7 阳性预示着更差的生存预后<sup>[6]</sup>。随着液体活检技术的发展,越来越多的学者研究循环肿瘤细胞及外泌体中 AR-V7 与肿瘤预后及药物疗效之间的相关性。与传统的组织活检相比,从体液中获取肿瘤信息操作更加便捷、对患者创伤小、可以反复多次取样、对病情实时监测。多项研究表明,血液中 AR-V7 阳性与患者预后及 ADT 耐药有关,由于单个研究的样本量小,准确性及稳定性不高,本文采用 Meta 分析的方法对此类文章进行系统评价,为后续研究提供更准确的理论依据。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 计算机检索 PubMed、EMBASE、Cochrane library、中国期刊全文数据库(CNKI),检索时间自建库至 2018 年 5 月,检索词为“androgen receptor splice variant-7”或“ARV7”和“circulating tumor cell”或“blood”和“prostatic neoplasms”或“prostate cancer”等,筛选后对纳入文献的参考文献进行手动检索。

**1.2 文献纳入标准** (1)2018 年 5 月以前公开发表的中英文文献,纳入研究的文献类型为队列研究;(2)研究对象为经病理组织学及影像证实的转移性激素抵抗性前列腺癌;(3)暴露因素为血中 AR-V7 mRNA 检测阳性;(4)有较详细的研究数据,可以直接获得或根据 K-M 曲线计算出风险比(HR)及 95%可信区间(95%CI);(5)观察指标为临床或影像无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)。

**1.3 文献排除标准** (1)综述、病例报道及会议摘要

类文献;(2)实验数据重复;(3)研究目的与本文不符。

**1.4 文献筛选与资料提取** 由 2 名研究员独立进行文献筛选,即先浏览所有初步检索所得的文献标题和摘要,初筛出符合纳入标准的文献,然后进行全文阅读,最终筛选出与题目相关的文献,完成后进行核对,意见分歧时讨论解决或交由第三方协助裁定。文献筛选完成后两研究员分别进行资料提取,提取内容包括:(1)第一作者、出版年份、出版期刊;(2)患者例数、标本类型、AR-V7 检测方法;(3)可直接或间接从文中得到的 HR 及 95%CI。提取完成后进行交叉核对,出现分歧时交由第三方协商解决。

**1.5 纳入文献质量评价** 根据纽卡斯尔-渥太华(NOS)量表,两名研究员分别对纳入文献进行质量评价,NOS 质量评价表主要包括观察组和对照组对象选择、可比性和结局 3 个项目,满分为 9 分,≥7 分为高质量文献。

**1.6 统计学处理** 采用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析,采用 Q 检验及  $I^2$  检验评价纳入文献异质性的 大小,根据异质性检验结果选择统计模型。若  $P > 0.1$  或  $I^2 < 50\%$  则各研究间存在同质性,则采用固定效应模型分析;如果  $P < 0.1$  或  $I^2 > 50\%$  则各研究间存在异质性,则采用随机效应模型分析。存在异质性时首先分析异质性的来源,根据可能因素进行亚组分析,若分组后异质性仍无法消除,可考虑对纳入文献进行系统评价或者谨慎采用随机效应模型进行合并分析。本研究采用 HR 值作为效应指标,并计算其 95%CI。

## 2 结果

**2.1 文献检索结果** 按照检索要求,初步检索得到文献 208 篇,通过阅读题目、摘要及全文后,排除与主题无关、综述、会议文献、重复发表及研究目的与本文不符的文献,最终纳入 6 篇英文文献<sup>[7-12]</sup>,共计 483 名研究对象。见图 1、表 1。

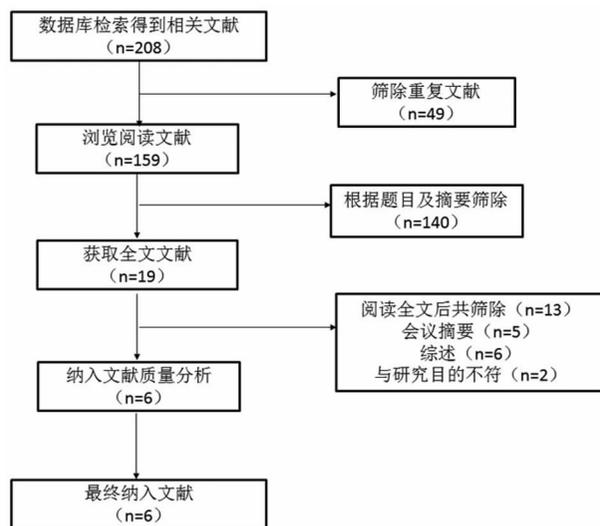


图 1 文献筛选流程图

**2.2 纳入文献质量评价** 6 项纳入文献总体质量较

高, NOS 评分均 ≥ 7 分。NOS 质量评价结果见表 2。

表 1 纳入文献基本信息

作者	年份	期刊	地区	总人数 (n)	肿瘤类型	治疗药物	AR-V7 检测	AR-V7(+)	AR-V7(-)	PFS	PFS	OS	OS
							方法	人数(n)	人数(n)	(HR)	95%CI	(HR)	95%CI
ANTONARAKIS 等 <sup>[7]</sup>	2017 年	J Clin Oncol	美国	202	mCRPC	阿比特龙或恩杂鲁胺	RT-PCR	36	113	3.91	2.55~5.98	4.05	2.34~7.02
OKEGAWA 等 <sup>[12]</sup>	2018 年	The Prostate	日本	98	mCRPC	阿比特龙或恩杂鲁胺	PCR	26	23	2.26	0.87~5.86	1.85	0.82~4.16
ONSTENK 等 <sup>[8]</sup>	2015 年	EUROURO	荷兰	25	mCRPC	卡巴他赛	RT-PCR	12	13	—	—	1.60	0.60~4.40
ANTONARAKIS 等 <sup>[11]</sup>	2015 年	JAMA	美国	37	mCRPC	紫杉醇	RT-PCR	17	20	2.70	0.80~8.80	0.70	0.10~3.80
DEL RE 等 <sup>[10]</sup>	2016 年	EUROURO	意大利	36	CRPC	阿比特龙或恩杂鲁胺	Dt-PCR	14	22	4.55	1.34~15.49	1.97	0.36~10.65
SEITZ 等 <sup>[9]</sup>	2017 年	EUROURO	德国	85	mCRPC	阿比特龙或恩杂鲁胺	Dt-PCR	12	62	2.30	1.10~4.90	3.00	1.40~6.30

注:—表示无数据

表 2 纳入文献质量评分(分)

文献	年份	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	NOS
ANTONARAKIS 等 <sup>[7]</sup>	2017 年	1	1	1	2	1	1	0	1	8
OKEGAWA 等 <sup>[12]</sup>	2018 年	1	1	1	2	1	1	1	1	9
ONSTENK 等 <sup>[8]</sup>	2015 年	1	1	1	2	1	1	0	1	8
ANTONARAKIS 等 <sup>[11]</sup>	2015 年	1	1	1	2	1	1	0	1	8
DEL RE 等 <sup>[10]</sup>	2016 年	1	1	1	2	1	1	0	1	8
SEITZ 等 <sup>[9]</sup>	2017 年	1	1	1	1	1	1	1	1	8

注:①暴露队列的代表性(1分);②非暴露队列的代表性(1分);③暴露的确定(1分);④研究开始时没有研究对象已经发生所研究的疾病(2分);⑤暴露队列和非暴露队列的可比性(1分);⑥结果测定方法(1分);⑦随访时间是否足够长(1分);⑧随访完整性(1分)

2.3 血中 AR-V7 阳性患者与 AR-V7 阴性患者预后的比较 纳入文献 6 篇,均为转移性去势抵抗性前列腺癌患者,以临床或影像 PFS 为观察指标的文献有 5 篇,使用 Revman 软件分析,结果表明各研究间异质性较小( $I^2 = 0\%$ ,  $P = 0.65$ ),故采用固定效应模型。外周血 AR-V7 阳性患者较 AR-V7 阴性患者风险比较高,临床或影像 PFS 较短,差异有统计学意义 [ $HR = 3.28, 95\%CI (2.38, 4.51), P < 0.0001$ ],见图 2。6 篇文献均采用 OS 为观察指标,由 Q 检验及  $I^2$  检验可知,各研究间异质性较小( $I^2 = 18\%$ ,  $P = 0.30$ ),采用固定效应模型。Meta 分析结果显示:外周血 AR-V7 阳性患者较 AR-V7 阴性患者有更短 OS,差异有统计学意义 [ $HR = 2.68, 95\%CI (1.89, 3.80), P < 0.0001$ ]。见图 3。

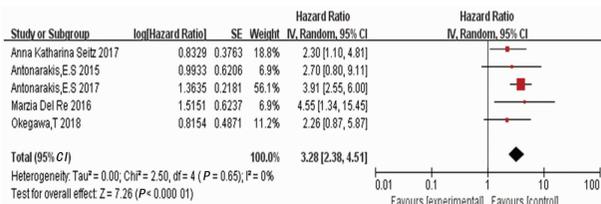


图 2 血中 AR-V7 阳性患者与阴性患者 PFS 森林图

2.4 不同治疗药物与前列腺癌患者 OS 的关系 根据治疗药物不同对纳入文献进行亚组分析发现,在使用紫杉醇类化疗药物的亚组中,组内异质性较小( $I^2 = 0\%$ ,  $P = 0.46$ ),采用固定效应模型分析,结果显示 [ $HR = 1.35, 95\%CI (0.56, 3.25), P = 0.50$ ],AR-

V7 阳性患者风险比是阴性患者的 1.5 倍,差异无统计学意义;对于雄激素拮抗药物亚组中,组内异质性较小( $I^2 = 0\%$ ,  $P = 0.46$ ),同样采用固定效应模型分析结果,AR-V7 阳性患者风险比是阴性患者的 3.05 倍,差异有统计学意义 [ $HR = 3.05, 95\%CI (2.09, 4.47), P < 0.0001$ ],见图 4。根据此亚组分析结果推测,AR-V7 阳性患者使用紫杉醇类药物较阿比特龙或恩杂鲁胺有更好的临床效果。

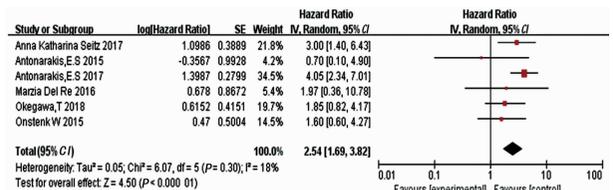


图 3 血中 AR-V7 阳性患者与阴性患者 OS 森林图

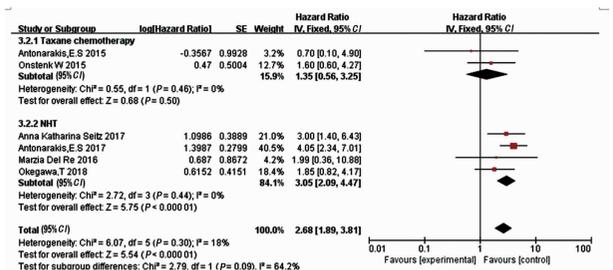


图 4 紫杉醇与激素拮抗剂治疗患者 OS 森林图

2.5 敏感性分析 采用逐项删除纳入研究的方法进行敏感性分析,评价单一研究对合并效应量的影响,验证结果为合并 HRs 没有发生明显改变,表明本 Meta 分析结果稳健。

### 3 讨论

随着人们生活方式的西化,前列腺癌的发生率和病死率逐年增加,前列腺癌特异性抗原(PSA)是临床辅助诊断、治疗监测和判断预后最常用的指标,PSA 具有良好的组织特异性,但其肿瘤特异性不高,在实际应用中存在较多局限和不足。在良性前列腺增生、前列腺炎及健康老年人中均可升高,文献报道肿瘤 Gleason 评分较高或者患者进入晚期阶段,PSA 数值与肿瘤负荷相关性不高<sup>[13]</sup>,因此有必要发现发展新的肿瘤标志物辅助诊断及治疗。2014 年 ANTONARAKIS 等<sup>[14]</sup>首次提出循环肿瘤细胞中 AR-V7mRNA

阳性患者使用阿比特龙或恩杂鲁胺治疗的临床或影像 PFS 及 OS 均较阴性者短, AR-V7 可能与雄激素阻断剂原发耐药相关。2015 年 ANTONARAKIS 等<sup>[11]</sup>重新设计实验, 得出了激素抵抗性前列腺癌患者使用紫杉醇治疗比阿比特龙或恩杂鲁胺治疗更有效的结论, 同时提出 AR-V7 可能是潜在的前列腺癌治疗选择指标; AR-V7 是雄激素受体剪接变体, 与 AR-FL 相比, 没有 LBD 区, 合成后可直接进入细胞核, 研究表明 AR-V7 可以降低 AR-FL 与微管的相互结合, 与 AR-FL 形成异源二聚体, 在不与微管结合的情况下完成核转移<sup>[15]</sup>。AR-V7 不仅与患者的预后相关, 而且对于抗肿瘤药物的选择相关, 可能是一种极有意义的肿瘤标志物, 具有实际的临床应用价值。KWAN 等<sup>[16]</sup>、TODENHOFER 等<sup>[17]</sup>设计实验直接在外周血中检测 AR-V7, 实验结果与 ANTONARAKIS 等<sup>[14]</sup>一致。

随着液体活检技术迅速发展, 从血液中检测 AR-V7 方便、快捷、微创, 那么它是否有望成为继 PSA 之后另一个重要的前列腺癌标志物, 尤其是针对转移性激素抵抗性前列腺癌, 为患者治疗提供更实时、准确、个体化的肿瘤信息。为了系统的评价外周血 AR-V7 mRNA 表达在前列腺癌患者中的意义, 本 Meta 分析检索评估了 208 篇文献, 最终纳入 6 篇, 共计 483 名研究对象。结果显示 AR-V7 阴性者 PFS 及 OS 均长于阳性者; 根据治疗方法不同, 亚组分析结果表明, 对于 AR-V7 阳性者使用化疗药物较激素抵抗类药物有更好的临床预后。随着越来越多此类实验结果的出现, 研究者认为检测外周血 AR-V7 检测对晚期前列腺癌患者的治疗及预后评估具有重要意义, 将来可能用于指导 CRPC 患者用药和预后评估。

鉴于外周血中肿瘤基因检测技术较新, 本研究存在着一定的局限性, 如纳入文献数目较少、样本量较小、部分临床实验正在进行中尚未公布实验数据; 而且 BERNEMANN 等<sup>[18]</sup>在研究中发现一部分循环肿瘤细胞 AR-V7 阳性的患者依旧可以从雄激素拮抗药物中获益; 个别 AR-V7 阳性患者在雄激素去势治疗中仍会有 PSA 应答或者转阴的现象。在 AR-V7 正式应用于临床之前, 仍需要更多大样本量、多中心参与的、前瞻性实验对它在激素抵抗性前列腺癌中的作用机制加以研究。

#### 4 结 论

此 Meta 分析首次对血液中检测 AR-V7 与前列腺癌患者预后类的文献进行系统评价, 结果显示, 外周血 AR-V7 检测阳性的激素抵抗性前列腺癌患者 PFS 及 OS 较阴性者短; 根据治疗药物不同, AR-V7 阳性者使用化疗药物比雄激素拮抗类药物有更好的临床预后; 血液中的 AR-V7 有望成为指导前列腺癌预后及治疗的重要标记物。由于文献样本量较少且多为回顾性研究, AR-V7 的临床价值需要更多实验进

行验证。

#### 参考文献

- [1] SMITH R A, ANDREWS K S, BROOKS D, et al. Cancer screening in the United States, 2017: a review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(2): 100-121.
- [2] 许洪修, 白进良. AR-V7 在去势抵抗性前列腺癌中的作用[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2016, 21(8): 649-652.
- [3] 蔡忠林, 刘强照, 李慧, 等. 雄激素受体在去势抵抗性前列腺癌进展中的作用及研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(23): 3844-3848.
- [4] KOHLI M, HO Y, HILLMAN D W, et al. Androgen receptor variant AR-V9 is coexpressed with AR-V7 in prostate cancer metastases and predicts abiraterone resistance[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(16): 4704-4715.
- [5] SAYLOR P J, LEE R J, ARORA K S, et al. Branched chain RNA in situ hybridization for androgen receptor splice variant AR-V7 as a prognostic biomarker for metastatic castration-sensitive prostate cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(2): 363-369.
- [6] 瞿元元, 叶定伟, 戴波, 等. 前列腺癌组织中雄激素受体剪接变体 7 的表达对转移性前列腺癌患者总生存的影响[J]. *中华外科杂志*, 2014, 52(8): 622-626.
- [7] ANTONARAKIS E S, LU C, LUBER B, et al. Clinical significance of androgen receptor splice variant-7 mRNA detection in circulating tumor cells of men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with first- and second-line abiraterone and enzalutamide[J]. *J Clinical Oncol*, 2017, 35(19): 2149-2156.
- [8] ONSTENK W, SIEUWERTS A M, KRAAN J, et al. Efficacy of cabazitaxel in castration-resistant prostate cancer is independent of the presence of AR-V7 in circulating tumor cells[J]. *Eur Urol*, 2015, 68(6): 939-945.
- [9] SEITZ A K, THOENE S, BIETENBECK A, et al. AR-V7 in peripheral whole blood of patients with castration-resistant prostate cancer: association with treatment-specific outcome under abiraterone and enzalutamide[J]. *Eur Urol*, 2017, 72(5): 828-834.
- [10] DEL RE M, BIASCO E, CRUCITTA S, et al. The detection of androgen receptor splice variant 7 in plasma-derived exosomal RNA strongly predicts Resistance to hormonal therapy in metastatic prostate cancer patients[J]. *Eur Urol*, 2017, 71(4): 680-687.
- [11] ANTONARAKIS E S, LU C, LUBER B, et al. Androgen receptor splice variant 7 and efficacy of taxane chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(5): 582-591.
- [12] OKEGAWA T, NINOMIYA N, MASUDA K, et al. AR-V7 in circulating tumor cells cluster as a predictive biomarker of abiraterone acetate and enzalutamide treatment in castration-resistant prostate cancer patients[J]. *Prostate*, 2018, 78(8): 576-582.

析发现 CMV-IgM 阳性率呈现逐年上升的趋势,应引起南京地区新生儿科医生足够的重视。有研究报道 CMV 是引起新生儿期感染最重要、最常见的病原体<sup>[15]</sup>。CMV 是一种疱疹病毒,在人群中感染非常普遍,通常呈隐性感染,多数感染者无临床症状或症状轻微。CMV 侵入人体后长期存在,常对神经细胞和单核-巨噬细胞系统引起病理损害,会留有远期神经系统后遗症。母婴传播是新生儿感染的重要途径,母亲可通过宫内感染、产道感染等方式将病毒传染给新生儿。此外,母乳中也可含有 CMV 病毒,因此母乳喂养也是一种感染方式,由于母乳喂养知识的普及和政府、社会对母乳喂养的支持,近年母乳喂养率不断提高,可能是导致 CMV-IgM 阳性率逐年上升的一个因素。临床上正在探索能杀灭乳汁中 CMV 且不影响乳汁营养成分的方法。分析结果未显示其他 3 种病原体阳性率有明显上升或下降的变化趋势,但仍不能忽视对它们的筛查。

#### 4 结 论

南京地区住院新生儿 TORCH-IgM 阳性率较低,以 CMV 感染为主,但 CMV-IgM 阳性率有逐年上升的趋势,防治形势仍然不可轻视。

#### 参 考 文 献

[1] NAHMIAS A J, JOSEY W E, NAIB Z M, et al. Perinatal risk associated with maternal genital herpes simplex virus infection[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1971, 110(6): 825-837.

[2] 刘震忠, 吴凤琪, 闫静, 等. 2015—2016 年天津地区新生儿 TORCH 血清学筛查及感染特点[J]. *现代检验医学杂志*, 2017, 32(4): 133-136.

[3] 张冰, 陈鹏. TORCH 感染在新生儿检测的临床分析[J]. *中国实用医药*, 2016, 11(25): 24-25.

[4] 王菊英, 周立荣, 唐秀英, 等. 1 781 例新生儿至学龄期患

儿 TORCH 检测结果分析[J]. *中国免疫学杂志*, 2014, 30(2): 263-265.

[5] LU B, YANG Y B. Detection of TORCH pathogens in children with congenital cataracts[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(2): 1159-1164.

[6] 王俊育, 王元白, 张娜, 等. CLIA 技术在新生儿 TORCH 感染检测中的应用研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2016, 37(16): 2304-2306.

[7] 宋晓妍, 孟祥颖, 杜红梅, 等. 患儿 TORCH-IgM 检测结果分析[J]. *中华医院感染学*, 2016, 26(6): 1385-1386.

[8] 丁睿, 张智贤, 曾华, 等. 6027 例孕产妇及新生儿 TORCH 检测结果分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(4): 485-486.

[9] 吴春燕, 李泽泳. 广州婴幼儿 TORCH 检测结果及感染病例分析[J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(2): 250-252.

[10] 冯香萍, 沈国松, 沈国平. 新生儿及婴儿 TORCH 检测结果分析[J]. *浙江临床医学*, 2018, 20(3): 556-557.

[11] NEU N, DUCHON J, ZACHARIAH P. TORCH infections[J]. *Clin Perinatol*, 2015, 42(1): 77-103.

[12] 刘文渊, 卢文波. 宁波地区新生儿 TORCH 感染状况分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2011, 21(1): 189.

[13] ZHANG Q I, GAO Y, PENG Y, et al. Epidemiological survey of human cytomegalovirus antibody levels in children from Southeastern China[J]. *Virology*, 2014, 11(1): 123.

[14] BAKER D A. New management of the pregnant patient to reduce the risk of transmitting herpes to the newborn[J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2005, 5(6): 783-790.

[15] 周春红, 高向阳, 张晓阳, 等. 普洱市小儿 TORCH 感染流行病学调查[J]. *国际检验医学杂志*, 2016, 37(5): 626-627.

(2019-01-10 修回日期: 2019-03-18)

(上接第 1732 页)

[13] CHISTIakov D A, MYASOEDOVA V A, GRECHKO A V, et al. New biomarkers for diagnosis and prognosis of localized prostate cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 52(1): 9-16.

[14] ANTONARAKIS E S, LU C, WANG H, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer[J]. *New England J Med*, 2014, 371(11): 1028-1038.

[15] 张冠一. 雄激素受体剪接体与化学疗法抵抗之间的关系以及新型前列腺癌治疗药物的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2015.

[16] KWAN EM, TO S, FETTKE H, et al. Detection of AR-V7 transcripts in whole blood RNA of patients with me-

tastatic castration-resistant prostate cancer (MCRPC) [J]. *Asia Pacific J Clin Oncol*, 2017, 13(1): 50.

[17] TODENHOFER T, AZAD A, STEWART C, et al. AR-V7 transcripts in whole blood RNA of patients with metastatic castration resistant prostate cancer correlate with response to abiraterone acetate[J]. *J Urol*, 2017, 197(1): 135-142.

[18] BERNEMANN C, SCHNOELLER T J, LUEDEKE M, et al. Expression of AR-V7 in circulating tumour cells does not preclude response to next generation androgen deprivation therapy in patients with castration resistant prostate cancer [J]. *Eur Urol*, 2017, 71(1): 1-3.

(收稿日期: 2018-12-24 修回日期: 2019-03-25)