

- [24] Zheng J, Wu C, Lin Z, et al. Curcumin up-regulates phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10 through microRNA-mediated control of DNA methylation—a novel mechanism suppressing liver fibrosis[J]. *FEBS J*, 2014, 281(1): 88-103.
- [25] Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver[J]. *Physiol Rev*, 2008, 88(1): 125-172.
- [26] Chen C, Wu CQ, Zhang ZQ, et al. Loss of expression of miR-335 is implicated in hepatic stellate cell migration and activation[J]. *Exp Cell Res*, 2011, 317(12): 1714-1725.
- [27] Venugopal SK, Jiang J, Kim TH, et al. Liver fibrosis causes down-regulation of miRNA-150 and miRNA-194 in hepatic stellate cells, and their overexpression causes decreased stellate cell activation[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010, 298(1): G101-G106.
- [28] Zhang ZP, Zha YH, Hu W, et al. The autoregulatory feedback loop of MicroRNA-21/programmed cell death protein 4/activation protein-1 (MiR-21/PDCD4/AP-1) as a driving force for hepatic fibrosis development[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(52): 37082-37093.
- [29] Hassan ZK, Al-Olayan EM. Curcumin reorganizes miRNA expression in a mouse model of liver fibrosis[J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2012, 13(11): 5405-5408.
- [30] Ogawa T, Enomoto M, Fujii H, et al. MicroRNA-221/222 upregulation indicates the activation of stellate cells and the progression of liver fibrosis[J]. *Gut*, 2012, 61(11): 1600-1609.
- [31] Ge SF, Xie JP, Liu F, et al. MicroRNA-19b reduces hepatic stellate cell proliferation by targeting GRB2 in hepatic fibrosis models in vivo and in vitro as part of the inhibitory effect of estradiol[J]. *J Cell Biochem*, 2015, 116(11): 2455-2464.
- [32] Xiao Y, Wang J, Chen Y, et al. Up-regulation of miR-200b in biliary atresia patients accelerates proliferation and migration of hepatic stellate cells by activating PI3K/Akt signaling[J]. *Cell Signal*, 2014, 26(5): 925-932.
- [33] Guo CJ, Pan Q, Li DG, et al. miR-15b and miR-16 are implicated in activation of the rat hepatic stellate cell: an essential role for apoptosis[J]. *J Hepatol*, 2009, 50(4): 766-778.
- [34] Huang W, Li L, Tian X, et al. Astragalus and paeoniae radix rubra extract inhibits liver fibrosis by modulating the transforming growth factorbeta/Smad pathway in rats[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(2): 805-814.
- [35] Porte J, Jenkins G. Assessment of the effect of potential antifibrotic compounds on total and alphaVbeta6 integrin-mediated TGF-beta activation[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2014, 2(4): e00030.
- [36] Crespo I, San-Miguel B, Fernandez A, et al. Melatonin limits the expression of profibrogenic genes and ameliorates the progression of hepatic fibrosis in mice[J]. *Trans Res*, 2015, 165(2): 346-357.
- [37] Yang JJ, Tao H, Hu W, et al. MicroRNA-200a controls Nrf2 activation by target Keap1 in hepatic stellate cell proliferation and fibrosis[J]. *Cell Signal*, 2014, 26(11): 2381-2389.
- [38] Zhang ZP, Gao ZF, Hu W, et al. 3,3'-Diindolylmethane ameliorates experimental hepatic fibrosis via inhibiting miR-21 expression[J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 170(3): 649-660.
- [39] Li FY, Ma N, Zhao RQ, et al. Overexpression of miR-483-5p/3p cooperate to inhibit mouse liver fibrosis by suppressing the TGF-beta stimulated HSCs in transgenic mice[J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18(6): 966-974.
- [40] Tu X, Zhang H, Zhang J, et al. MicroRNA-101 suppresses liver fibrosis by targeting the TGFbeta signalling pathway[J]. *J Pathol*, 2014, 234(1): 46-59.
- [41] Roderburg C, Luedde M, Cardenas DV, et al. miR-133a mediates TGF-beta-dependent derepression of collagen synthesis in hepatic stellate cells during liver fibrosis[J]. *J Hepatol*, 2013, 58(4): 736-742.
- [42] He Y, Huang C, Sun X, et al. MicroRNA-146a modulates TGF-beta1-induced hepatic stellate cell proliferation by targeting SMAD4[J]. *Cell Signal*, 2012, 24(10): 1923-1930.
- [43] Li ZJ, Ou-yang PH, Han XP. Profibrotic effect of miR-33a with Akt activation in hepatic stellate cells[J]. *Cell Signal*, 2014, 26(1): 141-148.
- [44] Maubach G, Lim MC, Chen JM, et al. miRNA studies in in vitro and in vivo activated hepatic stellate cells[J]. *World J Gast*, 2011, 17(22): 2748-2773.
- [45] Tsukamoto H, She HY, Cheng J, et al. Wnt antagonism inhibits hepatic stellate cell activation and liver fibrosis[J]. *Hepatology*, 2006, 44(4/1): 227A.
- [46] Sun X, He Y, Ma TT, et al. Participation of miR-200a in TGF-beta1-mediated hepatic stellate cell activation[J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 388(1/2): 11-23.
- [47] Chang Y, Jiang HJ, Sun XM, et al. Hepatic stellate Cell-Specific gene silencing induced by an artificial MicroRNA for antifibrosis in vitro[J]. *Dig Dis Sci*, 2010, 55(3): 642-653.

(收稿日期: 2015-08-16)

• 综 述 •

循环肿瘤细胞检测及其在前列腺癌中的研究进展

王娟, 杨柳, 马越云 综述, 郝晓柯[△] 审核

(第四军医大学西京医院检验科, 陕西西安, 710032)

关键词: 循环肿瘤细胞; 检测技术; 临床应用; 前列腺癌

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.24.040

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)24-3604-04

近年来, 国内外围绕循环肿瘤细胞(CTCs)在结直肠癌、乳腺癌、前列腺癌、胃癌、肺癌等实体肿瘤中的应用价值展开了多

项探索性研究。食品药品监督管理局(FDA)批准了 CellSearch 检测的结果可作为转移性的结肠癌、前列腺癌和乳

腺癌的预测指标,分别以 3 个/7.5 微千、5 个/7.5 微千和 5 个/7.5 微千外周血的 CTCs 为 Cutoff 值,该值与患者临床无进展生存期与总生存期相关。CTCs 的检测可有效地应用于体外早期诊断,指导个体化治疗包括临床药物的筛选、耐药性的检测,肿瘤的复发监测以及肿瘤新药物的开发等,为动态实时监测患者的治疗效果提供了最直接的证据。本文就循环肿瘤细胞现今在肿瘤个体化治疗领域,特别是在前列腺癌个体化治疗中的研究及进展做一回顾和总结。

1 循环肿瘤细胞的检测方法

如何从成百上亿的血细胞中寻找 CTCs 仍然是现在面临的问题,此外由于 CTCs 的易碎性和异质性,也为其分离和检测带来一定困难,但 CTCs 检测技术在近半个世纪得到飞跃式发展。

1.1 基于生物学特性的 CTCs 分离检测技术 利用细胞表面特有的标志物从大量的血细胞中对 CTCs 进行选择及纯化。负性分选是通过利用白细胞表面的特异性分子抗原,筛除白细胞而留下包括 CTCs 在内的细胞进一步鉴定。正性分选则是利用上皮细胞黏附分子(EpCAM)进行 CTCs 选择。但 EpCAM 的表达可能在 CTCs 经历上皮-间质转化(EMT)的过程中降低,对 EpCAM 低表达的 CTCs 选择替代的标志物标记后进行捕获也成为目前研究的热点之一^[1]。

正性分选的方法最具代表性的 CellSearch 平台,可从 400 多亿的血细胞中检测到单个 CTCs,重复性、特异性和敏感性高。CellSearch 平台也有不足:在实际应用中,捕获的肿瘤细胞由于纯度低,利用免疫纳米磁颗粒富集时对细胞固定有一定要求,以及 CTCs 自然降解等原因,对 CTCs 进行有意义的分子学分析比较困难。另外,由于 CTCs 的计数结果会由于不同操作者对 CTCs 的主观认知不同而不一致,该平台的技术要求及结果判读也对操作者的专业知识水平提出了更高的要求。所以需要一整套基于分析 CTCs 形态学,包括其细胞大小、圆度及细胞凋亡特性等指标的自动化的计数程序,将学者们的认识标准化,以便客观定量血液中 CTCs^[2]。基于钙黏蛋白-11 的捕获技术可用于鉴定低表达 EpCAM 的 CTCs^[3]。

其他基于免疫纳米磁颗粒捕获的系统,如 AdnaGen 系统利用 RT-PCR 的方法分析肿瘤原发灶特异性的基因转录本^[4],从而分析 CTCs 的分子表征。MagSweeper 系统以磁性棒为分离基础的分离器,利用磁性棒运动产生的切变力洗脱血细胞,利用这种方法分离的细胞可以有效保证 RNA 的质量以便进一步进行多重定量 RT-PCR 及单个 CTCs 中 RNA 测序。VerIFAST 平台利用两种不相混的液体的高界面能差,确保只有被纳米免疫磁颗粒吸附的细胞能通过不混溶的液体,以快速分离和筛选 CTCs^[5]。

马萨诸塞州总医院(MGH)利用细胞表面抗原的原理研发了一系列的微流控分选设备。第一代 μ pCTCs 芯片通过 78000 个涂覆有抗 EpCAM 抗体的微电位点捕获表达 EpCAM 的 CTCs;第二代为¹¹⁸CTCs 芯片通过蚀刻的双螺旋微流体通道构造增加细胞和涂有抗 EpCAM 抗体的通道管壁的接触时间;第三代 CTCs-芯片技术(CTCs-iChip)通过识别肿瘤细胞表面的特异性抗原来实现 CTCs 的纯化。利用负性分选方法富集的 CTCs 可以进行包括研究单个细胞信号转导通路在内的各种分子层面包括对 CTCs 进行分型研究^[6]。

另一些基于正性分选微流控技术如 NanoVelcro,设计

有包被抗 EpCAM 抗体的纳米硅金属导线与聚二甲基硅氧烷(PDMS)混沌混合器,利用垂直液流的方式增强与 CTCs 的接触^[7]。GEDI 平台几何级地增强免疫捕获差异,通过微电位点上针对特异性抗原的抗体,在芯片上通过监测有效的药物靶接合实现预测治疗反应的目的^[8]。

1.2 利用 CTCs 的其他生物学特性进行富集检测技术 根据 CTCs 的其他生物学特性实现对其的分离也是方法之一。这些分离富集方法具有获取未知的 CTCs 成分的潜在优势。例如标记 CTCs 侵袭和分泌的某些特定蛋白。但这些方法建立在 CTCs 在体外细胞培养仍存活的基础上,且这些体外培养条件需要模拟并概括和解释 CTCs 的体内生物学行为,所以有一定难度。上皮细胞免疫斑点试验(EPISPOT)通过对存活 CTCs 短期内(24~48 h)释放的特异性蛋白质进行检测,以此明确原发灶相关的 CTCs。同样,基于细胞黏附基质(CAM)为基础的 Vita-Assay 平台,利用肿瘤细胞具有侵袭胶原基质倾向的特性,体外分离存活的 CTCs,实现不依赖于 EpCAM 的表达来识别的 CTCs,并进行 CTCs 计数和 CTCs 相关的 DNA 分析。这些 CTCs 的分析方法在几个转移性前列腺癌的探索性研究中使用,包括 PSMA 免疫细胞化学分析 EMT 过程中的标志物研究,阵列比较基因组杂交(CGH)和全基因组的甲基化分析^[9]。

1.3 基于物理学特性的 CTCs 分离检测技术 可以根据细胞的密度、大小、可变形性及电负荷等特征将 CTCs 与其他的血细胞之间区分,分离后的细胞根据免疫组化、免疫荧光或 PCR 进一步鉴定。ISET 平台通过直径 8 μ m 的微孔进行血液过滤,之后对保留在过滤器上的细胞进行形态学的染色检查或免疫细胞化学分析。分别利用 CellSearch 与 ISET 对一批前列腺癌患者外周血的 CTCs 进行检测比较,发现两者只有 60% 的一致性,提示这两种细胞的分离技术可以识别 CTCs 不同的亚群。由于两个检测平台使用不同的指标和标准来定义不同的 CTCs,可能出现不一样的结果:使用 ISET 平台检测的 CTCs 最终由病理学家根据形态学标准进行确定,而 CellSearch 平台检测方法对 CTCs 的最终鉴定则是通过细胞角蛋白的免疫荧光强度和 DAPI 核染色,可见两个平台各有特色: ISET 可以检测出不表达特异性标志物的 CTCs 而 CellSearch 可以收集到直径小于 8 μ m 的 CTCs。

介电泳分离基于不同的细胞存在极化性(即电性能)差异的原理分离 CTCs,避免抗体的标记,最低限度修饰 CTCs,较好保持细胞活性以便进行后续分子生物学分析^[10]。迪安流分馏法(DEF)则是根据细胞体积不同^[11],采用螺旋微通道离心的方法将体积较大的 CTCs 与血细胞分离,再结合生物学检测提纯获得 CTCs。

1.4 其他创新的 CTCs 的分离检测技术 新方法的研发主要集中在如何消除 CTCs 的生物学和物理学的偏差。可通过 RT-PCR 技术扩增特异 mRNA 进行 CTCs 检测,依赖 RT-PCR 的方法可以特定检测全血有核细胞群中的前列腺癌细胞的转录子^[12]。高通量的光纤阵列扫描技术(FAST)可将扫描到的每一个旋涂在显微镜载玻片的有核细胞成像^[13]。基于激光扫描的 CTCs 计数结合了与显微镜成像与流式细胞技术可最大化检测 CTCs,但需要细胞表达 EpCAM 抗体能被观测到。还可将涂覆有 EpCAM 抗体的医用导线放置到患者的肘静脉以检测外周血 CTCs,但只能用已知的标志物标记 CTCs^[14]。

2 CTCs 的临床研究进展

由于 CTCs 实时反映体内环境的动态变化,可以更准确地反映病情的发展,目前常见的热点基因检测几乎都可以在 CTCs 上实现。将捕获的非小细胞肺癌患者外周血 CTCs 进行 EGFR 基因突变检测,发现 T790M 的突变与耐药相关,利用滤过和 FA-FISH 技术检测 ALK 基因重排可以预测非小细胞肺癌患者对克唑替尼的疗效^[15]。对乳腺癌患者 CTCs 进行 HER-2 的表达检测可以指导赫赛汀的用药。对转移性结直肠癌患者的血液标本中分离的 CTCs,进行 KRAS、PIK3CA 及 BRAF 的突变情况检测,可以预测转移性结直肠癌患者的预后^[16]。卵巢癌患者的 CTCs 中发现 ERCC1 表达阳性的患者对铂类治疗效果不佳^[17]。同时利用 CellSearch 和 IsoFlux 捕获的 CTCs 也已经证实可以实现单个 CTCs 基因分型^[18-19]。多重退火和环化循环的扩增技术(MALBAC)成功实现了对于来自癌症患者外周血单个 CTCs 的全基因组扩增和深度测序^[20]。该技术使得研究人员可以在单个细胞水平准确探测全基因组拷贝数变异(CNVs)和单核苷酸变异(SNVs)^[21]。除了 CTCs 单细胞测序技术革命,CTCs 源性移植瘤模型研究可以保持与原发肿瘤相同的形态学和基因特性,可以稳定传代,为药物试验及耐药研究提供了良好的平台^[22]。

在前列腺癌的 CTCs 研究过程中,IMMC-38 共招募了 276 例转移性前列腺癌患者,对其中的 231 例进行了有效地评估。该研究利用 CellSearch 平台在治疗前后按月对患者的外周血 CTCs 进行持续动态的检测。研究发现以 CTCs 5 个/7.5 微升外周血为 Cutoff 值,治疗前的 CTCs 基线水平对患者中位 OS 具有预测价值,这项临床研究最终使得 FDA 于 2008 年批准了 CellSearch 平台用于转移性前列腺癌的评估。利用微流体芯片捕获、RT-PCR 和 FISH 技术检测到前列腺癌患者 CTCs 中 TMPRSS2-ERG 基因融合、雄激素受体 AR 突变及 AR-V7 突变^[23-24],往往提示前列腺癌更具侵袭性及对恩杂鲁胺和阿比特龙耐药。其他 CTCs 水平分子特征分析的内容还包括 PTEN 缺失、扩增和 MYC 的扩增,CTCs 中 Ki-67 增殖很大程度上提示前列腺癌患者容易发生去势抵抗,AR 蛋白的改变与临床对多西他赛的反应相关,还有对 CTCs 细胞的微管束研究也发现其与多西他赛化疗的疗效相关^[8],这些研究都为前列腺癌的个体化治疗研究提供了方向和线索,当然这些结果还有待更大样本量的临床数据验证。

CTCs 也可用于前列腺癌去势抵抗的机制研究。AR 信号通路的重新激活是前列腺去势抵抗的机制之一。FISH 检测在转移性前列腺癌 CTCs 中发现 AR 基因的突变、AR 拷贝数量改变^[13]。H²CTCs 芯片利用单细胞免疫分型动态观察 CTCs 到 AR 通路的重新激活与前列腺癌耐药有关。同时,在转移性前列腺癌患者的 CTCs 中也检测到多种 AR 基因突变,如 W741R、V757A、R874Y、T877A。

下一代测序技术检测前列腺癌 CTCs 的 SNVs 已经证实与前列腺癌预后相关,而 SOD2、GPX1、AR、cyclinB 和 bFGF 等基因的过表达与转移相关^[25]。通过全外显子组测序发现 CTCs 与原发肿瘤组织具有较高的一致性,对一例前列腺癌患者 CTCs 检测发现 73 种突变类型有 51 种出现在配对组织中吻合率达 70%。而肿瘤组织中的 56 种突变类型有 41 种在 CTCs 中检出^[26]。这意味着 CTCs 将为认识前列腺的分子生物学机制提供新视野。

3 小 结

CTCs 检测技术近几年在 CTCs 检测敏感性和全面分析能力有了很大的提高。尽管如此,在不同平台检测的灵敏度和结果的验证由于缺乏统一的标准而受到阻碍,这也使得临床试验队列研究中判断患者的临床特征受到影响。因此亟待 CTCs 检测技术的标准化及认识规范化。

关于 CTCs 的分类依赖于细胞分离使用的技术,从细胞形态学标准到对特定的蛋白质标记(上皮和/或间充质),目前仍存在较多的分歧。对比 CellSearch 和 ISET 平台,在 ISET 平台由病理学家分离鉴定为 CTCs 的某些细胞不能被 CellSearch 的抗体所识别。鉴于检测步骤的各个环节存在太多的不一致,CTCs 检测标准化平台的建立和临床验证在现阶段来说是很难实现的。而且标准的制定需要病理学家、生物学家、临床医生、生物工程专家等各方方面的专业人士参与。最重要的是国际上首先需要对 CTCs 的形态学特征和标志物达成共识,之后才是对一些亚型(上皮和/或间充质)的 CTCs 做出分类。事实上,只有结合生物工程学、临床医学和生物学各学科的优势,才能将 CTCs 检测分离技术最终走向成熟,最终有效成为实现肿瘤个体化治疗的有力工具。

参考文献

- [1] Ozkumur E, Shah AM, Ciciliano JC, et al. Inertial focusing for tumor antigen-dependent and -independent sorting of rare circulating tumor cells[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(1):179.
- [2] Park S, Ang RR, Duffy SP, et al. Morphological differences between circulating tumor cells from prostate cancer patients and cultured prostate cancer cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1):e85264.
- [3] Bitting RL, Boominathan R, Rao CA, et al. Development of a method to isolate circulating tumor cells using mesenchymal-based capture[J]. *Methods*, 2013, 64(2):129-136.
- [4] Todenhofer T, Hennenlotter J, Feyerabend SA, et al. Preliminary experience on the use of the adnatest (R) system for detection of circulating tumor cells in prostate cancer patients[J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(8):3507-3513.
- [5] Casavant BP, Guckenberger DJ, Berry SM, et al. The VeriFAST: an integrated method for cell isolation and extracellular/intracellular staining[J]. *Lab Chip*, 2013, 13(3):391-396.
- [6] Casavant BP, Mosher R, Warrick JW, et al. A negative selection methodology using a microfluidic platform for the isolation and enumeration of circulating tumor cells[J]. *Methods*, 2013, 64(2):137-143.
- [7] Lu YT, Zhao LB, Shen QL, et al. NanoVelcro chip for CTC enumeration in prostate cancer patients[J]. *Methods*, 2013, 64(2):144-152.
- [8] Kirby BJ, Jodari M, Loftus MS, et al. Functional characterization of circulating tumor cells with a Prostate-Cancer-Specific microfluidic device[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4):e35976.
- [9] Friedlander TW, Ngo VT, Dong H, et al. Detection and characterization of invasive circulating tumor cells derived from men with metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Inter J Cancer*, 2014, 134(10):2284-2293.
- [10] Gupta V, Jafferji I, Garza M, et al. ApoStream (TM), a new dielectrophoretic device for antibody Independent isolation and recovery of viable cancer cells from blood[J]. *Biomicrofluidics*,

- 2012,6(2):24133.
- [11] Hou HW, Warkiani ME, Khoo BL, et al. Isolation and retrieval of circulating tumor cells using centrifugal forces[J]. *Sci Rep*, 2013, 3(2):17-19.
- [12] Danila DC, Anand A, Schultz N, et al. Analytic and clinical validation of a prostate Cancer-Enhanced messenger RNA detection assay in whole blood as a prognostic biomarker for survival[J]. *Eur Urol*, 2014, 65(6):1191-1197.
- [13] Cho EH, Wendel M, Luttgren M, et al. Characterization of circulating tumor cell aggregates identified in patients with epithelial tumors[J]. *Phys Biol*, 2012, 9(1):16001.
- [14] Saucedo-Zeni N, Mewes S, Niestroj RA, et al. A novel method for the in vivo isolation of circulating tumor cells from peripheral blood of cancer patients using a functionalized and structured medical wire[J]. *Int J Oncol*, 2012, 41(4):1241-1250.
- [15] Pailler E, Adam J, Barthelemy A, et al. Detection of circulating tumor cells harboring a unique ALK rearrangement in ALK-Positive Non-Small-Cell lung cancer[J]. *J Clin Onc*, 2013, 31(18):2273.
- [16] Kalikaki A, Politaki H, Souglakos JA, et al. KRAS genotypic changes of circulating tumor cells during treatment of patients with metastatic colorectal cancer[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8):104902.
- [17] Kuhlmann JD, Wimberger P, Bankfalvi A, et al. ERCC1-positive circulating tumor cells in the blood of ovarian cancer patients as a predictive biomarker for Platinum resistance[J]. *Clin Chem*, 2014, 60(10):1282-1289.
- [18] Gasch C, Bauernhofer T, Pichler MA, et al. Heterogeneity of epidermal growth factor receptor status and mutations of KRAS/PIK3CA in circulating tumor cells of patients with colorectal cancer[J]. *Clin Chem*, 2013, 59(1):252-260.
- [19] Harb W, Fan A, Tran T, et al. Mutational analysis of circulating tumor cells using a novel microfluidic collection device and Qpcr assay[J]. *Transl Oncol*, 2013, 6(5):528-538.
- [20] Hou Y, Fan W, Yan L, et al. Genome analyses of single human oocytes[J]. *Cell*, 2013, 155(7):1492-1506.
- [21] Yu ZL, Lu SJ, Huang YY. Microfluidic whole genome amplification device for single cell sequencing[J]. *Anal Chem*, 2014, 86(19):9386-9390.
- [22] Hodgkinson CL, Morrow CJ, Li YA, et al. Tumorigenicity and genetic profiling of circulating tumor cells in small-cell lung cancer[J]. *Nat Med*, 2014, 20(8):897-903.
- [23] Steinestel J, Luedeke M, Arndt A, et al. Detecting predictive androgen receptor modifications in circulating prostate cancer cells[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2015, 33(15):58-61.
- [24] Antonarakis ES, Lu C, Wang H, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11):1028-1038.
- [25] Giesing M, Driesel G, Molitor D, et al. Molecular Phenotyping of Circulating Tumor Cell in Patients with Prostate Cancer: Prediction of Distant Metastases[J]. *BJU Int*, 2012, 12(1):1202-1211.
- [26] Lohr JG, Adalsteinsson VA, Cibulskis KA, et al. Whole-exome sequencing of circulating tumor cells provides a window into metastatic prostate cancer[J]. *Nat Biotechnol*, 2014, 32(5):479-481.

(收稿日期:2015-08-12)

1 小时快速诊断急性心梗 高敏肌钙蛋白 T 助力提升心梗诊疗水平

近日,中华医学会第十一次全国检验医学学术会议在南京召开,复旦大学附属中山医院潘柏申教授、瑞士巴塞尔大学医院 Christian Mueller 教授与国内检验、心血管专家,共同解读了高敏肌钙蛋白(hs-cTn)检测的临床价值,深入探讨其对早期、快速诊断胸痛急诊患者是否罹患 AMI 的重要意义。

潘柏申教授指出:“提高 AMI 早期诊断水平对减轻急诊科压力与负担、实现高效科学的疾病管理意义重大。该研究为临床优化 AMI 快速诊断流程提出了更为大胆的创新思路。”

基于其优秀的敏感性和特异性及对患者长期预后的重要价值,hs-cTn 检测结合心电图及临床评估,可帮助提高患者排除和纳入准确率。近期公布的 2015 年 ESC 指南保留了 2011 版推荐的 0 小时/3 小时 hs-cTn 快速诊断非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)流程,同时基于最新研究,新增 0 小时/1 小时 hs-cTn 水平快速诊断/排除 NSTEMI 诊断流程(I 级 B 类推荐)。

Mueller 教授分享了同院 Tobias Reichlin 博士发表在 2015 年《加拿大医学会杂志》上一项多中心前瞻性研究—急性冠脉综合征评估有益预测因素(APACE)验证研究,结果显示包括 hs-cTnT 检测在内的新型诊断流程可在急性胸痛发生 1 小时内安全有效地排除 AMI。

由 Mueller 教授主持,并在 2014 ESC 年会上公布的 TRAPID-AMI 研究报告,同样将 hs-cTnT 作为急性胸痛患者排除或诊断 AMI 的指标,证实急诊医生采用 hs-cTnT 检测可在 1 小时内快速、有效排除疑似 AMI 的胸痛患者。这一覆盖三大洲、涉及 12 个研究中心的 TRAPID-AMI 研究,入组 1,282 例急性胸痛患者,研究证实,77.8% 患者可在 1 小时内可靠排除诊断或确诊。

TRAPID-AMI 研究证实,hs-cTnT 检测 1 小时诊断可与包含 ECG 在内的其他临床手段联合使用,进行全面临床评估,显著缩短约 75% 急性胸痛患者诊断时间,证实了 0 小时/1 小时诊断流程的安全性和有效性。目前国际上尚无罗氏诊断之外的其他 hs-cTnT 检测生产商,罗氏诊断新一代 Elecsys[®] hs-cTnT 检测具有高灵敏度和高精密度,最低检测浓度仅 0.003ng/ml,与实验室检测结果一致,能够发现易被漏诊的微小心肌损伤,为 AMI 及心血管疾病诊疗、决策及预后提供安全可靠、更具医学价值的检验结果。