

· 综述 ·

前列腺癌相关生物标志物的研究进展

周朴帆^{1,6}, 沈瑞林², 熊烈^{1,6}, 盛涛³, 宋保林³, 王省白⁴, 陆海娟⁵, 黄涛³, 史汉强^{1,6}, 邵欢³, 赫艳梅³, 王晓庭³, 江大为³, 石彦波^{1,6*}

(浙江中医药大学附属嘉兴中医院:¹ 分子医学研究中心中心实验室,³ 泌尿外科,⁴ 放射科,⁵ 超声科, 浙江 嘉兴 314001;
² 嘉兴市第二医院泌尿外科, 浙江 嘉兴 314001;⁶ 嘉兴市糖尿病血管病变研究重点实验室, 浙江 嘉兴 314001)

【摘要】 前列腺癌作为男性最为常见的癌症之一, 严重威胁着男性的健康安全。前列腺癌在预测、诊断、预后方面都面临着诸多挑战。虽然用于指导前列腺癌的各种生物标志物具有一定的临床意义, 但在单独使用时仍然显现出各自的局限性。精确诊断、防止过度活检、生物标志物联合诊断体系构建等仍然是当今前列腺癌检测的研究热点。本文分析了前列腺癌在检测中所面临的问题, 并就临床上常用的前列腺癌生物标志物及其相关检测体系的研究进展进行综述。

【关键词】 前列腺癌; 生物标志物; 诊断

【中图分类号】 R737.25 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.01.016

Research progress in biologic markers for prostate cancer

ZHOU Pu-Fan^{1,6}, SHEN Rui-Lin², XIONG Lie^{1,6}, SHENG Tao³, SONG Bao-Lin³, WANG Xing-Bai⁴, LU Hai-Juan⁵, HUANG Tao³, SHI Han-Qiang^{1,6}, SHAO Huan³, HE Yan-Mei³, WANG Xiao-Ting³, JIANG Da-Wei³, SHI Yan-Bo^{1,6*}

(¹Central Laboratory of Molecular Medicine Research Center,³Department of Urology Surgery,⁴Department of Radiology,⁵Department of Ultrasound, Jiaxing Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medicinal University, Jiaxing 314001, Zhejiang Province, China; ²Department of Urology Surgery, Jiaxing Second Hospital, Jiaxing 314001, Zhejiang Province, China; ⁶Jiaxing Key Laboratory of Diabetic Angiopathy, Jiaxing 314001, Zhejiang Province, China)

【Abstract】 As one of the most common cancers in men, prostate cancer seriously threatens their health and safety. There are many challenges of prostate cancer in prediction, diagnosis and prognosis. Although biomarkers for the prostate cancer have shown certain clinic significance, they still have limitations when used alone. Accurate diagnosis, prevention of excessive biopsies, and construction of a diagnostic system of combined biomarkers are still trending research topics in the detection of prostate cancer. Here we analyze the challenges in the detection of prostate cancer and review the research progress in biomarkers and related detection systems of prostate cancer.

【Key words】 prostate cancer; biomarker; diagnosis

This work was supported by Basic Public Welfare Research Project of Zhejiang Province (LGF18H200004) and Jiaxing Science and Technology Projects (2017BY18041).

Corresponding author: SHI Yan-Bo, E-mail: shiyanbocas@163.com

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是男性最为常见的癌症之一, 严重威胁男性的生命健康。美国癌症协会的统计数据显示, PCa 已经成为导致美国男性癌症死亡的第二大病因^[1]。中国 PCa 的发病率在近几年呈现出快速上升的趋势, 2015 年, 中国 PCa 发病率在中国男性恶性肿瘤中排第 7 位, 死亡率排第 10 位^[2]。中国 PCa 的发病率逐年升高的主要原因在于对 PCa 的诊断评价体系不断完善以及中国社

会逐渐步入老龄化这两方面。国内外统计数据均显示中老年群体是 PCa 的高发人群^[3], 不断上升的发病率使 PCa 的研究越来越受到关注。

PCa 若早期诊断治疗, I 期患者 5 年的生存率可达到 90% 以上, 但转移性 PCa 患者 5 年生存率仅为 10%~15%。因此, 进行高危人群筛查, 做到早诊断早治疗对于提高患者生存率至关重要。目前对于 PCa 的检测依赖于相关的生物标志物, 血清前列腺

收稿日期: 2020-01-11; 接受日期: 2020-02-20

基金项目: 浙江省基础公益研究计划项目(LGF18H200004); 嘉兴市科技计划项目(2017BY18041)

通信作者: 石彦波, E-mail: shiyanbocas@163.com

特异性抗原 (prostate specific antigen, PSA) 的检测仍然是诊断和评估 PCa 最常用的指标,但血清 PSA 的敏感性和特异性在 PCa 的诊断、预后评估方面一直存在争议,临床上至今缺少准确的 PSA 阈值来界定 PCa 与其他病变。在过去的 10 年中,寻找准确高效的生物标志物,一直是 PCa 的重要研究内容,目前临床上所用到的生物标志物几乎涵盖了 PCa 预测到预后所有阶段。这些标志物种类多样,包括 DNA 及表观遗传变化 (DNA 甲基化)、mRNA 的变化以及单个或多个蛋白质水平的变化等^[4],其来源也涵盖了前列腺组织、尿液、外周血液以及精液等多种样本。本文旨在总结 PCa 相关的经典生物标志物,为临床 PCa 的有效诊断和治疗提供理论依据。

1 PSA

PSA 是由前列腺上皮细胞和前列腺腺泡所分泌的丝氨酸蛋白酶,是目前公认的最重要的 PCa 标志物之一。当发生 PCa 或其他前列腺疾病时,基底层、内皮细胞以及基底膜构成的屏障遭到破坏,使得腺泡内容物外流,PSA 水平升高^[5]。PSA 高敏感性的特点能够使其满足 PCa 的早期筛查需求,但由于 PSA 具有前列腺组织特异性而非肿瘤组织特异性,因此前列腺炎、尿路感染甚至前列腺按摩等相关检测皆会导致 PSA 水平的升高。据报道,当单独使用 4.0 ng/ml 的血清 PSA 作为检测标准时,PSA 的特异性仅为 12.8%,其假阳性率高,并会导致大量不必要的连续活检^[6]。为了提高 PSA 标志物的准确性,临床上出现了游离 PSA 比值、PSA 前列腺体积比值、移行带前列腺特异性抗原密度以及 PSA 速率等相关衍生指标,但这些方法仍然存在诸多局限性,临床诊断价值有限。为进一步弥补 PSA 及相关指标的上述缺点,临床上还会将 PSA 与其异构体、PCa 相关的 mRNA、DNA 等其他生物标志物联合使用,这其中常用的诊断体系有前列腺健康指数 (prostate health index, PHI)^[7]、4Kscore^[8]、密歇根前列腺评分 (Michigan prostate score, MiPS)^[9] 等。这些体系都具有更大的受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线下面积 (area under curve, AUC),表现出更高的鉴别能力。

2 前列腺特异性抗原前体

前列腺特异性抗原前体 (precursor of prostate specific antigen, Pro-PSA) 又称 [-7] Pro-PSA,由 N

端 7 个氨基的前导肽和 237 个氨基酸构成^[10],其被人激肽酶家族及其他蛋白酶裂解后产生 3 种不同截断形式的 PSA 前体: [-5]、[-4]、[-2] Pro-PSA,其中 [-5] 和 [-4] Pro-PSA 不稳定,会被进一步裂解为有活性的 PSA^[10],而 [-2] Pro-PSA 不会被进一步裂解并稳定存在于人体内,其可以作为一种更加特异性的标志物用于 PCa 的诊断。目前研究中常将 [-2] Pro-PSA 与 fPSA 的比值 (%p2PSA),以及 %p2PSA 与 tPSA 平方根的乘积 (PHI) 作为 p2PSA 的衍生指标。Vukovic 等^[11] 研究发现,在 PSA 为 2~10 ng/ml 的水平时,通过统计对照人群与 PCa 人群的生物标志物后,PHI,%p2PSA 的 AUC 均高于 tPSA,分别为 (0.680,0.723,0.563),当维持 90% 的敏感度时,其特异度分别为 26.6%,34.4%,9.2%。而在统计 Gleason<7 和 Gleason≥7 人群后 PHI,%p2PSA 的 AUC 也高于 tPSA,分别为 (0.645,0.673,0.538),当维持 92% 的敏感度时,其特异度分别为 22.5%,20%,10%,这些结果说明 [-2] Pro PSA 的相关指标相比与 PSA 不仅在筛查过程中具有更高的诊断意义,且能减少不必要的组织活检,在 PCa 分型过程中也有其临床价值,辅助医师判断癌症进展进程。

3 前列腺癌抗原 3

前列腺癌抗原 3 (prostate cancer antigen 3, PCA3),是 PCa 细胞过度表达的一段基因^[12],该基因对 PCa 特异,在其他正常或癌症组织中低表达。该生物标志物来源于 PCa 细胞,因此可以通过尿液、精液、前列腺液甚至血液进行标本收集。目前临床上 PCA3 常用检测为直肠指诊后 PCA3 评分,即 PCA3 与 PSA mRNA 比值,PCA3 评分在临床上能够辅助 PSA 检测,提高诊断准确性,减少不必要的穿刺活检,其被美国食品药品监督管理局批准用于既往活检呈阴性且无非典型小腺泡增生的疑似患者,帮助临床医师在 25 阈值条件下判断是否再次进行活检^[13]。但是与大多数其他 PCa 检测指标一样,单独的 PCA3 评分仍然有其局限性,在 Gittelman 等^[14] 对 466 例患者重复活检的研究中,25 阈值的 PCA3 评分能够正确防止 48% 的疑似患者重复活检,但仍会导致 8 例高级别的癌症患者漏检。因此临床上还会采用包含 PCa 相关的联合诊断体系来提高效能,如血清中 PSA 蛋白含量和尿液中 PCA3、TMPRSS2:ERG 融合基因水平联合诊断的 MiPS,以及尿液中 ERG、PCA3、SPDEF 基因联合诊断的 ExoDx 评价体系等。

4 跨膜丝氨酸蛋白酶 2 基因:ETS 相关基因

2005 年, Tomlins 等^[15]通过荧光原位杂交法发现跨膜丝氨酸蛋白酶 2 (*transmembrane protease, serine 2, TMPRSS2*) 基因与 ETS 相关基因 (*ETS related gene, ERG*) 发生融合, 并且这种融合在 PCa 过程中频繁发生。有多篇文献报道 AR 与 *TMPRSS2:ERG* 融合的发生密切相关, 其通过核苷酸中 CAG 的重复多态促进了 *TMPRSS2* 与 *ERG* 的融合^[16,17]。*TMPRSS2:ERG* 指标对于 PCa 特异, 在正常和其他癌症细胞均不表达^[18], 但是 *TMPRSS2:ERG* 发生率还受到人种影响, 目前研究认为西方 PCa 患者中约 50% 表现出 *TMPRSS2:ERG* 融合, 但在亚洲人群中, 中国、日本和韩国则都表现出较低的发生率^[19], 孙颖浩课题组^[20]通过 meta 分析进一步发现 27% 的亚洲患者 *TMPRSS2:ERG* 融合呈阳性, 约为西方人群的一半, 而亚洲印度雅利安血统人种融合阳性率为 52%, 这更加证明 *TMPRSS2:ERG* 融合具有种族差异性。有研究发现, *TMPRSS2:ERG* 融合基因可以与 PCa 评分联合使用, 从而提高诊断效能, Leyten 等^[21]发现在欧洲前列腺筛查的随机研究中加入 *TMPRSS2:ERG* 和 *PCa* 评分体系能够提高癌症预测的准确性, *PCA3* < 25 和 *TMPRSS2:ERG* < 10 的联合阈值可以避免 35% 的错误活检。Tomlins 等^[22]又在此基础上加入了包含血清 PSA 指标的前列腺癌预防试验风险计算器 (prostate cancer prevention trial risk calculator, PCPTrc), 并将其命名为密歇根前列腺评分。MiPS 和 PCPTrc 在高水平 PCa 中的 AUC 分别为 0.779 和 0.707, 这说明 MiPS 在任何高水平 PCa 中都能表现出更高的预测准确性。

5 早期前列腺癌抗原

早期前列腺癌抗原 (early prostate cancer antigen, EPCA) 是一种与 PCa 密切相关的核基质蛋白, 决定着细胞的形状和结构, 在癌变过程中产生有别于正常前列腺细胞的一系列特征性差异。2005 年, Paul 等^[23]用 ELISA 法对 46 例 PCa 患者的血清 EPCA 进行了测定分析, 并发现其水平远高于正常人。当设定阈值为 1.7 后, 这种检测指标的灵敏度能够达到 92%。在血清中还存在另一种核基质蛋白称为 EPCA-2, 根据表位不同可将其分为 EPCA-2.22, EPCA-2.19, EPCA-2.2434。Wang 等^[24]对 632 例人员进行研究并比较了 PSA 和 EPCA-2 的诊断效能, 当选择 24.4 ng/ml 作为血清 EPCA-2 的阈值, 4 ng/ml 作为血清 PSA 的阈值时, 其灵敏度分别为

86.2% 和 81.9%, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 特异度为 58.3% 和 87.6%, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)^[24]。这说明 EPCA-2 相较于 PSA 能够更精确地从人群中筛选出 PCa 患者, 其作为一种 PCa 筛查用生物标志物具有一定的潜力。

6 非编码 RNA

非编码 RNAs (non-coding RNAs, ncRNAs) 是一类无法编码翻译蛋白质的 RNA, 根据长度可分为长 ncRNAs、小 ncRNAs。有些 ncRNAs 的表达会在 PCa 的发生发展过程中发生改变, 这些 ncRNAs 与 PCa 高度相关, 使得其特异性能够满足临床诊断需要。而相较于 mRNA, ncRNA 的含量更多, 使得其敏感性能够满足临床诊断的需求。

6.1 长链非编码 RNA

通常将大于 200 个核苷酸的非编码 RNA 定义为长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA)。有研究发现, *PCAT1* 作为一段 lncRNA, 在 PCa 组织中高度表达, 其通过与 cMYC 蛋白结合促进 PCa 细胞增殖^[25]。此外其通过抑制抑癌基因 *BCAR2* 的功能来阻碍 DNA 的修复^[26]。*PCAT1* 与 *PCA3* 同属于 PCa 相关的 lncRNA, 但是 *PCA3* 在几乎所有的原发 PCa 中高表达, 而在去势抵抗性前列腺癌 (castration resistant prostate cancer, CRPC) 和转移病灶中表达程度较低。*PCAT1* 则在预后评价方面比 *PCA3* 更具有临床价值^[27]。

SchLAP1 能够在 25% 的 PCa 中表达, 其表达更多见于 CRPC, 且与癌症复发、临床进展、转移和 PCa 特异性死亡的风险显著相关^[28]。Wang 等^[29]发现 lncRNA *SchLAP1* 在 PCa 患者中的水平明显要高于良性前列腺增生患者。将 *SchLAP1* 作为侵袭性和进展性 PCa 的标志物用于识别 CRPC 进展风险较高的 PCa 的患者具有独特的优势。

肺腺癌转移相关转录因子 MALAT-1 在 PCa 活检阳性尿液中的表达量显著高于活检阴性患者^[30]。但其并非对 PCa 特异, 其能够在乳腺癌、胰腺癌和结肠癌等多种癌症中高度表达^[31], Wang 等^[30]使用最近发展起来的尿液 MALAT1 评分模型可以防止约 1/3 的不必要活检, 并且不会遗漏任何高级别癌症。

6.2 小非编码 RNA

microRNA 是一类长度在 21~24 bp 的单链非编码 RNA, 由于其在发育和疾病过程具有基因调控功能而被广泛研究。*let-7* 会在 PCa 组织中表达下降^[32], 其不仅能作为预测 PCa 的生物标志物, 也能作为治疗 PCa 的重要基因靶点。*let-7* 家族中的

let-7c 在体内和体外都抑制了 PCa 的生长。过表达 *let-7c* 可抑制 PCa 细胞的锚定依赖生长和锚定无关生长,而使用慢病毒编码的 *let-7c* 在人 PCa 细胞异种移植中重新表达,可显著抑制肿瘤生长^[33]。

miR-25 低表达于人类 PCa 干细胞,但在癌干细胞分化为腔上皮细胞表型的过程中,miR-25 表达量稳步上升。进一步研究发现 miR-25 能够调整合素的表达,从而减少 PCa 细胞的迁移,并强烈影响 PCa 细胞的形态^[34],其作为生物标志物对于 PCa 的进展和分级具有一定的参考作用。

miR-21 在 PCa 的骨转移过程中起到一定的评估作用,有文献报道 miR-15 和 miR-16 的下调以及 miR-21 的上调能够共同促进 PCa 的骨转移^[35]。miR-21 能够作为 PCa 预测生物标志物,用于分子靶向制剂和骨转移治疗药物的疗效评估。

非编码 RNA 作为一种与 PCa 高度相关的生物标志物对于疾病的发展和预后密切相关,单独 RNA 指标的临床价值仍然有限。目前常通过多个 RNA 指标的联合检测来揭示 PCa 的预后,如 Oncotype Dx Genomic Prostate Score[®]、Prolaris[®]、Decipher[®] 等。

7 DNA 甲基化

DNA 甲基化是指甲基基团结合 CpG 二核苷酸的胞嘧啶第 5 位碳原子上的过程,其常常导致抑癌、修复、细胞周期调控等基因表达沉默,是促进 PCa 发生的重要因素之一。

启动子 *GSTP1* 是一种损伤修复基因,其在超过 90% 的 PCa 中均发生甲基化。Dumache 等^[36] 将 *GSTP1* 甲基化指标用于判断 PCa,其灵敏度和特异度分别达到了 97% 和 89%,*GSTP1* 的 AUC 则达到了 0.936。其作为 PCa 的检测指标具有很高的临床应用价值。

PCa 相关的肿瘤抑制基因 *APC* 甲基化有助于临床诊断和预后的判断,有研究报道,APC 的甲基化与 PCa 特异性死亡率的增加有关^[37],当 PCa 患者基因中 APC 发生甲基化,其死亡率会高于未甲基化患者。

RASSF1 同样属于肿瘤抑制基因,其甲基化会使细胞恶性转化。该基因的甲基化并非对 PCa 特异,在乳腺、肺、膀胱等器官组织的癌症中均能看到 *RASSF1* 的甲基化。Daniunaite 等^[38] 的研究中,*RASSF1* 甲基化指标对于 PCa 的特异度为 66.7%,但是 45% 的 PCa 尿液样本甲基化强度明显高于良性前列腺增生病例($P=0.018$)。

临床研究中常将 *GSTP1*、*APC*、*RASSF1* 等其他甲

基化 DNA 指标联用,这种评价体系称为 ConfirmMDx,其用于研究前列腺恶性肿瘤周围的病变表观遗传改变^[39](及晕轮效应)。这种方法适用于首次前列腺组织活检阴性病例。由于较高的阴性预测值,ConfirmMDx 可用于判断有无再次活检的必要。

8 总结

目前用于 PCa 的评估体系几乎涵盖了从预测到预后的所有阶段,但是这些评估方法都表现出了一定的局限性。具有相同组织学特征或生物标志物水平的患者,其临床表现、治疗结果也会表现出显著差异。临床上仍然需要一种更加可靠具体的生物标志物来区别不同的患者。而在前列腺的筛查过程中,找到一种或多种新的生物标志物,从而减少不必要的活检也是目前的研究热点之一。不同标志物之间的联合,从而互补各自之间的缺陷,提高 PCa 的鉴别能力也将是未来临床检验的主要发展方向。

【参考文献】

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7–30. DOI: 10. 3322/caac. 21332.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115–132. DOI: 10. 3322/caac. 21338.
- [3] Tay KJ, Moul JW, Armstrong AJ. Management of prostate cancer in the elderly[J]. Clin Geriatr Med, 2016, 32(1): 113–132. DOI: 10. 1016/j. cger. 2015. 08. 001.
- [4] Gadzinski AJ, Cooperberg MR. Prostate cancer markers[J]. Cancer Treat Res, 2018, 175: 55–86. DOI: 10. 1007/978-3-319-9333-9-3.
- [5] 杨斌,顾闻宇,郑军华,等. 前列腺癌诊断标志物的研究进展[J]. 现代泌尿外科杂志, 2016, 21(11): 883–886, 890. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-8291. 2016. 11. 018.
Yang B, Gu WY, Zheng JH, *et al.* Research progress of diagnostic markers of prostate cancer [J]. J Mod Urol, 2016, 21(11): 883–886, 890. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-8291. 2016. 11. 018.
- [6] Filella X, Foj L, Auge JM, *et al.* Clinical utility of %p2PSA and prostate health index in the detection of prostate cancer[J]. Clin Chem Lab Med, 2014, 52(9): 1347–1355. DOI: 10. 1515/ccbm-2014-0027.
- [7] Loeb S, Shin SS, Broyles DL, *et al.* Prostate Health Index improves multivariable risk prediction of aggressive prostate cancer[J]. BJU Int, 2017, 120(1): 61–68. DOI: 10. 1111/bju. 13676.
- [8] Bryant RJ, Sjöberg DD, Vickers AJ, *et al.* Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study[J]. J Natl Cancer Inst, 2015, 107(7): djv095. DOI: 10. 1093/jnci/djv095.
- [9] Tomlins SA, Day JR, Lonigro RJ, *et al.* Urine TMPRSS2:ERG Plus PCA3 for individualized prostate cancer risk assessment[J]. Eur Urol, 2016, 70(1): 45–53. DOI: 10. 1016/j. eururo. 2015. 04. 039.
- [10] Hori S, Blanchet JS, McLoughlin J. From prostate-specific antigen (PSA) to precursor PSA (proPSA) isoforms: a review of the emerging role of proPSAs in the detection and management of early prostate cancer[J]. BJU Int, 2013, 112(6): 717–728. DOI: 10.

- 1111/j. 1464-410X. 2012. 11329. x.
- [11] Vukovic I, Djordjevic D, Bojanic N, *et al.* Predictive value of [-2]proPSA (p2PSA) and its derivatives for the prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0ng/mL PSA range[J]. Int Braz J Urol, 2017, 43 (1): 48-56. DOI: 10. 1590/s1677-5538. ibju. 2016. 0256.
- [12] Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, *et al.* DD3; a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer[J]. Cancer Res, 1999, 59(23): 5975-5979.
- [13] Crawford ED, Rove KO, Trabulsi EJ, *et al.* Diagnostic performance of PCA3 to detect prostate cancer in men with increased prostate specific antigen: a prospective study of 1 962 cases[J]. J Urol, 2012, 188 (5): 1726-1731. DOI: 10. 1016/j. juro. 2012. 07. 023
- [14] Gittelman MC, Hertzman B, Bailen J, *et al.* PCA3 molecular urine test as a predictor of repeat prostate biopsy outcome in men with previous negative biopsies: a prospective multicenter clinical study[J]. J Urol, 2013, 190(1): 64-69. DOI: 10. 1016/j. juro. 2013. 02. 018.
- [15] Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, *et al.* Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer[J]. Science, 2005, 310(5748): 644-648. DOI: 10. 1126/science. 1117679.
- [16] Yoo S, Pettersson A, Jordahl KM, *et al.* Androgen receptor CAG repeat polymorphism and risk of TMPRSS2;ERG-positive prostate cancer[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014, 23 (10): 2027-2031. DOI: 10. 1158/1055-9965. EPI-14-0020.
- [17] Rosenbaum J, Drew S, Huang W. Significantly higher expression levels of androgen receptor are associated with erythroblastosis virus E26 oncogene related gene positive prostate cancer[J]. Am J Clin Exp Urol, 2014, 2(3): 249-257.
- [18] 丘佳明, 宛传丹. 前列腺癌中 TMPRSS2-ERG 融合基因作用机制的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(11): 2479-2484. DOI: 10. 3978/j. issn. 2095-6959. 2017. 11. 032.
Qiu JM, Wan CD. Research progress on the mechanism of TMPRSS2-ERG fusion gene in prostate cancer[J]. J Clin Pathol Res, 2017, 37 (11): 2479-2484. DOI: 10. 3978/j. issn. 2095-6959. 2017. 11. 032.
- [19] Jiang H, Mao X, Huang X, *et al.* TMPRSS2;ERG fusion gene occurs less frequently in Chinese patients with prostate cancer[J]. Tumour Biol, 2016, 37(9): 12397-12402. DOI: 10. 1007/s13277-016-5116-9.
- [20] Kong DP, Chen R, Zhang CL, *et al.* Prevalence and clinical application of TMPRSS2-ERG fusion in Asian prostate cancer patients: a large-sample study in Chinese people and a systematic review[J]. Asian J Androl, 2020, 22 (2): 200-207. DOI: 10. 4103/aja. aja_45_19.
- [21] Leyten GH, Hessels D, Jannink SA, *et al.* Prospective multicentre evaluation of PCA3 and TMPRSS2-ERG gene fusions as diagnostic and prognostic urinary biomarkers for prostate cancer[J]. Eur Urol, 2014, 65(3): 534-542. DOI: 10. 1016/j. eururo. 2012. 11. 014.
- [22] Tomlins SA, Day JR, Lonigro RJ, *et al.* Urine TMPRSS2;ERG plus PCA3 for individualized prostate cancer risk assessment[J]. Eur Urol, 2016, 70 (1): 45-53. DOI: 10. 1016/j. eururo. 2015. 04. 039.
- [23] Paul B, Dhir R, Landsittel D, *et al.* Detection of prostate cancer with a blood-based assay for early prostate cancer antigen[J]. Cancer Res, 2005, 65 (10): 4097-4100. DOI: 10. 1158/0008-5472. CAN-04-4532.
- [24] Wang L, Ma L, Wang X, *et al.* Association of serum EPCA-2 level with prostate cancer in Chinese Han population[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(8): 9397-9403.
- [25] Knoepfler PS. Why MYC? An unexpected ingredient in the stem cell cocktail[J]. Cell Stem Cell, 2008, 2(1): 18-21. DOI: 10. 1016/j. stem. 2007. 12. 004.
- [26] Prensner JR, Chen W, Iyer MK, *et al.* PCAT-1, a long noncoding RNA, regulates BRCA2 and controls homologous recombination in cancer[J]. Cancer Res, 2014, 74(6): 1651-1660. DOI: 10. 1158/0008-5472. CAN-13-3159.
- [27] Bijnsdorp IV, van Royen ME, Verhaegh GW, *et al.* The non-coding transcriptome of prostate cancer: implications for clinical practice[J]. Mol Diagn Ther, 2017, 21 (4): 385-400. DOI: 10. 1007/s40291-017-0271-2.
- [28] Prensner JR, Iyer MK, Sahu A, *et al.* The long noncoding RNA SCHLAP1 promotes aggressive prostate cancer and antagonizes the SWI/SNF complex[J]. Nat Genet, 2013, 45 (11): 1392-1398. DOI: 10. 1038/ng. 2771.
- [29] Wang YH, Ji J, Wang BC, *et al.* Tumor-derived exosomal long noncoding RNAs as promising diagnostic biomarkers for prostate cancer[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 46 (2): 532-545. DOI: 10. 1159/000488620.
- [30] Wang F, Ren S, Chen R, *et al.* Development and prospective multicenter evaluation of the long noncoding RNA MALAT-1 as a diagnostic urinary biomarker for prostate cancer[J]. Oncotarget, 2014, 5(22): 11091-11102. DOI: 10. 18632/oncotarget. 2691.
- [31] Konishi H, Ichikawa D, Yamamoto Y, *et al.* Plasma level of metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 is associated with liver damage and predicts development of hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Sci, 2016, 107(2): 149-154. DOI: 10. 1111/cas. 12854.
- [32] Wagner S, Ngezhahoy A, Murua EH, *et al.* Role of miRNA let-7 and its major targets in prostate cancer[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014; 376326. DOI: 10. 1155/2014/376326.
- [33] Nadiminty N, Tummala R, Lou W, *et al.* MicroRNA let-7c is downregulated in prostate cancer and suppresses prostate cancer growth[J]. PLoS One, 2012, 7 (3): e32832. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0032832.
- [34] Zoni E, van der Horst G, van de Merbel AF, *et al.* miR-25 modulates invasiveness and dissemination of human prostate cancer cells via regulation of α v- and α 6-integrin expression[J]. Cancer Res, 2015, 75 (11): 2326-2336. DOI: 10. 1158/0008-5472. CAN-14-2155.
- [35] Bonci D, Coppola V, Patrizii M, *et al.* A microRNA code for prostate cancer metastasis[J]. Oncogene, 2016, 35(9): 1180-1192. DOI: 10. 1038/onc. 2015. 176.
- [36] Dumache R, Sorina P, Minciu R, *et al.* Molecular detection of prostate cancer by methylation-specific polymerase Chain reaction from urine specimens[J]. J Med Biochem, 2013, 32 (3): 233-237. DOI: 10. 2478/jomb-2013-0012.
- [37] Richiardi L, Fiano V, Vizzini L, *et al.* Promoter methylation in APC, RUNX3, and GSTP1 and mortality in prostate cancer patients[J]. J Clin Oncol, 2009, 27 (19): 3161-3168. DOI: 10. 1200/JCO. 2008. 18. 2485.
- [38] Daniunaite K, Jarmalaite S, Kalinauskaite N, *et al.* Prognostic value of RASSF1 promoter methylation in prostate cancer[J]. J Urol, 2014, 192 (6): 1849-1855. DOI: 10. 1016/j. juro. 2014. 06. 075.
- [39] Wojno KJ, Costa FJ, Cornell RJ, *et al.* Reduced rate of repeated prostate biopsies observed in confirmMDx clinical utility field study[J]. Am Health Drug Benefits, 2014, 7(3): 129-134.