

• 综述 •

长链非编码 RNA 在前列腺癌早期诊断中的意义*

唐勇泉¹ 张若晨¹ 梁嘉宇¹ 王玉杰¹ 卢一平^{1△}

[摘要] 前列腺癌(PCa)在我国中老年男性人群中的发病率和死亡率都有升高的趋势。目前诊断前列腺癌的无创性检查有血清 PSA、直肠前列腺指检、超声及 MRI 等,这些方法对前列腺癌早期诊断的效能都不高。长链非编码 RNA(lncRNA)是基因转录产生的>200 bpd 的非氨基酸编码 mRNA 群体,被认为部分参与基因表达调控。有的 lncRNA 是前列腺癌细胞特异或相对特异的表达产物,被认为是潜在的诊断早期前列腺癌理想的生物标志。本文介绍了目前 lncRNA 在诊断前列腺癌方面的最新研究进展。

[关键词] 长链非编码 RNA;前列腺癌;前列腺癌相关基因 3

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2017.09.017

[中图分类号] R737.25 [文献标识码] A

Significance of long non-coding RNA in early detection of prostate cancer

TANG Yongquan ZHANG Ruochen LIANG Jiayu WANG Yujie LU Yiping

(Department of Urology/Urological Institute, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, China)

Corresponding author: LU Yiping, E-mail: yipinglu@163.com

Abstract Recently the morbidity and mortality of prostate cancer tended to rise in China. At present some non-invasive examinations including serum PSA, digital rectal examination, ultrasonography and MRI are used for the screening of prostate cancer, but the diagnostic performance was proved to be unideal. Long non-coding RNAs (lncRNAs), >200 bpd, are a series of non-protein-coding transcripts, and they are associated with the regulation of gene expression. Some lncRNAs are specific or relatively specific to prostate cancer, and they are regarded as ideal biomarkers to diagnose prostate cancer. This paper provided an introduction of the most recent reports about lncRNAs.

Key words long non-coding RNA; prostate cancer; prostate cancer associated 3

前列腺癌(prostate carcinoma, PCa)是最常见的男性泌尿生殖系统恶性肿瘤之一。中国医学科学院肿瘤医院分析我国 1998~2008 十年间的 PCa 数据显示,在各年龄段男性中 PCa 的发病率和死亡率呈上升趋势。至 2008 年,中国男性 PCa 的发病率约为 11.00/10 万^[1],死亡率约为 4.07/10 万,在 70 岁以上的中国男性中,PCa 的死亡率占泌尿系统肿瘤的第 1 位^[2]。因此,早期诊断 PCa 对根治肿瘤或减缓肿瘤进展均具有重要意义^[3,4]。目前,PCa 早期筛查的手段主要是血清 PSA 检测和直肠前列腺指检,进一步可行经直肠超声(transrectal ultrasonography, TRUS)引导的前列腺穿刺活检。PSA 是前列腺的特异性标志物,但非 PCa 的特异性标志物。在直肠指检无异常的情况下,在血清 PSA≤4 ng/ml 的男性中有 15%的人穿刺活检显示有 PCa;在血清 PSA 为 4~10 ng/ml

的男性中,穿刺发现仅 35%~40%的人有 PCa^[5]。因此,以血清 PSA 检测和直肠指检来筛查 PCa 的诊断效能不高,亟需寻找诊断 PCa 更为特异和敏感性更高的生物标志物。

长链非编码 RNA(long noncoding RNA, lncRNA)指碱基数>200 bp 的 mRNA 片段。lncRNA 不编码氨基酸,部分 lncRNA 被发现参与肿瘤发生、发展及转移过程中的基因表达和表观遗传调控等^[6]。生物 DNA 转录合成的 RNA 中只有少部分被翻译成蛋白质,转录活跃的 PCa 细胞亦会产生大量的 lncRNA,其中一些可能具有 PCa 的高度特异性,可能作为潜在的早期诊断 PCa 理想的生物标志物。在 PubMed 数据库中以 long noncoding RNA/prostate cancer/diagnosis 为关键词匹配检索,纳入 1997 年~2016 年 10 月所有的原始研究及高质量的系统评价,包括临床试验和基础实验。本文综合 PCa 与各种 lncRNA 相关性的研究,着重分析各种 lncRNA 作为生物标志物在 PCa 筛查或诊断中的临床意义。

* 基金项目:四川省科学技术厅项目基金(编号 2014JY0183)

¹ 四川大学华西医院泌尿外科/泌尿外科研究所(成都, 610041)

[△] 审校者

通信作者:卢一平, E-mail: yipinglu@163.com

1 lncRNA 诊断 PCa 的单独应用(表 1)

1.1 DD3/PCA3 (differential display code 3/prostate cancer associated 3)

前列腺癌相关基因 3(DD3/PCA3)又名 DD3、PCAT3(prostate cancer associated transcript 3)、非编码 RNA19(NCRNA00019),其染色体定位 9q21.2。Bussemakers 等^[7]通过 PCR 扩增提取 PCa 组织多种特殊 mRNA,通过逆转录得到相应的 DNA,并在其中分离出具有 PCa 高度特异表达

的 DD3 基因。他们在 56 份 PCa 病理组织的 53 份中发现 DD3 较临近非癌组织呈 10~100 倍的高表达,而在 18 份其他人体组织,包括正常前列腺、增生前列腺、脑、膀胱、睾丸及相关肿瘤等中却没有发现 DD3 表达。他们通过基因分析技术推测 DD3 基因可能无编码功能,非编码 mRNA 为该基因的终产物,或仅仅编码小分子多肽。转录分析得出 DD3 基因转录产物为 0.6~4 kb 的 lncRNA,这些 lncRNA 可能作为早期诊断 PCa 的生物标志物。

表 1 lncRNAs 的功能及单独应用诊断 PCa 的研究现状

基因名	染色体定位	功能	组织特异	检验样本	表达差异	检验敏感性	检验特异性	AUC-ROC	文献
PCA3	9q21.2	抑制增殖	是	组织	显著	—	—	98.0%	[8]
				血浆	显著	31.6%	94.3%	63.0%	[11]
				尿液	显著	85.0%	96.0%	73.8%	[13]
PlncRNA-1	21q22.12	增殖	是	组织	显著	—	—	—	[16]
MALAT-1	11q13.1	增殖	否	组织	显著	—	—	—	[19]
		转移		尿液	显著	—	—	—	[20]
PCAT18	18q11.2	增殖	是	组织	显著	—	—	—	[17]
		浸润		血浆	不显著	—	—	—	[17]
lnc-MX1-1		增殖	—	组织	显著	—	—	—	[23]
		浸润							
AK024556		增殖	是	组织	显著	—	—	—	[21]
		浸润		尿液	显著	—	—	—	[21]
EPCAT2F176/ EPCAT2R709		转移	—	组织	显著	—	—	—	[22]
LINC01138/ SUZ12P1/SNHG1		增殖	是	组织	显著	—	—	—	[24]
FR0348383		—	是	尿液	显著	—	—	81.5%	[25]
TMPRSS2-ERG		增殖	是	尿液	显著	23.0%	94.0%	59.0%	[15]

“—”:尚缺乏确切数据。

1.1.1 病理组织 PCA3 表达检测 de Kok 等^[8]运用 PCR 逆转录技术,在前列腺切取组织中比较 PCa 组织(n=31)与非恶性前列腺组织(正常前列腺 11 例,BPH 5 例)的 PCA3 表达水平。结果显示,PCa 组织中 PCA3 表达水平显著高于非恶性前列腺组织(中位拷贝数之比 5 849/147, $P<0.01$),诊断效能(AUC-ROC)高达 98%(CI 96%~100%),Hessels 等^[9]研究 51 例标本的结果与 de Kok 等^[8]的研究相符。Klecka 等^[10]对前列腺穿刺活检组织中 PCa 74 例、前列腺上皮内瘤变(PIN)12 例和 BPH 100 例中 PCA3 的表达进行了比较研究,结果均有显著差异($P<0.05$)。

1.1.2 外周血 PCA3 表达检测 Neves 等^[11]检测 PCa 57 例、BPH 12 例及健康人群 110 例外周血中 PCA3 的表达差异,探讨外周血 PCA3 lncRNA 诊断 PCa 的意义。结果显示差异有统计学意义($P<0.05$),敏感性 31.6%(18/57),特异性 94.3%(115/122),检验效能(AU)63%(CI 54%~72%)。

1.1.3 尿液 PCA3 表达检测 一般采集经直肠前

列腺指检后的尿液,并检测尿液中 PSA mRNA 的浓度来判断标本是否有足够的前列腺细胞/肿瘤细胞供检测。因此,一般以 PCA3/PSA mRNA $\times 1000$ (PCA3 评分)作为试验指标。Hessels 等^[9]前瞻性纳入 108 例 PSA >3 ng/ml 的中老年男性,前列腺穿刺结果显示 24 例 PCa,84 例 BPH 或正常前列腺。PCA3 检测的敏感性 67%,特异性 83%,检验效能(AUC-ROC)72%(95% CI 58%~85%)。而 Tinzl 等^[12]的研究结果显示,以 0.5 (uPM3™,与 PCA3 评分不同)为节点的检测敏感性 82%,特异性 76%,检验效能(AUC-ROC)87%(CI 81%~92%)。2010 年西班牙学者的荟萃分析纳入 2000~2009 年期间的 14 篇中高质量的诊断性研究,总样本量约 3 400 例,同时分析了诊断节点和研究异质性的影响。结果显示,总体敏感性 63%(CI 60%~66%),特异性 75%(CI 73%~76%),最佳检验效能(AUS)73.8%,PCA3 评分最佳节点可能在 25~35 之间^[13]。与 Chevli 等^[14]的回顾性分析 1 928 例结果相符,以 PCA3 评分 35

为节点,敏感性 57%,特异性 69%。Leyten 等^[15]的多中心前瞻性研究 443 例,对比了以 PCA3 评分 25 和 35 为节点的 PCa 诊断效能,敏感性分别是 81%和 68%,特异性分别是 52%和 60%。诊断效能分别是 67%和 64%,但差异无统计学意义。

1.2 PlncRNA-1

前列腺长链非编码 RNA1(PlncRNA-1)又称 CBR3 反义 RNA 1(CBR3 antisense RNA 1, CBR3-AS1),染色体定位 21q22.12。Cui 等^[16]运用 RT-PCR 基因筛选技术证实,PlncRNA-1 在 PCa 组织中的表达相对于同等样本量的正常前列腺组织 16 例或 BPH 14 例显著升高,同时沉默 PlncRNA-1 可显著减少 PCa 细胞的增殖并诱导肿瘤细胞凋亡。

1.3 PCAT18

PCa 相关转录体 18,染色体定位 18q11.2。Crea 等^[17]运用 qPCR 技术证实,PCAT18 在 PCa 11 例中较 BPH 5 例显著高表达(8.8~11.1 倍, $P<0.01$),且这种高表达基本不受 Gleason 评分的影响。相对于正常前列腺组织,PCAT18 在 PCa 中同样具有更高的表达($P<0.01$)。他们同时检测了脑、心脏、肝脏、骨髓等及相应肿瘤组织中 PCAT18 的表达,结果均显示 PCAT18 在前列腺组织或 PCa 中的优势表达。他们随后分析了各组血浆中 PCAT18 lncRNA 的表达,结果同样显示 PCa 伴发转移组比正常前列腺组或局部肿瘤组均显著增高(每组 25 例, $P<0.01$),但局部肿瘤组与正常前列腺组没有显著差异。

1.4 MALAT-1(metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1)

肺腺癌转移相关转录物 1,染色体定位 11q13.1。Ji 等^[18]发现,MALAT-1 高表达与非小细胞肺癌的转移显著相关。Lin 等^[19]定量分析发现,MALAT-1 在肝癌、乳腺癌、胰腺癌、结肠癌及 PCa 中均有较高表达。Wang 等^[20]回顾性研究 218 例尿液中 MALAT-1 诊断 PCa 的意义。与 PCA3 类似,MALAT-1 评分也以尿液 PSA mRNA 作参考,计作 MALAT-1 mRNA/PSA mRNA $\times 1000$ 。结果显示在 MALAT-1 评分低(0~0.25 百分位)、中(0.25~0.50 百分位)、高(0.50~0.75 百分位)和极高(0.75~1.00 百分位)组中 PCa 的穿刺检出率分别为 24.1%、27.3%、42.6% 和 61.8%;在血清 PSA 4~10 ng/ml 亚组中,高 MALAT-1 评分同样表现出较高的 PCa 检出率。随后的前瞻性研究 216 例也验证了这一结果。

1.5 AK024556 等

Lee 等^[21]在 PCa 细胞系中捕获的 30 种 lncRNA 中筛选出 6 种 lncRNA: AK024556 (SPRY4-IT1)、XLOC_007697、LOC100287482、XLOC_

005327、XLOC_008559 和 XLOC_009911。相对于正常前列腺组织,上述 6 种 lncRNA 在 PCa (Gleason 评分 >6) 中的表达水平均明显增高,尤以 AK024556 最为显著;且相对于正常前列腺组,AK024556 lncRNA 在 PCa 组尿液中的拷贝数亦显著升高,而 BPH 与正常前列腺组之间没有显著差异。小样本诊断试验显示,AK024556 在 PCa 中的高表达具有很高的特异性。

1.6 其他

Böttcher 等^[22]在 PCa 病理组织中捕获的 334 种 lncRNA 中筛选出的 EPCAT2F176 和 EPCAT2R709,两者在 PCa 中具有很高的特异性,在 PIN 中也可检测到,且其表达水平与 PCa 病理分级有关。Jiang 等^[23]发现,相对于正常前列腺组织 10 例 lnc-MX1-1 在 PCa 10 例中显著高表达($P<0.01$),且 lnc-MX1-1 的表达与血 PSA 水平和 Gleason 评分呈正相关(10 例, $P<0.01$)。Wang 等^[24]利用基因芯片和基因库筛选出 10 种雄激素依赖表达的 lncRNAs,其中 LINC01138、SUZ12P1 和 SNHG1 被证明与 PCa 的 Gleason 评分和肿瘤分期有关,前两者可促进细胞增殖和抑制细胞凋亡。Zhang 等^[25]发现尿 FR0348383 优于 PSA 的诊断效能(81.5%),在血 PSA 4~10 ng/L 的人群中,可避免 52%的不必要穿刺。

2 lncRNA 与其他 PCa 诊断指标的联合应用

2.1 PCA3 与 TMPRSS2-ERG (v-ets erythroblastosis virus E26 oncogene homolog)

前列腺上皮细胞 TMPRSS2-ERG 基因融合被认为与肿瘤发生有关,在 PCa 组织中的表达具有较高的特异性^[26]。Hessels 等^[27]的研究显示,单独检测尿液中 TMPRSS2-ERG 和 PCA3 表达产物诊断 PCa 的敏感性分别为 37%和 62%,特异性分别是 93%和 53%。而联合检测尿液 PCA3 和 TMPRSS2-ERG (检验阳性表示为 PCA3 阳性或 TMPRSS2-ERG 阳性)诊断 PCa 敏感性为 74%,特异性为 50%。Robert 等^[28]的小样本量研究也得出联合尿液 PCA3 与 TMPRSS2-ERG 可能增加诊断试验的敏感性。Leyten 等^[15]的研究以尿液 TMPRSS2-ERG ≥ 10 个拷贝作为阳性值,诊断 PCa 的敏感性为 23%,特异度达 94%。当联合检测尿液 PCA3 (≥ 25) 和 TMPRSS2-ERG 时,敏感性为 76%,特异性 60%。

2.2 PCA3 与其他指标

lncRNA 与其他指标联合应用诊断 PCa 也有相关研究,Mearini 等^[29]报道了联合检测尿液 PCA3 lncRNA 与 PSA mRNA 诊断 PCa 的敏感性 80.2%,特异性 100%,诊断效能优于单独应用 PSA 或 PCA3。Nygård 等^[30]的研究得出 PCA3 联合超声对于 PCa 的检出率高达 97%。Perdonà

等^[31] 160例的前瞻性研究结果显示,前列腺健康指数(phi)与尿液 PCA3 对于 PCa 的诊断效能差异无统计学意义(AUC=0.71 vs. 0.66),而联合 phi 和尿液 PCA3 可显著提高 PCa 的诊断效能(AUC=0.77)。

3 总结与展望

PCa 的发病率在我国有逐年升高的趋势,严重影响老年男性的生存和生活质量。早期诊断 PCa,或是在局部晚期或发生淋巴、血液转移前诊断 PCa,对于获得更好的治疗预后具有重要意义。早期 PCa 往往没有特异的症状和体征,目前筛查诊断 PCa 的方法主要是直肠指检、血清 PSA 和经直肠超声引导前列腺穿刺。直肠指检与血 PSA 联合筛查 PCa 敏感度和特异度均不是特别理想,以致 PCa 的漏诊或过度医疗很常见。因此,亟需寻找具有更高诊断效能的生物标志物。PCa 相对于机体其他组织细胞或肿瘤细胞具有独特的细胞生物学性质,因此理应拥有特异性表达的基因,即仅限于 PCa 细胞,且所有 PCa 细胞都会表达的某种基因,其转录产物 mRNA 有可能成为理想的诊断 PCa 的生物标志物。mRNA 中的长链非编码 RNA 可能参与细胞表达调控,被视为潜在的诊断 PCa 的理想生物标志物。

荷兰 Nijmegen 大学医院的研究团队最先报道了 DD3/PCA3 基因在 PCa 中高度特异性的表达,其转录产物 lncRNA 在肿瘤组织、血浆和尿液中都能检测到^[7]。研究 lncRNA 在肿瘤组织中特异性表达的意义在于提高穿刺组织病理检查的准确度,研究 lncRNA 在血液和尿液中的表达则有利于获得无创性诊断方法。目前,大多数关于 lncRNA 在 PCa 诊断中的应用研究都是关于 PCA3 的。Bussemakers、Jacques 和 Hessels 等的研究都显示,PCa 组织中 PCA3 lncRNA 对于 PCa 超高的诊断效能(约 98%),但研究样本量都较小^[7~9]。尽管 Klecka 等^[10] 总样本量为 186 例的研究并没有获得如此高的诊断效能,但后续大量的研究仍然支持 Bussemakers 等^[7] 的研究结果。

目前认为,检测组织中 PCA3 lncRNA 的表达可能提高穿刺活检的准确度,特别是可能减少假阳性率,但是目前还缺乏大样本量的研究,也没找到有关检测组织 PCA3 lncRNA 提高 TRUS 穿刺活检准确度的直接报道。组织 lncRNA 的检测建立在侵入性穿刺活检的基础上,因此,不能作为筛查手段。

即便是还未发生转移,PCa 细胞的 lncRNA 作为代谢产物可能随组织液释放入血,在其降解之前就有可能检测到。Neves 等^[11] 对 179 份标本的研究显示,外周血 PCA3 lncRNA 检测诊断 PCa 的敏感性较低(31.6%),但特异性高达 94.3%。因此,检测外周血 PCA3 lncRNA 不宜作为筛查试验,但可作为确诊试验。但目前相关的研究报道很少,缺

少大样本的多中心研究。

尿液获取方便、无痛,因而被视为理想的检测样本。尿液中的 lncRNA 更有可能来源于排入尿道中的前列腺液,因此,在采集尿样之前先行前列腺按摩有利于得到含量更丰富的样本。鉴于尿液对前列腺液有不确定比例的稀释,如果直接检测尿液中 lncRNA 浓度往往不准确,因此,使用在前列腺液中浓度可能相对稳定的 PSA mRNA 进行矫正,从而得到 PCA3 评分(PCA3/PSA mRNA $\times 1\,000$)。Ruiz-Aragón 等^[13] 的荟萃分析得到了比较可靠的结果,PCA3 评分的诊断敏感性为 85%,特异性为 96%,检验效能(AUS)达 73.8%,PCA3 评分最佳节点可能在 25~35 之间。这个结果与 Chevli 等的大样本量回顾分析及 Leyten 等的多中心前瞻性研究结果基本相符,后者还得出 PCA3 评分以 25 为节点的诊断效能可能优于 35^[14,15]。尿液 PCA3 lncRNA 检测诊断 PCa 有较好的准确性,可以作为 PCa 的筛查方案之一。如果能够证实尿液中 PSA mRNA 的浓度与血清 PSA 浓度具有相关性,血清 PSA 浓度也应该纳入以修正 PCA3 评分,但是至今为止还未找到前列腺液 PSA mRNA 浓度与血清 PSA 浓度相关性的研究,而目前关于 PCA3 评分诊断 PCa 的研究一般都将纳入条件设定为血 PSA 4~10 ng/ml。

对其他类型 lncRNA 的研究相对较少。Cui 等^[16] 对 PlncRNA-1 的研究显示,其在 PCa 组织中较正常前列腺、BPH 显著高表达,因此 PlncRNA-1 可能是一种潜在的 PCa 诊断指标,但是还需要更多大样本量的研究来验证。Crea 等^[17] 的小样本量研究证实,PCAT18 lncRNA 具有前列腺特异性,相对于正常前列腺、BPH,PCAT18 lncRNA 在 PCa 中显著高表达。外周血 PCAT18 lncRNA 的研究结果显示,PCa 伴发转移的患者显著高表达。因此,PCAT18 lncRNA 亦可能是潜在的诊断 PCa 的生物标记物,外周血 PCAT18 lncRNA 检测可能作为诊断肿瘤转移的辅助方法,但上述结果都需要更多大样本重复试验来验证。MALAT-1 是 PCa 非特异表达的基因,Wang 等^[20] 研究测定尿液 MALAT-1 lncRNA 诊断 PCa。结果显示,MALAT-1 评分越高越有可能检出 PCa,但敏感性和特异性均不高。因此,尚无足够证据支持尿液 MALAT-1 lncRNA 可作为理想的 PCa 诊断标志物。

其他 lncRNA,如 lnc-MX1-1、AK024556、EPCAT2F176/EPCAT2R709、FR0348383、LINC01138/SUZ12P1/SNHG1 等都被发现在 PCa 中相对高表达,其中 AK024556 在前列腺中特异表达,且在 PCa 人群的尿液中拷贝数显著升高。FR0348383 的诊断效能(81.5%)甚至优于 PSA^[21~25]。上述 lncRNA 都可能作为诊断 PCa 的生物标志物,但还

需要进一步深入研究。

目前除了病理检查之外还没有发现诊断 PCa 准确率非常高的单一指标,包括 PSA、lnRNAs、DRE、MRI、超声等,但是很显然病理检查不能作为筛查方式。因此多指标的联合可能是一个切实可行的方向。其中对尿液 PCA3 与 TMPRSS2-ERG 联合的研究较多。尿液 TMPRSS2-ERG 对诊断 PCa 高度特异性(约 93%),但敏感性很低,不适合单独作为 PCa 的筛查手段。而联合检测 PCA3 和 TMPRSS2-ERG 与单独检测 PCA3 相比,诊断 PCa 的敏感性显著提高,而特异性降低不明显^[15,27]。因此相对于 PCA3,联合 PCA3 和 TMPRSS2-ERG 是更好的 PCa 筛查手段。当联合 PSA、phi、DRE、年龄等 PCa 相关因素及超声、MRI 等影像学手段时,有望进一步提高 PCa 的诊断效能^[15,29~32]。本文的文献检索结果显示,除了多指标联合的研究外,近几年的研究热点主要集中于新的 PCa 标记物的探索。lnRNAs 是一个庞大的家族,很可能存在诊断 PCa 特异性和敏感性都很高的生物标志物,需要更多后续的研究。

[参考文献]

- 1 韩苏军,张思维,陈万青,等.中国前列腺癌发病现状和流行趋势分析[J].临床肿瘤学杂志,2013,18(4):330—334.
- 2 韩苏军,张思维,陈万青,等.中国前列腺癌死亡现状及流行趋势分析[J].中华泌尿外科杂志,2012,33(11):836—839.
- 3 van der Cruysen-Koeter I W, Roobol M J, Wildhagen M F, et al. Tumor characteristics and prognostic factors in two subsequent screening rounds with four-year interval within prostate cancer screening trial, ERSPC Rotterdam[J]. Urology, 2006, 68(3): 615—620.
- 4 Aus G, Bergdahl S, Lodding P, et al. Prostate cancer screening decreases the absolute risk of being diagnosed with advanced prostate cancer—results from a prospective, population-based randomized controlled trial[J]. Eur Urol, 2007, 51(3): 659—664.
- 5 Carroll P R, Parsons J K, Andriole G, et al. Prostate Cancer Early Detection, Version 2. 2015 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2015, 13(12): 1534—1561.
- 6 Deniz E, Erman B. Long noncoding RNA (lincRNA), a new paradigm in gene expression control[J]. Funct Integr Genomics, 2017, 17(2—3): 135—143.
- 7 Bussemakers M J, van Bokhoven A, Verhaegh G W, et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer [J]. Cancer Res, 1999, 59(23): 5975—5979.
- 8 de Kok J B, Verhaegh G W, Roelofs R W, et al. DD3 (PCA3), a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors[J]. Cancer Res, 2002, 62(9): 2695—2698.
- 9 Hessels D, Klein Gunnewiek J M, van Oort I, et al. DD3 (PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer[J]. Eur Urol, 2003, 44(1): 8—15.
- 10 Klecka J, Holubec L, Pesta M, et al. Differential Display Code 3 (DD3/PCA3) in Prostate Cancer Diagnosis[J]. Anticancer Res, 2010, 30(2): 665—670.
- 11 Neves A F, Dias-Oliveira J D, Araújo T G, et al. Prostate cancer antigen 3 (PCA3) RNA detection in blood and tissue samples for prostate cancer diagnosis [J]. Clin Chem Lab Med, 2013, 51(4): 881—887.
- 12 Tinzl M, Marberger M, Horvath S, et al. DD3PCA3 RNA analysis in urine—a new perspective for detecting prostate cancer[J]. Eur Urol, 2004, 46(2): 182—186; discussion 187.
- 13 Ruiz-Aragón J, Márquez-Peláez S. Assessment of the PCA3 test for prostate cancer diagnosis: A systematic review and meta-analysis[J]. Actas Urol Esp, 2010, 34(4): 346—355.
- 14 Chevli K K, Duff M, Walter P, et al. Urinary PCA3 as a predictor of prostate cancer in a cohort of 3,073 men undergoing initial prostate biopsy[J]. J Urol, 2014, 191(6): 1743—1748.
- 15 Leyten G, Hessels D, Jannink S A, 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.
- 16 Cui Z, Ren S, Lu J, et al. The prostate cancer-up-regulated long noncoding RNA PlncRNA-1 modulates apoptosis and proliferation through reciprocal regulation of androgen receptor[J]. Urol Oncol, 2013, 31(7): 1117—1123.
- 17 Crea F, Watahiki A, Quagliata L, et al. Identification of a long non-coding RNA as a novel biomarker and potential therapeutic target for metastatic prostate cancer [J]. Oncotarget, 2014, 5(3): 764—774.
- 18 Ji P, Diederichs S, Wang W, et al. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer [J]. Oncogene, 2003, 22(39): 8031—8041.
- 19 Lin R, Maeda S, Liu C, et al. A large noncoding RNA is a marker for murine hepatocellular carcinomas and a spectrum of human carcinomas[J]. Oncogene, 2007, 26(6): 851—858.
- 20 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.
- 21 Lee B, Mazar J, Aftab M N, et al. Long noncoding RNAs as putative biomarkers for prostate cancer detection[J]. J Mol Diagn, 2014, 16(6): 615—626.
- 22 Böttcher R, Hoogland A M, Dits N, et al. Novel long non-coding RNAs are specific diagnostic and prognostic markers for prostate cancer[J]. Oncotarget, 2015, 6(6): 4036—4050.

- Prostate Cancer Cells and Regulate TP53, Bax and Bcl-2 Transcript Expression[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2017, 18(2): 339—345.
- 13 Chan J M, Darke A K, Penney K L, et al. Selenium or Vitamin E-Related Gene Variants, Interaction with Supplementation, and Risk of High-Grade Prostate Cancer in SELECT [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016, 25(7): 1050—1058.
 - 14 Kenfield S A, Van Blarigan E L, DuPre N, et al. Selenium supplementation and prostate cancer mortality[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 107(1): 360.
 - 15 Murtola T J, Virkku A, Talala K, et al. Outcomes of Prostate Cancer Screening by 5 α -Reductase Inhibitor Use[J]. *J Urol*, 2017, pii: S0022—5347(17)30290—30292.
 - 16 Wadosky K M, Koochekpour S. Therapeutic Rationales, Progresses, Failures, and Future Directions for Advanced Prostate Cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2016, 12(4): 409—426.
 - 17 Babcook M A, Joshi A, Montellano J A, et al. Statin Use in Prostate Cancer: An Update[J]. *Nutr Metab Insights*, 2016, 9: 43—50.
 - 18 Yu O, Eberg M, Benayoun S, et al. Use of statins and the risk of death in patients with prostate cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(1): 5—11.
 - 19 Margel D, Urbach D, Lipscombe L L, et al. Association between metformin use and risk of prostate cancer and its grade[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(15): 1123—1131.
 - 20 Chen C B, Eurich D T, Majumdar S R, et al. Metformin and the risk of prostate cancer across racial/ethnic groups: a population-based cohort study[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2017, 20(1): 122—126.
 - 21 Margel D, Urbach D R, Lipscombe L L, et al. Metformin use and all-cause and prostate cancer-specific mortality among men with diabetes[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(25): 3069—3075.
 - 22 He X K, Su T T, Si J M, Sun L M, et al. Metformin Is Associated With Slightly Reduced Risk of Colorectal Cancer and Moderate Survival Benefits in Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(7): e2749.
 - 23 Morales D R, Morris A D. Metformin in cancer treatment and prevention[J]. *Annu Rev Med*, 2015, 66: 17—29.
 - 24 Giovannucci E, Ascherio A, Rimm E B, et al. A prospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in US men[J]. *JAMA*, 1993, 269(7): 873—877.
 - 25 Siddiqui M M, Wilson K M, Epstein M M, et al. Vasectomy and risk of aggressive prostate cancer: a 24-year follow-up study[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(27): 3033—3038.
 - 26 Batruch I, Lecker I, Kagedan D, et al. Proteomic analysis of seminal plasma from normal volunteers and post-vasectomy patients identifies over 2000 proteins and candidate biomarkers of the urogenital system [J]. *J Proteome Res*, 2011, 10(3): 941—953.

(收稿日期: 2017-04-14)

(上接第 720 页)

- 23 Jiang C Y, Gao Y, Wang X J, et al. Long non-coding RNA lnc-MX1—1 is associated with poor clinical features and promotes cellular proliferation and invasiveness in prostate cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 470(3): 721—727.
- 24 Wan X, Huang W, Yang S, et al. Identification of androgen-responsive lncRNAs as diagnostic and prognostic markers for prostate cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(37): 60503—60518.
- 25 Zhang W, Ren S C, Shi X L, et al. A novel urinary long non-coding RNA transcript improves diagnostic accuracy in patients undergoing prostate biopsy[J]. *Prostate*, 2015, 75(6): 653—661.
- 26 Tomlins S A, Rhodes D R, Perner S, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer [J]. *Science*, 2005, 310(5748): 644—648.
- 27 Hessels D, Smit F P, Verhaegh G W, et al. Detection of TMPRSS2-ERG fusion transcripts and prostate cancer antigen 3 in urinary sediments may improve diagnosis of prostate cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(17): 5103—5108.
- 28 Robert G, Jannink S, Smit F, et al. Rational basis for the combination of PCA3 and TMPRSS2:ERG gene fusion for prostate cancer diagnosis[J]. *Prostate*, 2013, 73(2): 113—120.
- 29 Mearini E, Antognelli C, Del Buono C, et al. The combination of urine DD3(PCA3)mRNA and PSA mRNA as molecular markers of prostate cancer[J]. *Biomarkers*, 2009, 14(4): 235—243.
- 30 Nygård Y, Haukaas S A, Waage J E, et al. Combination of real-time elastography and urine prostate cancer gene 3(PCA3) detects more than 97% of significant prostate cancers[J]. *Scand J Urol*, 2013, 47(3): 211—216.
- 31 Perdonà S, Bruzzese D, Ferro M, et al. Prostate health index(phi) and prostate cancer antigen 3(PCA3) significantly improve diagnostic accuracy in patients undergoing prostate biopsy[J]. *Prostate*, 2013, 73(3): 227—235.
- 32 Scattoni V, Lazzeri M, Lughezzani G, et al. Head-to-Head Comparison of Prostate Health Index and Urinary PCA3 for Predicting Cancer at Initial or Repeat Biopsy [J]. *J Urol*, 2013, 190(2): 496—501.

(收稿日期: 2017-03-27)