

前列腺癌发生发展的流行病学研究进展

杨进益¹ 杨明州¹ 魏伟¹ 岳文昌¹

[摘要] 前列腺癌(prostate cancer, PCa), 在欧美是很严重的人类疾病, 中国及亚洲 PCa 发生率增长较快。了解 PCa 发生发展的流行病学, 对于 PCa 的筛查预防及诊治有重要意义。一般将 PCa 的危险因素分为不可改变因素与可改变因素。在可改变因素中, 对 PCa 影响较大的有茄红素、硒的摄入, 药物中包括 5 α 还原酶抑制剂、他汀类和二甲双胍等, 输精管结扎术对 PCa 的影响也有新观点。本文将新近大样本、有代表性的研究成果进行了综述。

[关键词] 前列腺癌; 流行病学

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2017.09.018

[中图分类号] R 737.25 **[文献标识码]** A

Epidemiological study on the occurrence and development of prostate cancer

YANG Jinyi YANG Mingzhou WEI Wei YUE Wenchang

(Department of Urology, Dalian Friendship Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning, 116001, China)

Corresponding author: YANG Jinyi, E-mail: Yangjinyi90@hotmail.com

Abstract Prostate cancer (PCa) is a very serious human disease in Europe and America, and the incidence of PCa is growing rapidly in China and Asia. Understanding the epidemiology of PCa development is of great significance for the prevention and treatment of PCa. Generally, the risk factors of PCa can be divided into non-changing factors and changing factors. Among the factors that could be changed, the influence of lycopene and selenium on PCa was higher. Also, the influence of some medicines was high including 5- α reductase inhibitors, statins and metformin and so on. The influence of vasectomy on PCa also has new perspectives. In this paper, a large sample and representative research results are reviewed.

Key words prostate cancer; epidemiology

前列腺癌(prostate cancer, PCa), 在欧美是很严重的人类疾病, 美国每出生 100 个男婴中, 就有 13 个在一生中被诊断为 PCa, 3 个人会死于该病。过去 15 年来, 中国及亚洲 PCa 发生率增长较快, 台湾每 100 个出生的男婴中就有 4 个一生中被诊断为 PCa^[1]。了解 PCa 发生发展的流行病学, 对于 PCa 的筛查预防及诊治有重要意义^[2]。Perdana 等^[3]对欧美主流杂志有关 PCa 临床及基础研究进行了文献回顾, 将患 PCa 的危险因素分为不可改变因素(如基因突变和多态性等)与可改变因素(如生活方式等)。年龄仍是最重要的不可改变危险因素, 年龄 >65 岁的相对风险(relatively risk, RR), 有一级亲属 PCa 家族史的人群高于无家族史的人群(RR 2.48)。年龄 <65 岁的 BRCA2 突变者 PCa 发病率增加 8.6 倍, 而且这些突变与 PCa 恶性程度相关。HOXB13 G84E 突变也会明显增加 RR 值(3~4 倍)^[4]。没有证据支持性激素与 PCa 有明确关系, 而胰岛素样生长因子-1(IGF-1)与 PCa 有显著正相关性。目前有很多证据支持 PCa 与不可改变的危险因素相关, 有显著遗传性。在种族方面, 美国黑人相比美国白人发病率增加 58%, 死亡

率增加 144%^[5]。应重视有种族史人群和特殊种族进行早期筛查。现将新近大样本、有代表性的研究成果综述如下。

1 不可改变危险因素与 PCa 发生发展之间的关系

PCa 在西方发达国家中发病率明显高于亚洲, 说明不同人群 PCa 在遗传学上有很大差异。Xu 等^[6]纳入我国华南地区确诊的 4 484 例 PCa 患者和 8 934 例健康对照, 采用全基因组相关分析(GWAS)技术进行检测, 发现 9q31.2(rs817826, $P=5.45 \times 10^{-14}$) 和 19q13.4(rs103294, $P=5.34 \times 10^{-16}$) 这两个基因变异与 PCa 相关。通过与美国癌症遗传易感性标志物(CGEMS)和美国、瑞典 PCa 人群的比较发现, rs103294 在欧洲人群中变异发生率远低于我国汉族人群, 且该变异与欧美人群 PCa 之间无显著相关性, 提示该变异具有中国人群特异性, 而 rs817826 在美国和瑞典 PCa 人群中的变异与我国汉族人群相似。本研究是在我国汉族人群中首次开展的 PCa GWAS 研究, 不仅发现了 2 个与 PCa 相关的突变位点, 还发现了其中一个位点 rs103294 的突变与 LILRA3 基因的外显子缺失相关, 该基因的改变可以影响 T 细胞中 LILRA3 的表达, 很可能是影响 PCa 的发病机制之一^[7]。

自主神经系统在前列腺正常生长中扮演重要角色。Magnon 等^[8]利用异种移植与转基因小鼠

¹大连医科大学附属大连市友谊医院泌尿外科(辽宁大连, 116001)
通信作者: 杨进益, E-mail: Yangjinyi90@hotmail.com

模型,通过药物阻断和外科切除交感神经与副交感神经的方法,观察了自主神经系统对 PCa 发生及发展的影响,发现转化生长因子(TGF- β)常常在 PCa 有过度表达。如果在小鼠前列腺上皮细胞增加 TGF- β 的表达,会导致前列腺内神经节产生炎症反应,进而促神经新生。交感神经系统一开始会通过神经末端释放去甲肾上腺素,刺激基质细胞肾上腺素 β_2 和 β_3 受体,促进癌细胞生存;而副交感神经末梢释放乙酰胆碱刺激基质细胞的毒蕈碱受体,促进癌细胞侵袭和转移。为了验证这些发现是否与人类 PCa 相一致,他们分析了 43 份人体 PCa 标本交感神经和副交感神经的密度,发现高度侵犯性肿瘤的神经密度明显高于低度侵犯性肿瘤。因此认为,PCa 内神经纤维的增加可以提高肿瘤的恶性程度。自主神经系统在 PCa 的行为上具有双重功能:交感神经系统促进早期肿瘤的发生,副交感神经系统促进肿瘤的扩散。这些新发现增加了研发出 PCa 新型治疗药物的可能性。流行病学研究发现,服用 β 受体阻滞剂的 PCa 患者死亡率较低,更加支持了这项研究的结论,未来或许可以设计新药物阻断自主神经系统以治疗 PCa^[9]。

2 可改变危险因素与 PCa 发生发展之间的关系

在可改变危险因素方面,地理因素相当重要,如瑞典 PCa 发病率和死亡率是西班牙的 2 倍。有泌尿道感染史会增加 PCa 风险。有证据显示阴道滴虫感染与此有关,人类乳头状瘤病毒和巨细胞病毒的证据则较弱。体重指数增加与晚期 PCa 发生呈正相关,但与局限性 PCa 呈负相关^[10]。既往研究了红肉、牛奶蛋白、脂肪和咖啡与 PCa 的关系,目前尚未明确特殊食物因素与 PCa 发生有关。久坐与高 PSA 浓度相关。一项综合分析得出 PCa 与运动呈负相关。

2.1 茄红素对 PCa 的影响

由于茄红素在预防 PCa 中仍有争议,Zu 等^[11]进行了一项源于哈佛大学的著名大型研究——医疗人员随访研究(HPFS),共纳入 49 898 名美国男性医疗人员,在 1986 年~2010 年 1 月期间,每 2 年进行 1 次生活方式和健康状况的问卷调查,获得日常从饮食中摄取茄红素的资料。同时采用组织微阵列观察血管生成、细胞增殖和凋亡等肿瘤微环境变化与致死性 PCa 的关系。根据茄红素摄入量的高低分为 5 组,结果摄入茄红素最高组与最低组相比,致死性 PCa 发生率降低了 28%。茄红素摄入量与 PCa 发生率呈负相关,提示茄红素摄入量越高,PCa 发生率越低。在 1994 年 PSA 筛查应用之前,茄红素摄入最高组比最低组罹患致死性 PCa 的风险降低了 28%。在 PSA 筛查之后,各组 PCa 总发生率差异不大,但茄红素降低致死性 PCa 风险的程度维持不变,依然是 28%。

为进一步减少 PSA 筛查对统计结果的影响,作者对初始 PSA 筛查至少 1 次为阴性的受试者进行了亚组分析,从茄红素的基础摄入量和累积摄入量来看,均与致死性 PCa 呈明显负相关,而与潜伏性 PCa 的相关性较低,最高摄入组罹患致死性 PCa 的人数仅为最低摄入组的一半,越长期越早摄入茄红素相比越短期或越晚期摄入,能够更好地预防 PCa 的发生,尤其是侵袭性或致死性癌。从免疫组化中得到证实,高摄入量受试者的肿瘤组织表现出较低的肿瘤血管生成能力,这可能与抑制 PCa 的进展有关,因此高摄入量受试者罹患致死性癌的概率降低,这提示茄红素的摄入主要与抑制 PCa 的进展有关^[12]。

总之,茄红素的摄入可降低致死性 PCa 的发生风险,同时减少肿瘤的血管生成。在当前 PSA 的筛查普及时代,致死性 PCa 发生率与 PCa 总发生率相比,可能是茄红素流行病学研究的更好终点。

2.2 硒对 PCa 的影响

外源性因素会影响潜伏型 PCa 发展到临床型 PCa 的过程,通常认为高动物脂肪以及维生素 E、硒、木脂素类和异黄酮摄入不足是影响 PCa 的危险因素^[13]。既往认为,硒在人体中参与多种免疫功能,能保护细胞免受自由基伤害,抑制 PCa 细胞生长。一般认为,增加硒的摄入可以预防 PCa 的发生,为了明确患 PCa 后硒摄入量与肿瘤预后的关系,Kenfield 等^[14]进行了大样本前瞻性研究,他们于 1986 年对 51 529 名年龄 40~75 岁美国男性医疗人员进行调查,记录他们在确诊 PCa 前后补充硒的形式和剂量。

依据摄入硒的剂量,将新确诊的非转移性 PCa 患者分为 4 组:未服用、1~24 $\mu\text{g}/\text{d}$ 、25~139 $\mu\text{g}/\text{d}$ 及 ≥ 140 $\mu\text{g}/\text{d}$,利用 Cox 回归分析硒摄取量与 PSA 复发、PCa 相关死亡率、心血管相关死亡率和总死亡率的关系,发现在平均 8.9 年的随访期内,有 965 例患者死亡,其中 226 例(23.4%)死于 PCa,267 例(27.7%)死于心血管疾病。在平均 7.8 年随访期内,有 762 例患者出现 PSA 复发。摄入硒 ≥ 140 $\mu\text{g}/\text{d}$ (最高剂量组)者 PCa 死亡率高达 10.5 例/1 000 人年。相比未摄入组,其他 3 组的 PCa 死亡风险分别是其 1.18、1.33 和 2.6 倍,剂量与效应的这种趋势呈相关性。但不同摄入组间的 PSA 复发、心血管疾病死亡率和总死亡率无显著性差异。因此,本研究认为非转移性 PCa 患者确诊后用 ≥ 140 $\mu\text{g}/\text{d}$ 以上剂量的硒,可增加死于 PCa 的风险,PCa 患者应谨慎摄入含有硒的食物。

本研究显示,补充高剂量硒可能增加 PCa 死亡风险,这与过去认为硒的保护作用相反,给我们带来了思维上的转变。当然,除了硒摄入量不同以外,个体环境的多样性也会影响 PCa 死亡风险,例

如种族、地域和遗传等。本研究未能对上述变量进行细化分组,有待进一步研究。此研究随访时间长,人组例数多、记录详实,实属难得。这项研究是在美国境内完成的,今后仍有机会在土壤中硒元素含量不同的地区或国家继续开展此项研究,调查不同国家和地区 PCa 发病率与硒元素的关系。

2.3 5 α 还原酶抑制剂对 PCa 的影响

应用 5 α 还原酶抑制剂预防和治疗 PCa 得出了复杂结果^[15,16],使用非那雄胺的 PCaPT 研究和使度他雄胺的 REDUCE 研究均发现,5 α 还原酶抑制剂可使低风险 PCa 发生率降低 24.8%,但高恶性度 PCa 的检出率增加了 26.9%,随访 15 年的 PCaPT 研究也未发现非那雄胺可提高生存率。度他雄胺可使接受积极监控的 PCa 患者恶化风险降低 38%。尽管前期的研究结果不如预期,5 α 还原酶抑制剂仍然是一种可长期服用、安全、费用低廉的药物,可能推迟 PCa 恶化的辅助治疗选择,在常规治疗基础上加用该类药物或可推迟 PCa 的恶化。

2.4 他汀类药物对 PCa 的影响

2012 年,Nielsen 在《新英格兰医学杂志》发表的研究显示,患者使用他汀类药物可以降低癌症相关死亡率,其中也包括 PCa。此后一些研究探讨了他汀类药物使用与各种 PCa 之间的相关性,但未得出一致结论^[17],主要由于方法学的限制,包括患者数较少、时间不一致等。Yu 等^[18]利用英国四大电子数据库,收集自 1998 年 4 月~2009 年 12 月期间至少随访 1 年新诊断的 PCa 病例,进行回归研究。患者使用的他汀类药物分为亲水性和亲脂性两大类。记录分析药物使用时间点(癌症确诊前后)、使用时间、累积剂量。采用时间依赖型 Cox 比例风险模型,并比较包括体重、吸烟等多重潜在混杂因素,共收集了 11 772 例新确诊未转移的 PCa 患者,平均年龄 71.3 岁,随访 4.4 年,PCa 死亡率为每年 3.48%。结果显示应用他汀类药物的多为吸烟与肥胖者,并有较高的共患病率(例如糖尿病、高血压病)。在 PCa 确诊后应用他汀类药物癌症死亡风险可降低 24%,并与使用时间和剂量有正相关性。亲脂性药物可使癌症死亡率降低 23%,而亲水性药物能降低 35%,总死亡率降低 14%。在 PCa 确诊前即使用者,癌症死亡率与总死亡率比确诊后使用降低更明显。

此研究是分析他汀类药物与 PCa 转归最大样本量研究,与之前病例数较少的相比,本研究确实了 PCa 确诊前使用他汀类药物的确可降低 PCa 死亡率和总死亡率,而且应用越早,效果越好,还可以减少癌症后续转移的发生。

2.5 二甲双胍对 PCa 的影响

有研究指出,治疗 2 型糖尿病的常用药物二甲双胍可以降低罹患 PCa 的概率。Margel 等^[19]回

顾性研究了用二甲双胍和糖尿病患者罹患 PCa 风险之间的关系。为避免研究结果受肿瘤分级等因素的影响,本研究亦探讨了二甲双胍应用与肿瘤分级之间的关系。以加拿大安大略省糖尿病数据库和肿瘤登记数据库为基础,结合病理报告,筛选入组患者。分析了 4 组病例和对照,其中病例分析对象为:①任何 PCa(主要分析人群);②高恶性度 PCa(葛里森评分 ≥ 8 分);③低恶性度 PCa(葛里森评分 ≤ 6 分);④活检发现的 PCa(不是经尿道前列腺切除而意外发现的)。每组均按年龄和诊断糖尿病的日期匹配 5 倍数量的非 PCa 对照组。二甲双胍的应用与任何 PCa 的关系为主要分析人群,其余 3 组为次要分析人群。

统计 1994 年 3 月~2008 年 3 月的数据库记录,从 160 867 例 ≥ 66 岁的个体中筛选出 119 315 例糖尿病患者,主要分析人群包括 5 306 例 PCa 患者和 26 530 例相匹配的对照病例。在次要分析人群中,高度恶性 PCa、低度恶性 PCa 和经活检发现的 PCa 分别有 1 104、1 719 和 3 524 例,5 倍人群对照组分别有 5 520、8 595 和 17 620 例。采用队列设计多变量分析发现,是否应用过二甲双胍与 PCa 无明显相关性,累积使用二甲双胍 5 年以上与 PCa 发病风险也无相关性。其余 3 组次要分析人群中,多变量分析显示曾经应用或累积应用二甲双胍与高度恶性 PCa 均无相关性。

这项以大型人群为基础的研究显示,无论 PCa 的级别或诊断方法如何,是否应用二甲双胍治疗老年男性糖尿病均与罹患 PCa 的风险无关。也就是说,应用二甲双胍治疗糖尿病并不能预防 PCa,但是对于没有糖尿病的男性而言,二甲双胍与 PCa 之间的相关性尚有待进一步研究^[20]。

Margel 等^[21]还进行了一项相似研究,观察老年糖尿病患者罹患 PCa 后累积应用二甲双胍的时间及其与总死亡率和 PCa 死亡率之间的相关性。从 1997 年 3 月~2008 年 3 月,仍从安大略省数据库纳入 105 245 例年龄 ≥ 66 岁的糖尿病患者,其中 3 837 例确诊为 PCa,中位年龄 75 岁,中位随访时间 4.64 年,期间共有 1 343 例(35.0%)患者死亡,291 例(7.6%)死于 PCa。结果发现,确诊 PCa 后应用二甲双胍时间越长、累积量越大,PCa 死亡率和总死亡率越低。多变量分析发现,每多应用 6 个月二甲双胍 PCa 死亡率会降低 24%,总死亡率降低 24%,但降低总死亡率的益处随着治疗时间延长而递减,其他种类的降糖药物则与死亡率无相关性,显示了二甲双胍的独特效应。

新近研究发现,二甲双胍治疗糖尿病可以使总生存率增加 34%,癌症生存率增加 38%。非糖尿病患者使用二甲双胍也可以使部分未接受过化疗的去势抵抗性转移性 PCa(mCRPCa)病情稳定并

延长 PSA 倍增时间^[22,23]。二甲双胍的抗肿瘤作用或许与改善高胰岛素血症以及使升高的血糖降低有关,而非影响肿瘤的发生,所以二甲双胍应该与癌症的发生无关,而与癌症的恶化进展或生存率相关。此研究结果显示,糖尿病患者确诊 PCa 后应用二甲双胍累积时间越长,PCa 死亡率和总死亡率下降越明显。然而,尽管本研究采用了多种方法来减少潜在的研究偏倚,仍需开展大规模随机对照研究,以提供因果关系的实证医学证据。

2.6 输精管结扎术对 PCa 的影响

早在 1993 年, Giovannucci 等^[24]就发现输精管结扎会使 PCa 的风险增加 1.66 倍。然而这一结果受到很多质疑,如患者可能因结扎而与医师建立联系,增加 PCa 筛查(PSA 检查)及癌症诊断机会。Siddiqui 等^[25]将年龄 40~75 岁且没有癌症病史的 49 405 例男性于 1986 年被招募参与本研究,接受定期随访至 2010 年。在 24 年随访中,12 321 例(25%)接受了输精管结扎,6 023 例被确诊为 PCa,包括 732 例葛里森评分 8~10 分高风险 PCa 和 811 例致死性患者。结果显示,输精管结扎术会增加发生所以分级 PCa、葛里森评分 7 分和 8~10 分 PCa 的风险,而与 2~6 分的 PCa 之间没有相关性。进一步分析结扎术后的时间和接受手术的年龄,并未发现其与 PCa 发生风险有统计学相关性。此外,发现结扎者较高的 PCa 风险与性传播疾病和血清雄激素浓度无关。

虽然作者报道了结扎术和 PCa(特别是高风险癌症)之间的关系,但无法提供相关机制来解释其结论。过去曾经提及的可能理论包括结扎术后的免疫反应、细胞生长的变化和激素失衡。其中一个免疫机制改变的例子是,观察到输精管结扎术后患者精液中蛋白含量的变化:转化生长因子 $\beta 1$ 和 $\beta 3$ 浓度降低、TGF- $\beta 1$ /TGF- $\beta 3$ 表达降低,以及其他未发现的蛋白,可能促进了前列腺肿瘤的发生^[26]。由于基本上不可能进行随机临床试验来研究这个课题,所以科学界仍要通过体外和动物实验进一步寻找输精管结扎术和 PCa 关系的分子机制。

这是迄今为止最大规模的前瞻性研究,显示了输精管结扎术和 PCa 之间潜在相关性。虽然致死性 PCa 相对风险在结扎的男性中增加了 56%,然而 24 年累积致死性癌症的绝对风险只有 1.6%,增加风险相当小。此外,由于接受结扎术后的时间或进行结扎时的年龄与 PCa 发病率没有相关性,因此这一缺乏“暴露-时间关系”的观察结果似乎不支持两者之间存在因果关系。因此该研究的结果可能只是一个统计学结果,并没有良好的临床实用性;除非有进一步研究证明或有确切理论解释结扎术和 PCa 之间的相关性,否则医护人员应当有信心,输精管结扎术仍是一种安全有效的避孕选择。

然而,应与考虑接受结扎的男性讨论可能增加 PCa 风险的这一发现。

3 结语

引发 PCa 的危险因素复杂多样,年龄、种族和遗传性已被确定为影响 PCa 不可改变的危险因素。在可改变的危险因素方面,主要表现在生活方式和饮食习惯的不同。目前,研究较多的集中在饮食中的茄红素、硒的摄入,药物类中的 5 α 还原酶抑制剂、他汀类和二甲双胍等,对 PCa 的作用大多不是单向的。而男性接受输精管结扎术与 PCa 的发生尚无明确的相关性,仍需进一步的临床验证。

【参考文献】

- 1 Nesvadba M, Cmorej P, Mamova A, et al. The incidence, mortality and risk factors of prostate cancer[J]. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*, 2016, 65(4): 211-214.
- 2 Hamilton Z, Parsons J K. Prostate Cancer Prevention: Concepts and Clinical Trials[J]. *Curr Urol Rep*, 2016, 17(4): 35.
- 3 Perdana N R, Mochtar C A, Umbas R, et al. The risk factors of prostate cancer and its prevention: a literature review[J]. *Acta Med Indones*, 2016, 48(3): 228-238.
- 4 Lotan T L, Torres A, Zhang M, et al. Somatic molecular subtyping of prostate tumors from HOXB13 G84E carriers[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(14): 22772-22782.
- 5 Chen S L, Wang S C, Ho C J, et al. Prostate cancer mortality-to-incidence ratios are associated with cancer care disparities in 35 Countries[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40003.
- 6 Xu J, Mo Z, Ye D, et al. Genome-wide association study in Chinese men identifies two new prostate cancer risk loci at 9q31.2 and 19q13.4 [J]. *Nat Genet*, 2012, 44(11): 1231-1235.
- 7 Shi J, Park J H, Duan J, et al. Winner's Curse Correction and Variable Thresholding Improve Performance of Polygenic Risk Modeling Based on Genome-Wide Association Study Summary-Level Data [J]. *PLoS Genet*, 2016, 12(12): e1006493.
- 8 Magnon C, Hall S J, Lin J, et al. Autonomic nerve development contributes to prostate cancer progression [J]. *Science*, 2013, 341(6142): 1236361.
- 9 Cooperberg M R, Chan J M. Epidemiology of prostate cancer[J]. *World J Urol*, 2017, 35(6): 849.
- 10 Dickerman B A, Ahearn T U, Giovannucci E, et al. Weight change, obesity, and risk of prostate cancer progression among men with clinically localized prostate cancer[J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(5): 933-944.
- 11 Zu K, Mucci L, Rosner B A, et al. Dietary lycopene, angiogenesis, and prostate cancer: a prospective study in the prostate-specific antigen era[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(2): djt430.
- 12 Soares N D, Machado C L, Trindade B B, et al. Lycopene Extracts from Different Tomato-Based Food Products Induce Apoptosis in Cultured Human Primary

- 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)