

尿液标记物在前列腺癌诊断中的价值探讨

王倩倩^{1,2} 刘天琦^{1,3} 蒲小勇¹ 刘久敏^{1△}

[摘要] 前列腺癌是男性泌尿生殖系统常见的恶性肿瘤之一,但起病隐匿,大部分患者很难早期发现从而治疗。现广泛应用的 PSA 因特异性较低常导致大量不必要的组织活检。因此寻找高特异性、敏感性的早期前列腺癌诊断方法十分重要。由于尿液无创获取且来源广泛,并且其中含有脱落的肿瘤细胞和循环肿瘤 DNA,因此对于泌尿系的肿瘤,尿液在很多情况是首选的检测来源。本文对 DNA、RNA、蛋白质、代谢组学、外泌体、挥发性物质等尿液标记物的综述如下。

[关键词] 尿液;标志物;前列腺癌

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2021.09.017

[中图分类号] R737.25 **[文献标志码]** A

Discussion of the value of urinary biomarker in the diagnosis of prostate cancer

WANG Qianqian^{1,2} LIU Tianqi^{1,3} PU Xiaoyong¹ LIU Jiumin¹

(¹Department of Urology, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou, 510080, China; ²South China University of Technology School of Medicine; ³Shantou University Medical College)

Corresponding author: LIU Jiumin, E-mail: jiumin8388@163.com

Abstract Prostate cancer is one of the most common malignant tumors in the male genitourinary system. With its insidious onset, it is difficult for most patients to receive early diagnosis and timely treatment. Despite the low specificity of PSA, it is still widely used to screen prostate cancer, which often leads to a large number of unnecessary biopsies. Therefore, it is very important to find a highly specific and sensitive method to detect early prostate cancer. Urine is the preferred detection source in many cases for urinary tumors because it is non-invasively obtained and widely available, and contains both shed and cell-free tumor DNA. In this review, we summarized urine markers such as DNA, RNA, proteins, metabolomics, exosomes and volatile substances.

Key words urine; biomarker; prostate cancer

前列腺癌是男性泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤之一,据统计,2018 年全世界有将近 130 万新发的前列腺癌病例和 35.9 万例相关死亡。发病率为 13.5%,居全球男性肿瘤第二位,死亡率为 6.7%,居全球男性肿瘤第五位^[1]。而在我国,男性前列腺癌发病率在逐年上升^[2]。目前前列腺癌早期的诊断方式主要依靠前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)以及直肠指检(digital rectal examination, DRE)。长期以来血清 PSA (serum PSA, sPSA)被广泛应用于前列腺癌的早期筛查。据报道,在 10 年随访的 22 071 例 40~84 岁男性中,当截断值为 4.0 ng/mL 时,sPSA 检测前列腺癌的敏感性为 46%。然而,良性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia, BPH)、前列腺炎、尿路感染和尿潴留等均可引起 PSA 升高^[3],从而

导致了不必要的前列腺组织活检。为了提高早期前列腺癌检出率,有必要寻找敏感度更高、特异性更好的前列腺癌标志物。尿液因其含有泌尿系肿瘤脱落的肿瘤细胞和循环肿瘤 DNA,易获取且可以重复获取,成为了泌尿系癌症检测的重要材料来源^[4]。本文对尿液中的相关生物标志物对前列腺癌的诊断意义进行了如下论述。

1 DNA

前列腺癌患者的尿液含有来源于前列腺癌的 DNA,因为尿液中肿瘤来源的 DNA 是基于正常细胞的 DNA 背景中,因此最有用的 DNA 标志物是恶性肿瘤中具有高度特异性的 DNA,包括突变、异位、基因融合和特异性 CpG 位点的异常甲基化。

1.1 DNA 甲基化

肿瘤抑制基因和调控基因启动子区域的 DNA 高度甲基化是大多数人类癌症中广泛存在的现象^[5-6]。DNA 甲基化通过转录前控制基因表达,通常发生在 CpG 位点上,其中 GSTP1 是最广泛被研究的标志物。GSTP1 在细胞内保护 DNA 免受自由基损伤,而高度甲基化的 GSTP1 无法正常表达,

¹ 广东省人民医院(广东省医学科学院)泌尿外科(广州, 510080)

² 华南理工大学医学院

³ 汕头大学医学院

△ 审校者

通信作者:刘久敏, E-mail: jiumin8388@163.com

对细胞失去保护从而导致肿瘤的发生。研究显示 GSTP1 丢失会导致氧化性 DNA 碱基损伤的积累,并在暴露于长期的氧化应激后促进前列腺癌细胞的存活^[7]。另外,也有研究对所检测的前列腺癌患者尿液标本进行分析发现,在未接受治疗的患者中超过 80% 的尿液标本中检测到至少一个甲基化基因,而当 sPSA 检测联合 DNA 甲基化检测,有助于改善个体前列腺癌风险评估,然而这种联合检测的临床应用仍需进一步的研究证实其在风险评估方面的潜力^[8]。

1.2 游离 DNA (cell-free DNA, cfDNA)

前列腺癌的 DNA 也作为游离 DNA 存在于尿液中。Xia 等^[9]研究发现在 10 例去势抵抗性前列腺癌 (castrate-resistant prostate cancer, CRPC) 患者中,检测到 5 例雄激素受体 (androgen receptor, AR) 位点扩增,而未在雄激素敏感性前列腺癌中检测到 AR 扩增,此外还发现了游离 DNA 中的 TM-PRSS-ERG 基因融合、PTEN 基因缺失、NOTCH1 位点扩增和 MYCL 扩增。然而有研究发现 cfDNA 在尿液中降解比血液中快^[10],故 cfDNA 在前列腺癌患者尿液中浓度较低,且其片段多小于 300 bp,所以尿液 cfDNA 用于检测前列腺癌需要进一步的实验证实^[11]。

1.3 TMPRSS2-ERG 融合基因

TMPSR2 是一种雄激素调节基因,属于丝氨酸蛋白酶家族;而 ETS 基因则是一种转录因子家族(主要是 ERG 和 ETV1),参与了细胞增殖、分化、血管生成、凋亡等多种过程。Sanda 等^[12]发现对于 PSA 升高或者 DRE 异常的患者联合检测 PCA3 和 TMPRSS2-ERG 可以减少 42% 不必要的前列腺活检,同时保留了对侵袭性癌的高敏感性。另外,O'Malley 等^[13]研究发现此标志物检测前列腺癌时表现出了种族差异性,而也有研究对前列腺癌组织进行检测分析时发现了种族差异性^[14]。

2 RNA

2.1 尿路上皮癌胚抗原 1 (urothelial carcinoma-associated 1, UCA1)

UCA1 由 Wang 等^[15]于 2006 年作为膀胱肿瘤标志物被发现,具有 80.9% 的敏感性和 91.8% 的特异性,在细胞增殖中发挥作用,是一种非编码 RNA。Zhang 等^[16]发现 UCA1 在前列腺癌中表达增高,且高表达与预后有关。同时也发现,UCA1 在体内外都能促进肿瘤细胞的增殖和转移,并通过竞争性结合 miR-204 促进 ATF-2 在 mRNA 和蛋白质水平上表达增高,这有助于前列腺癌和 BPH 的鉴别诊断,故 UCA1 可能是前列腺癌诊断的潜在生物标志物。

2.2 前列腺癌抗原 3 (prostate cancer antigen 3, PCA3)

PCA3 最初由 Bussemakers 等^[17]于 1999 年发现,PCA3 在前列腺癌患者标本中高表达,正常前列腺组织或 BPH 不表达或极低水平表达,而其他正常组织或肿瘤组织不表达 PCA3。Nygård 等^[18]研究发现实时弹性成像 (real-time elastography, RTE) 结合 PCA3 评分高于 35 表明接受前列腺活检的患者检出中高风险前列腺癌的可能性很高,RTE 和 PCA3 的组合对中高风险 PCa 组的敏感性为 96%,阴性预测值 (negative predictive value, NPV) 为 90%,对高风险 PCa 的 NPV 为 100%。如果 2 个参数均为阳性,则检测中度或高风险 PCa 的可能性很高,如果 2 个参数均为阴性,则只有很小的机会漏诊前列腺癌,且有已证明的治疗益处,故 RTE 和 PCA3 可用作活检前检查,以减少前列腺活检的数量。而也有研究发现 PCA3 的减少与炎症的等级和程度成正比,故认为炎症应该被认为是影响 PCA3 和其他前列腺癌检测的一个假定因素^[19]。

2.3 miRNA

miRNA 是一种长度为 18~25 个核苷酸的短链非编码 RNA,在细胞周期调控、细胞凋亡、生长发育过程中起重要作用。Bryant 等^[20]发现相比于健康对照组,miRNA-107 和 miRNA-574-3p 在前列腺癌患者中高表达,miRNA-107 检测前列腺癌的 AUC 值为 0.74,miRNA-574-3p 的 AUC 值为 0.66,PCA3 的 AUC 值为 0.61。Salido-Guadarrama 等^[21]研究发现活检诊断为前列腺癌患者尿液中 miR-100 和 miR-200b 水平远高于活检为 BPH 的患者,而对于前列腺癌可疑或者血 PSA 介于 4~10 ng/mL 的患者,miR-100/200b 评分在随后活检前列腺癌阳性患者中高于活检为 BPH 的患者,这有助于提高前列腺癌诊断的准确性,并减少 DRE 异常和 BPH 患者不必要的前列腺组织活检。Ma 等^[22]发现 miR-195 在前列腺癌组织和细胞系中表达降低且与启动子甲基化有关,同时也证实了 miR-195 过表达抑制了前列腺癌细胞的增殖,转移,侵袭等。而 Stephan 等^[23]发现 miR-183 和 miR-205 在前列腺癌标本中表达增高,而检测前列腺癌的敏感性和特异性分别为 90% 和 3%,并不能区分前列腺癌患者和非前列腺癌患者,而对照的 PCA3 可以区分。由此可见,并非前列腺癌标本中升高的所有 miRNA 都可以作为尿液标志物检测前列腺癌。

3 蛋白质

3.1 同位素标记相对和绝对定量 (isobaric tags for relative and absolute quantification, iTRAQ)

利用 i-TRAQ 方法或串联质谱标签方法可以标记每种蛋白质从而对样本中表达的每一种蛋白质进行全面的定量比较^[24]。Jedinak 等^[25]利用对

前列腺癌和 BPH 患者的尿液进行比较分析,发现 $\beta 2M$ 、PGA3 和肠黏蛋白在前列腺癌患者尿液中表达升高,检测前列腺癌的 AUC 值分别为 0.668、0.625 和 0.618。

3.2 内皮糖蛋白(CD105)

内皮糖蛋白是一种同型二聚体跨膜糖蛋白, Fujita 等^[26]收集分析 DRE 后尿液发现前列腺癌患者中的 CD105 含量高于前列腺活检阴性男性。Vidal 等^[27]通过对 73 例前列腺活检阳性的患者血浆中可溶性 CD105 水平检测,结果提示 Gleason 分级较高的患者可溶性 CD105 水平较低。这提示,可溶性 CD105 可能成为新的标志物用于检测侵袭性前列腺癌。

3.3 丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶 5(Serine/threonine protein phosphatase 5, PPP5C)

PPP5C 是参与细胞复杂生理活性的重要分子, Lv 等^[28]通过对前列腺癌组织和健康前列腺组织中的 PPP5C 进行检测分析,结果显示, PPP5C 在前列腺癌组织和细胞系中高表达,且证明了敲除 PPP5C 可以干扰细胞增殖、集落形成以及诱导细胞凋亡,由此推断 PPP5C 可能成为前列腺癌新的诊断生物标志物和治疗靶点。

3.4 亚精胺/亚精胺 N1-乙酰基转移酶-1(Spermidine/spermine N1-acetyltransferase-1, SSAT-1)

SSAT-1 是一种在细胞生长中起关键作用的酶,抗病毒剂金刚烷胺是 SSAT-1 乙酰化的特异性底物,因此金刚烷胺可以通过测量 N-乙酰金刚烷胺的分泌而测定 SSAT1 细胞活性从而表明可能存在癌症。Maksymiuk 等^[29]发现在前列腺癌组织中可以检测到 SSAT1 基因及其表达的蛋白质,且 SSAT-mRNA 水平为非癌性前列腺上皮细胞的 5~10 倍。此外,癌症组尿液中的 N-乙酰金刚烷胺与健康对照组相比总量更高,且以更高的速率和浓度在排泄 N-乙酰金刚烷胺,因此 SSAT-1 可能成为新的前列腺癌诊断的生物标志物。

3.5 糖蛋白

前列腺癌改变了催化糖基化的酶的表达从而产生了前列腺特有的糖蛋白^[30],有研究发现前列腺癌中 GCNT1 的表达与肿瘤进展和 PSA 复发呈正相关,超过 90% 的 PSA 浓度高的 GCNT1 阳性前列腺癌患者表现出包膜外侵犯,故高 PSA 浓度和 GCNT1 在 DRE 后尿液中的表达是前列腺癌包膜外侵犯的良好预测因子^[31]。此外,也有研究表明,尿蛋白中的糖基化谱可以将前列腺癌和 BPH 区分开来,显示出了与 sPSA 相当的准确性,且在 PSA 为 4~10 ng/mL 的区间内,诊断准确性优于 sPSA,在此区间,二者的 AUC 值分别为 0.81 和 0.57^[32]。前列腺液中分泌了高水平 PSA,尿液中也可检测到糖基化 PSA, Fujita 等^[33]通过凝集素

抗体酶联免疫吸附试验测定了 69 例男性(其中 20 例活检结果为阴性,49 例为前列腺癌患者)DRE 尿液中的岩藻糖基化 PSA 水平,其中前列腺癌患者的 PSA 水平明显低于活检结果为阴性的男性。尿液中的 PSA 也与 Gleason 评分相关, Gleason 评分 ≥ 7 预测癌症的 AUC 为 0.72。

3.6 铁蛋白

Su 等^[34]通过对比检测前列腺癌患者、BPH 患者以及健康男性尿液中铁蛋白的表达进行分析,结果显示前列腺癌患者中铁蛋白表达远高于增生患者及健康男性,故推断铁蛋白可以区分前列腺增生和前列腺癌患者。

4 代谢组学

代谢物代表生物体对环境、遗传和疾病因素的最终反应,这种与表型的密切联系使代谢物能够很容易地在分子水平上模拟多因素疾病(如癌症)的病理生理变化^[35]。Pérez-Rambla 等^[36]研究发现相比 BPH 患者,前列腺癌患者尿代谢谱具有特定的尿代谢组特征,这可能有助于在临床背景下区分癌症患者和 BPH 患者。有研究发现在前列腺癌患者和 BPH 患者尿液样本的细胞外囊泡中检测出 248 种不同类别的代谢物,其中 78 种代谢物在二者之间存在明显差异,同时前列腺癌患者尿液细胞外囊泡中类固醇激素(硫酸脱氢表雄酮)水平升高,与前列腺癌中雄激素合成的潜在升高相一致。由此推断尿液细胞外囊泡可用于检测前列腺癌代谢变化^[37]。Pinto 等^[38]的研究结果表明基于 SF-HRMS 的代谢组学有可能发展成为用于临床研究的快速生物标志物筛选工具。

5 外泌体

外泌体(exosome)是细胞释放的囊泡状小体,直径 30~100 nm,含有多种生物活性物质,在细胞间物质和信息传递中发挥着重要的作用^[39]。Woo 等^[40]也通过研究发现前列腺切除术后尿液外泌体中 GATA2 mRNA 水平明显降低且与前列腺癌组织的 GATA2 mRNA 水平有关。此外 GAPT-E(GATA2、PCA3、TMPRSS2-ERG)评分与单独每种生物标志物检测或 PT-E(PCA3 和 TMPRSS2-ERG)相比,提高了高危前列腺癌的预测,且避免了 92.1% 的不必要前列腺活检,而使用 PT-E 评分则为 61.9%。Rodríguez 等^[41]发现 miR-196a-5p、miR-34a-5p、miR-143-3p、miR-501-3p、miR-92a-1-5p 在前列腺癌患者外泌体中的表达显著降低,其中 miR-196a-5p 预测前列腺癌的 AUC 值为 0.73,而 miR-501-3p 的 AUC 为 0.69。此外,也有研究发现前列腺癌患者和健康男性的尿液外泌体代谢组学中 28 种代谢产物存在显著差异,其中 27 种代谢产物水平在前列腺癌患者尿液外泌体中显著低于健康男性^[42]。

6 挥发性物质

Taverna 等^[43]通过对 2 只德国牧羊犬对 362 例前列腺癌患者和 540 例健康男性的尿液样本进行气味检测,检测灵敏度为 98.6%~100%,特异性为 97.6%~98.7%,由此推测前列腺癌患者尿液中可能存在一些特有的挥发性化合物。Khalid 等^[44]通过对 58 例前列腺癌患者和 60 例健康男性的尿液进行分析,发现挥发性有机化合物(VOCs)模型的灵敏度为 78%,特异性为 94%,准确度为 86%,而挥发性羰基化合物(VCCs)模型的灵敏度 100%,特异性为 100%,准确度为 89%。此外还发现了一组在前列腺癌患者尿液中显著改变的 6 种挥发性化合物,即己醛、2,5-二甲基苯甲醛、4-甲基己酮-3-1、二氢甲基苯丙醛、甲基乙二醛和 3-苯丙醛,它们检测前列腺癌的灵敏度为 89%,特异性为 83%,准确度为 86%。这可能成为非侵入性诊断前列腺癌新的生物标志物。

7 其他

7.1 Mi-prostate score(MiPS)

MiPS 是一项基于尿液的测试,将 DRE 后尿液中的 TMPRSS2:ERG 和 PCA3 测量与 PCPT 风险计算器的临床信息相结合,显示了前列腺癌和侵袭性前列腺癌的定量风险。研究发现在 PSA 或 PCPT 风险计算器中添加尿标志物可以改善检测前列腺癌和侵袭性前列腺癌 AUC^[45]。

7.2 SelectMDx

SelectMDx 评分是一种结合 HOXC6、DLX 和临床风险因素(如年龄、家族史、DRE、PSA、PSA 密度及既往前列腺活检阴性)的逻辑分析模型^[46],最初由 Leyten 等^[47]发现,DRE 后尿液中 DLX1 和 HOXC6 mRNA 水平检测诊断前列腺癌优于 sPSA。而 Van Neste 等^[46]发现当与临床因素如 PSA、PSA 密度、家族史和前列腺活检史结合时,selectMDx 检测 Gleason 评分 ≥ 7 的前列腺癌患者的 AUC 值为 0.90(95%CI:0.85~0.95),而当将 DRE 纳入危险因素考虑时,AUC 值为 0.86(95%CI:0.80~0.92)。

8 总结

现阶段,临床上前列腺癌的筛查和检测依然主要依靠 DRE 和血 PSA 检测。因高水平 PSA 而进行前列腺活检的男性中,约 25%存在前列腺癌^[48]。而前列腺包裹着尿道,当前列腺癌成分从前列腺转移到尿道组织中时,可与尿液相混合。一旦人体从尿液中释放出这些分子标志物,研究人员就可以从这些线索中发现前列腺癌的存在,且因尿液来源广泛且可大量、无创获取的特点,是非侵入性检测前列腺癌的首选材料来源。在过去的几十年里虽然有较多的生物标志物被提出,而应用于临床的仍为少数,但随着技术问题,成本效益等问题的解决,结

合临床变量和分子标志物的检测,可能大大改进现有的方法,提高早期前列腺癌检出率。而未来尿生物标志物在常规临床检测中的应用也将会在前列腺癌治疗和预测复发中发挥重要作用。

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- [3] Kim WT, Yun SJ, Kim WJ. For Physicians Managing Voiding Dysfunction, Improving the Detection Rate of Early Prostate Cancer and Discrimination From Benign Prostatic Hyperplasia, in a Molecular Biomarker Aspects[J]. Int Neurourol J, 2019, 23(1):5-12.
- [4] Stasik S, Salomo K, Heberling U, et al. Evaluation of TERT promoter mutations in urinary cell-free DNA and sediment DNA for detection of bladder cancer[J]. Clin Biochem, 2019, 64:60-63.
- [5] Jones PA, Issa JP, Baylin S. Targeting the cancer epigenome for therapy[J]. Nat Rev Genet, 2016, 17(10):630-641.
- [6] Aryee MJ, Liu W, Engelmann JC, et al. DNA methylation alterations exhibit intraindividual stability and interindividual heterogeneity in prostate cancer metastases[J]. Sci Transl Med, 2013, 5(169):169ra10.
- [7] Mian OY, Khattab MH, Hedayati M, et al. GSTP1 Loss results in accumulation of oxidative DNA base damage and promotes prostate cancer cell survival following exposure to protracted oxidative stress[J]. Prostate, 2016, 76(2):199-206.
- [8] Bakavicius A, Daniunaite K, Zukauskaitė K, et al. Urinary DNA methylation biomarkers for prediction of prostate cancer upgrading and upstaging[J]. Clin Epigenetics, 2019, 11(1):115.
- [9] Xia Y, Huang CC, Dittmar R, et al. Copy number variations in urine cell free DNA as biomarkers in advanced prostate cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(24):35818-35831.
- [10] Burnham P, Dadhania D, Heyang M, et al. Urinary cell-free DNA is a versatile analyte for monitoring infections of the urinary tract[J]. Nat Commun, 2018, 9(1):2412.
- [11] Ponti G, Maccaferri M, Percesepe A, et al. Liquid biopsy with cell free DNA: new horizons for prostate cancer[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2021, 58(1):60-76.
- [12] Sanda MG, Feng Z, Howard DH, et al. Association Between Combined TMPRSS2:ERG and PCA3 RNA Urinary Testing and Detection of Aggressive Prostate Cancer[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(8):1085-1093.
- [13] O'Malley PG, Nguyen DP, Al Hussein Al Awamlh B, et al. Racial Variation in the Utility of Urinary Biomarkers PCA3 and T2ERG in a Large Multicenter

- Study[J]. *J Urol*, 2017, 198(1):42-49.
- [14] 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.
- [15] Wang XS, Zhang Z, Wang HC, et al. Rapid identification of UCA1 as a very sensitive and specific unique marker for human bladder carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(16):4851-4858.
- [16] Zhang S, Dong X, Ji T, et al. Long non-coding RNA UCA1 promotes cell progression by acting as a competing endogenous RNA of ATF2 in prostate cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(2):366-375.
- [17] 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.
- [18] Nygård Y, Haukaas SA, Halvorsen OJ, et al. A positive Real-Time Elastography (RTE) combined with a Prostate Cancer Gene 3 (PCA3) score above 35 convey a high probability of intermediate-or high-risk prostate cancer in patient admitted for primary prostate biopsy[J]. *BMC Urol*, 2016, 16(1):39.
- [19] Hennenlotter J, Neumann T, Perner S, et al. Impact of Histopathological Prostate Inflammation on Urine-Based Prostate Cancer Prediction Using the Prostate Cancer Gene 3 Score[J]. *Urol Int*, 2020, 104(5-6):483-488.
- [20] Bryant RJ, Pawlowski T, Catto JW, et al. Changes in circulating microRNA levels associated with prostate cancer[J]. *Br J Cancer*, 2012, 106(4):768-774.
- [21] Salido-Guadarrama AI, Morales-Montor JG, Rangel-Escareño C, et al. Urinary microRNA-based signature improves accuracy of detection of clinically relevant prostate cancer within the prostate-specific antigen grey zone[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(6):4549-4560.
- [22] Ma X, Zou L, Chen Z, et al. Demethylation of miR-195 suppresses prostate cancer cell proliferation, migration and invasion [J]. *FEBS Open Bio*, 2020, 10(4):525-534.
- [23] Stephan C, Jung M, Rabenhorst S, et al. Urinary miR-183 and miR-205 do not surpass PCA3 in urine as predictive markers for prostate biopsy outcome despite their highly dysregulated expression in prostate cancer tissue[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2015, 53(7):1109-1118.
- [24] Tanase CP, Codrici E, Popescu ID, et al. Prostate cancer proteomics: Current trends and future perspectives for biomarker discovery[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(11):18497-18512.
- [25] Jedinak A, Curatolo A, Zurakowski D, et al. Novel non-invasive biomarkers that distinguish between benign prostate hyperplasia and prostate cancer [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15:259.
- [26] Fujita K, Ewing CM, Chan DY, et al. Endoglin (CD105) as a urinary and serum marker of prostate cancer[J]. *Int J Cancer*, 2009, 124(3):664-669.
- [27] Vidal AC, Duong F, Howard LE, et al. Soluble Endoglin(sCD105) as a Novel Biomarker for Detecting Aggressive Prostate Cancer[J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(3):1459-1462.
- [28] Lv JM, Chen L, Gao Y, et al. PPP5C promotes cell proliferation and survival in human prostate cancer by regulating of the JNK and ERK1/2 phosphorylation [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11:5797-5809.
- [29] Maksymiuk AW, Sitar DS, Ahmed R, et al. Spermidine/spermine N1-acetyltransferase-1 as a diagnostic biomarker in human cancer[J]. *Future Sci OA*, 2018, 4(10):FSO345.
- [30] Fujita K, Nonomura N. Urinary biomarkers of prostate cancer[J]. *Int J Urol*, 2018, 25(9):770-779.
- [31] Kojima Y, Yoneyama T, Hatakeyama S, et al. Detection of Core2 β -1, 6-N-Acetylglucosaminyltransferase in Post-Digital Rectal Examination Urine Is a Reliable Indicator for Extracapsular Extension of Prostate Cancer[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9):e0138520.
- [32] Vermassen T, Van Praet C, Lumen N, et al. Urinary prostate protein glycosylation profiling as a diagnostic biomarker for prostate cancer[J]. *Prostate*, 2015, 75(3):314-322.
- [33] Fujita K, Hayashi T, Matsuzaki K, et al. Decreased fucosylated PSA as a urinary marker for high Gleason score prostate cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(35):56643-56649.
- [34] Su Q, Lei T, Zhang M. Association of ferritin with prostate cancer[J]. *J BUON*, 2017, 22(3):766-770.
- [35] Burton C, Ma Y. Current Trends in Cancer Biomarker Discovery Using Urinary Metabolomics: Achievements and New Challenges [J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(1):5-28.
- [36] Pérez-Rambla C, Puchades-Carrasco L, García-Flores M, et al. Non-invasive urinary metabolomic profiling discriminates prostate cancer from benign prostatic hyperplasia[J]. *Metabolomics*, 2017, 13(5):52.
- [37] Clos-Garcia M, Loizaga-Iriarte A, Zuniga-Garcia P, et al. Metabolic alterations in urine extracellular vesicles are associated to prostate cancer pathogenesis and progression [J]. *J Extracell Vesicles*, 2018, 7(1):1470442.
- [38] Pinto FG, Mahmud I, Harmon TA, et al. Rapid Prostate Cancer Noninvasive Biomarker Screening Using Segmented Flow Mass Spectrometry-Based Untargeted Metabolomics [J]. *J Proteome Res*, 2020, 19(5):2080-2091.
- [39] Su SA, Xie Y, Fu Z, et al. Emerging role of exosome-mediated intercellular communication in vascular remodeling [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(15):25700-25712.

- [36] Kumar V, Chapple CR, Rosario D, et al. In vitro release of adenosine triphosphate from the urothelium of human bladders with detrusor overactivity, both neurogenic and idiopathic[J]. *Eur Urol*, 2010, 57(6): 1087-1092.
- [37] Sun Y, Chai TC. Augmented extracellular ATP signaling in bladder urothelial cells from patients with interstitial cystitis[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2006, 290(1): C27-C34.
- [38] Novara G, Galfano A, Secco S, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder[J]. *Eur Urol*, 2008, 54(4): 740-763.
- [39] Uvin P, Boudes M, Menigoz A, et al. Chronic administration of anticholinergics in rats induces a shift from muscarinic to purinergic transmission in the bladder wall[J]. *Eur Urol*, 2013, 64(3): 502-510.
- [40] Gao XF, Feng JF, Wang W, et al. Pirt reduces bladder overactivity by inhibiting purinergic receptor P2X3[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7650.
- [41] Kitta T, Chancellor MB, de Groat WC, et al. Suppression of bladder overactivity by adenosine A2A receptor antagonist in a rat model of Parkinson disease[J]. *J Urol*, 2012, 187(5): 1890-1897.
- [42] Moldwin R, Kitt M, Mangel J, et al. A Phase 2 Study in Women with Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome(Ic/Bps) of the Novel P2x3 Antagonist Af-219[J]. *Neurourol Urodynam*, 2015, 34: S50-S50.
- [43] Martins JP, Silva RB, Coutinho-Silva R, et al. The role of P2X7 purinergic receptors in inflammatory and nociceptive changes accompanying cyclophosphamide-induced haemorrhagic cystitis in mice[J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 165(1): 183-196.
- [44] Ventura S, Vi O, White CW, et al. Novel drug targets for the pharmacotherapy of benign prostatic hyperplasia(BPH)[J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 163(5): 891-907.
- [45] Preston A, Lau WAK, Pennefather JN, et al. Effects of adenine nucleosides and nucleotides on neuromuscular transmission to the prostatic stroma of the rat[J]. *Brit J Pharmacol*, 2000, 131(6): 1073-1080.
- [46] Preston A, Frydenberg M, Haynes JM. A1 and A2A adenosine receptor modulation of alpha 1-adrenoceptor-mediated contractility in human cultured prostatic stromal cells [J]. *Br J Pharmacol*, 2004, 141(2): 302-310.
- [47] Kuricova M, Ledecy V, Liptak T, et al. Oral administration of inosine promotes recovery after experimental spinal cord injury in rat[J]. *Neurol Sci*, 2014, 35(11): 1785-1791.
- [48] Chung YG, Seth A, Doyle C, et al. Inosine Improves Neurogenic Detrusor Overactivity following Spinal Cord Injury[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0141492.
- [49] Doyle C, Cristofaro V, Sack BS, et al. Inosine attenuates spontaneous activity in the rat neurogenic bladder through an A2B pathway[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 44416.
- [50] 王建业, 刘明. 再谈良性前列腺增生与下尿路症状药物治疗中的几个关键问题[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2018, 39(2): 81-84.

(收稿日期:2020-07-21)

(上接第 753 页)

- [40] Woo J, Santasusagna S, Banks J, et al. Urine Extracellular Vesicle GATA2 mRNA Discriminates Biopsy Results in Men with Suspicion of Prostate Cancer[J]. *J Urol*, 2020, 204(4): 691-700.
- [41] Rodríguez M, Bajo-Santos C, Hessvik NP, et al. Identification of non-invasive miRNAs biomarkers for prostate cancer by deep sequencing analysis of urinary exosomes[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 156.
- [42] Fernández-Peralbo MA, Gómez-Gómez E, Calderón-Santiago M, et al. Prostate Cancer Patients-Negative Biopsy Controls Discrimination by Untargeted Metabolomics Analysis of Urine by LC-QTOF: Upstream Information on Other Omics [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 38243.
- [43] Taverna G, Tidu L, Grizzi F, et al. Olfactory system of highly trained dogs detects prostate cancer in urine samples[J]. *J Urol*, 2015, 193(4): 1382-1387.
- [44] Khalid T, Aggio R, White P, et al. Urinary Volatile Organic Compounds for the Detection of Prostate Cancer[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0143283.
- [45] Tomlins SA, Day JR, Lonigro RJ, et al. Urine TM-PRSS2: ERG Plus PCA3 for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment[J]. *Eur Urol*, 2016, 70(1): 45-53.
- [46] Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, et al. Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score [J]. *Eur Urol*, 2016, 70(5): 740-748.
- [47] Leyten GH, Hessels D, Smit FP, et al. Identification of a Candidate Gene Panel for the Early Diagnosis of Prostate Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(13): 3061-3070.
- [48] Provenzano M, Allayeh AK. Liquid Biopsy to Detect DNA/RNA Based Markers of Small DNA Oncogenic Viruses for Prostate Cancer Diagnosis, Prognosis, and Prediction[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 778.

(收稿日期:2020-09-18)