

前列腺癌实验室诊断的最新进展

阴铭迪¹, 李林² (1. 陕西中医药大学, 陕西咸阳 712046; 2. 陕西省肿瘤医院, 西安 710061)

摘要: 用于实验室检查前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 的前列腺特异性抗原 (prostate-specific antigen, PSA) 已无法满足临床的需求, 目前急需新型的前列腺癌标志物来诊断和检测前列腺癌的发生、发展和预后。随着研究的深入众多, 新型前列腺癌标志物在不同方面都体现了各自的优势, 同时又存在其不足。该文通过广泛查阅最新的资料, 比较各个指标的诊断效能、优缺点及目前临床应用的情况, 探讨前列腺癌实验室诊断的最新进展, 寻找能够加强前列腺癌的诊断效能的新方法, 以期为患者提供更加高效的治疗手段。

关键词: 前列腺癌; 前列腺特异性抗原同源异构体 2; 前列腺癌基因 3; 基因融合; 启动子甲基化

中图分类号: R737.25; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2022) 05-194-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2022.05.039

Recent Advances in Laboratory Diagnosis of Prostate Cancer

YIN Ming-di¹, LI Lin² (1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang 712046, China; 2. Shaanxi Provincial Cancer Hospital, Xi'an 710061, China)

Abstract: Prostate-specific antigen (PSA) used for laboratory examination of prostate cancer has been unable to meet the clinical needs, and new markers of prostate cancer (PCa) are urgently needed to diagnose and detect the occurrence, development and prognosis of prostate cancer. With the deepening of research, many new prostate cancer markers have their advantages in different aspects, but also have their disadvantages. Through extensive access to the latest data, this paper compares the diagnostic efficacy, advantages and disadvantages of each indicator and the current clinical application situation, discusses the latest progress of laboratory diagnosis of prostate cancer, and looks for new methods that can enhance the diagnostic efficacy of prostate cancer, in order to provide more efficient treatment for patients.

Keywords: prostate cancer; P2PSA; PCA3; gene fusion; promoter methylation

前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 是一种常见的、易发于中老年男性泌尿系统的恶性肿瘤, 在疾病早期常常具有隐匿性。现行的实验室诊断主要应用前列腺特异性抗原 (prostate-specific antigen, PSA), 而 PSA 对前列腺癌的特异度较低。穿刺活检为诊断前列腺癌的金标准, 而穿刺作为一种有创的检测手段, 不仅给患者带来一定的心理负担和经济压力, 还存在一定的风险。面对这种现状, 致力于发现一些敏感度和特异度更高的生物标志物, 成为各国学者研究的重点, 现就这方面的实验室诊断技术的研究进展做一归纳。

1 前列腺酸性磷酸酶

前列腺酸性磷酸酶 (acid phosphatase prostate, ACP) 是一种由前列腺上皮细胞溶酶体产生的, 能水解前列腺外分泌磷酸酯的分子量为 18kDa 的糖蛋白分泌物。当前列腺病变累及血清-前列腺屏障时, 可在前列腺癌患者的血清中检测到 ACP 明显升高, 其升高的幅度基本与病情平行^[1]。在 1980 年临床多通过 ACP 诊断前列腺癌, 但随着研究深入, 发现 ACP 可在人体多种癌症中广泛表达, 其诊断前

列腺癌的特异度及灵敏度较差, 且不能用于早期诊断^[2]。目前 ACP 仍可用于前列腺癌的复发、转移及预后的监测中, 与临床中常用的 PSA 相比, ACP 的优势在于可更加精准的提示肿瘤的微转移, 其中抗酒石酸酸性磷酸酶 (TrACP) 与 PSA 等指标联合应用可用于预测前列腺癌的骨转移。ACP 还可用于评估前列腺癌的治疗效果, 监测 ACP 水平变化具有重要临床意义^[3]。

2 前列腺特异性抗原

前列腺特异性抗原 (PSA) 是一种由前列腺腺泡细胞所产生的特异性糖蛋白, 只存在于人体的前列腺中, 具有较强的器官特异性, 可在前列腺癌患者的血清中检测到 PSA 浓度的升高。1985 年后因其敏感性较 ACP 优越, PSA 逐渐取代 ACP 应用于临床, 在上世纪八十年代末引入我国, 并沿用至今。随着近年的研究越来越多, PSA 的局限性逐渐体现出来。在一项 Meta 分析中指出^[4], PSA 的阳性预测值仅为 25%。血液中 PSA 增高可能由前列腺炎、良性前列腺增生、前列腺癌等多种疾病导致, 因此 PSA 对前列腺癌的疾病特异性较弱, 较难应用于前

基金项目: 陕西省科技厅重点研发计划项目 (2020SF-170)。

作者简介: 阴铭迪 (1998-), 女, 在读硕士, 研究方向: 临床检验诊断学, E-mail: ltymd1998@sina.com。

通讯作者: 李林 (1971-), 男, 主任技师, 主要从事医学检验工作, E-mail: 489316200@qq.com。

前列腺疾病的鉴别诊断中。同时临床对 PSA 处于灰区 ($4 \sim 10 \mu\text{g/L}$) 的患者诊断难度较大, 这些患者经穿刺后诊断为前列腺癌的仅为 30%, 近七成的患者承受了过度穿刺的痛苦。目前学者们的研究方向主要为 PSA 与其他新型指标的联合应用, 以求获得更高的灵敏度与特异度, 如 PSA 和 MRI 的联合应用可将单独应用 PSA 的特异度提高至 84%^[5]。

3 前列腺特异性抗原前体及其衍生指标

前列腺特异性抗原同源异构体 2 (p2PSA) 是 PSA 的一种裂解速度较慢且相对稳定的前体性物质, 其产生由 PSA 的最原始形态 p7PSA 在人类激肽释放酶 2 (hk2) 作用下降解而来, 其浓度在前列腺癌组织和前列腺癌患者的血清中是明显升高的。前列腺特异性抗原同源异构体 2 型百分比 (%p2PSA) 和前列腺健康指数 (PHI) 是基于 p2PSA 结合总 PSA 和游离 PSA 衍生出的辅助诊断指标^[6], 目前尚未广泛应用于临床常规检测中。有学者指出^[7], p2PSA, %p2PSA 和 PHI 经过受试者工作特征曲线 (ROC) 检验分析, 三项指标联合应用对前列腺癌的诊断具有较高的准确性, 且各自的 AUC 皆在 0.8 以上, 均优于 PSA。由于 p2PSA 与前列腺癌具有较强的相关性, 在血清 PSA 处于灰区时, 则可应用 p2PSA 进行鉴别诊断^[8]。p2PSA 还可用于评估前列腺癌的恶性程度和侵袭性的强弱^[9], 研究中指出 GS 评分较高 ($GS \geq 8$ 分) 的患者, 在发病初期的 p2PSA 血清浓度已经有了明显的升高, 且病理分期高的患者 p2PSA 水平要明显高于病理分期较低的患者。同时 p2PSA 因其较为优越的特异度, 可被应用于疾病的监测中, 如 PHI 的数值与患者的预后情况呈明显的负相关, 且根据多元回归分析可得, %p2PSA, PHI 可在主动监测阶段预测一年后的 GS 评分升级^[10]。

4 前列腺特异性膜抗原

前列腺特异性膜抗原 (prostate specific membrane antigen, PSMA) 是一种可表达在正常人和前列腺癌患者的前列腺上皮细胞膜上的、化学本质为分子量 100KD 的糖蛋白, 可在患者的血清中被检测。PSMA 的浓度受激素调节, 转化生长因子 (transforming growth factor, TGF)、表皮细胞生长因子 (epidermal growth factor, EGF)、纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factors, FGF) 可使其 mRNA 表达上调, 5- α -双氢睾酮使其 mRNA 表达下调^[11]。早期前列腺癌患者血清中 PSMA 浓度极低, 因此 PSMA 较少被应用于前列腺癌的早期诊断, 但近期研究表明运用 RT-PCR 来检测 PSMA mRNA 对临床判断前列腺癌的血性播散、肿瘤的复发和进展, 具有较高的灵敏度^[11]。PSMA 在非前列腺癌

如膀胱癌、食管癌中的表达较低, 具有一定的鉴别诊断价值。在影像学中, 可通过 PSMA 与 PET (正电子发射型计算机断层显像) 相结合的方法, 来精准定位癌灶的分布, 尤其可用于微小病灶的发现和肿瘤的分期分级, 在一项上海瑞金医院的回顾性分析中指出, PSMA-PET 对前列腺癌检出的灵敏度为 100%, 特异度为 71%^[12]。

5 基因检测

5.1 甲基化 多个临床实验证明, 肿瘤的发生发展与基因的甲基化息息相关, 如 hMLH1 基因甲基化对胃癌的早期诊断具有重要意义, 近期发现血浆游离 DNA 中 Septin9 甲基化在诊断结肠直肠癌时具有较高的灵敏度和特异度^[13]。GSTP1 启动子 CpG 岛的甲基化增加在前列腺癌中较为常见, 可在精液和经前列腺按摩后的尿液中检测到, 同时在前列腺癌患者的循环游离 DNA 也可检测出甲基化现象^[14]。在一项 Meta 分析中指出^[15], 前列腺癌患者 GSTP1 启动子甲基化发生率明显高于非前列腺癌患者, 其 OR 值可达 18.58, 这提示我们可以将 GSTP1 启动子甲基化作为流行病学的筛查项目。同时有学者指出^[16], GSTP1 基因的启动子甲基化还可以影响前列腺癌的预后, 在体内检测到 GSTP1 启动子 CpG 岛的甲基化的患者其预后明显低于未检测到 GSTP1 甲基化的患者。

5.2 TMPRSS2-ERG/ETS 基因融合 TMPRSS2 基因受雄激素的调节, 在前列腺癌组织中参与癌细胞的侵袭和转移。ERG 基因属于 ETS 基因家族, ETS 基因家族的主要功能是参与细胞的增殖、分化、凋亡, 血管生成和炎症反应。TMPRSS2-ERG/ETS 基因融合是一种基因重排现象, 可在尿液中被检测到, 在 50% 的肿瘤中被发现, 其原因可能为雄激素可以驱动前列腺细胞中的沉默的 ERG 基因表达, 从而引起细胞癌变^[17]。此外还存在一些与前列腺癌相关的其他基因融合, 如 MYB-FNIB 基因融合、MSH2 基因融合等, 但 TMPRSS2-ERG/ETS 基因融合占比最高, 可占目前已知的前列腺癌基因融合的 90%。目前认为 TMPRSS2-ERG/ETS 基因融合与高等级的前列腺癌 (Gleason 评分 >7) 的发生、转移有较强的相关关系, 通过抑制 TMPRSS2-ERG 融合基因的产生的 TMPRSS2-ERG 融合蛋白可以有效抑制前列腺癌的发展。通过联合检测血 PSA, 尿 PCA 3 及 TMPRSS2-ERG 发现前列腺癌诊断的灵敏度可达 80%, 特异度达 90%。

5.3 长链非编码 RNA 长链非编码 RNA (lncRNA) 是一类长度大于 200nt 的非编码 RNA, lncRNA 不参与蛋白质的编码, 但可以 RNA 的形式在不同水平上调控基因的表达, 相较于 mRNA 而言,

lncRNA 用于临床诊断具有更高的敏感度。

前列腺癌相关转录物 1 (PCAT1) 是一种位于 8q24.21 的非编码 RNA, 可在患者的血液样本中检测出。PCAT1 在前列腺癌组织中高度表达, 且在良性前列腺疾病、前列腺癌和正常人群中表达量存在差异, 但需要指出的是, 其在良性前列腺疾病与前列腺癌中表达差异并不明显, 且 PCAT1 与前列腺癌的 TNM 分期、Gleason 评分之间的相关性也并不明显, 因此较难应用于鉴别诊断与临床分期中。有学者指出^[18], PCAT1 转录后可上调 cMyc 蛋白, 并通过与 cMyc 蛋白结合促进前列腺癌细胞增殖。PCAT1 还可以通过上调 miR-145-5p 介导的肌动蛋白结合蛋白 FSCN1, 促进前列腺癌的增殖、迁移和侵袭。PCAT1 还会通过减少 BRCA2 的表达, 扰乱双链 DNA 的修复, 发挥致癌作用。PCAT1 发挥致癌作用的机制可为前列腺癌的治疗提供新的分子路径。

SChLAP1 是一种在前列腺癌中高表达的非编码 RNA, 可在前列腺癌组织中通过 RT-PCR, Northern 分析等方法测定。SChLAP1 与前列腺癌的增殖密切相关, 将 SChLAP1 基因敲除后, 前列腺癌细胞的增殖受到抑制, 凋亡程序受到促进, 运用 Transwell 实验检测 SChLAP1 基因敲除后前列腺癌细胞的侵袭力发现, 敲除了 SChLAP1 基因的细胞其迁移能力和侵袭力明显降低, 这提示我们 SChLAP1 与肿瘤的转移密切相关^[19]。此外, SChLAP1 可能通过调节 miR-198 的表达, 诱导丝裂原活化蛋白激酶 1 (MAPK1) 信号通路的磷酸化, 从而影响前列腺癌的进展, 在一项 SChLAP1 基因敲除的小鼠模型实验的结果也表明, SChLAP1 通过 miR-198/MAPK1 信号通路调控肿瘤的生长和迁移^[20], 这提示我们 SChLAP1 基因可以为前列腺癌的治疗提供新方向。

肺腺癌转移相关转录本 1 (MALAT-1) 常作为肺腺癌转录本相关的 lncRNA 被广泛报道, 近年来被发现 MALAT-1 也是与前列腺癌的转移相关的转录因子, 常在活检阳性的患者尿液中被检出。沉默 MALAT1 基因, 可以抑制前列腺癌细胞的迁移、侵袭和上皮间充质转化, 使细胞周期停滞, 提示我们 MALAT1 与前列腺癌细胞的迁移、转移之间的相关性。MALAT1 通过与 CORO1C 竞争 miR-1-3p 的结合位点来调节 CORO1C 的表达, 影响前列腺癌的迁移和侵袭^[21]。此外 MALAT1 的功能可能与雄激素有关, 因此进一步探究雄激素对 MALAT1 在前列腺癌中的作用机制是必要的。有学者认为 MALAT1 在体内外的实验结果存在不一致的现象, 仍需进一步的探究^[22]。

长链非编码 RNA00467(LINC00467) 可在前列腺癌组织中通过 RT-PCR 的方法被检出, 具有促进癌细胞增殖和迁移的作用。LINC00467 在癌组织和癌旁组织的表达有明显差异, 在癌组织中表达量明显增高。一项关于 LINC00467 的体外实验中发现, 敲减 LINC00467 的表达后, 前列腺癌细胞的增殖和迁移能力被明显抑制^[23]。LINC00467 可通过 M2 巨噬细胞极化和 miR-494-3p/STAT3 轴促进前列腺癌进展, M2 巨噬细胞极化可诱导血管生成、转移和免疫逃逸参与肿瘤的发展。通过抑制 LINC00467 的表达, 可削弱前列腺癌的转移, 可有效改善前列腺癌的预后较差的现状。

5.4 前列腺癌基因 3 (PCA3) PCA3 是一种非编码的 RNA, 仅在前列腺和肾脏中表达, 在正常人体内 PCA3 在前列腺和肾脏中的表达皆处于微量表达水平, 而在 90% 以上的前列腺癌患者体内的 PCA3 则处于高表达状态, 可为正常状态的 100 倍, 是迄今为止特异度最高的肿瘤标志物之一。在临床检测上, 可在经过前列腺按摩后的尿沉渣中检出^[24], 目前较为常用的检测 PCA3 的方法是运用逆转录聚合酶链反应 (RT-PCR) 检测 PCA3mRNA 水平, 与原位杂交法相比具有观测时间短、灵敏度高等优势^[25]。近年来提出了 PCA3 评分的概念, 其计算公式为 $PCA3mRNA/PSA mRNA \times 1000$, PCA3 评分综合了 PCA3 和 PSA 两项指标的检测水平, 有学者指出采用 PCA3 评分值来诊断前列腺癌, 其效能要明显高于单独检测血清中的 PSA 水平, 且在一定程度能弥补 PSA 对前列腺癌特异度不足的缺陷^[26]。

在前列腺癌的鉴别中, PCA3 展示出极佳的优势, 因其在其他类别的癌组织中未检测出高表达的现象, 可用于前列腺癌的诊断, 且具有较高的特异度^[27]。目前通过实时定量逆转录 PCR 实验证实, PCA3 在前列腺良性疾病的组织中并没有呈现高表达状态, 这对将 PCA3 用于鉴别良性前列腺增生性疾病和前列腺癌具有重要的临床意义^[28]。同时, PCA3 能够更好地预测首次活检的结果, 在前列腺癌的诊断中, 穿刺活检作为确诊前列腺癌的金标准, 仍存在由于病灶定位不清等原因造成的假阴性现象, 对于活检阴性的患者, 在 2012 年美国食品药品监督管理局 (FDA) 将 PCA3 作为对以前活检阴性但仍被认为有风险并可能需要重复活检的男性的实验室诊断指标^[29]。对于 PSA 处于灰区且被诊断为前列腺癌的患者来说, 前列腺癌患者 PCA3 评分要明显高于良性前列腺增生的患者, 这一结果对有效减少不必要的活检带来福音。PCA3 的前列腺癌的分级分期中也具有一定的临床价值, PCA3 与肿瘤的侵袭性密切相关, 在陈鹏等^[30]的一项关于

PCA3 评分与前列腺癌 Gleason 评分相关性的研究中指出, PCA3 评分值在 Gleason 评分为 8~10 分和 5~7 分的两组间存在明显差别。此外, PCA3 与其他指标如 PHI 等联合应用也可作为未来的研究方向。PCA3 目前的研究和临床应用亦存在一些问题, 首先标本的采集需要配合规范的前列腺按摩手法, 在一定程度上加大了临床医生的工作强度。第二, PCA3 的检测费用相对较高, 检测程序相对较复杂, 不适用于大量人群的普遍筛查。第三, 目前 PCA3 评分没有统一的截断值, 欧洲以 $PCA3 \geq 35$ 分作为初次活检的标准, 国内的研究相对较少, 仍需学者们进行深入的探索和研究^[31]。

6 展望

新型的前列腺癌标志物的研究对临床具有重大的意义。第一, 新型标志物的灵敏度和准确度较高, 可广泛应用于前列腺疾病的鉴别诊断、前列腺癌的筛查、监测和预后中。第二, 新型标志物的应用可以有效减少临床的过度穿刺现象, 在一定程度上缓解穿刺给患者带来的身体与经济压力。第三, 对具有前列腺癌家族史和普遍人群的早期筛查具有重大意义, 有效的降低了我国因癌前筛查不足导致的死亡率偏高的情况, 且新型标志物的应用可提高筛查的准确性。

现今广泛应用的标志物由最初的 ACP 逐渐演变为 PSA, 大多数新型的前列腺癌标志物尚未应用至临床中。p2PSA, PSMA 等可通过血液检测, 采集方法便捷, 检测方法简单, 可与 PSA 共同应用至临床生化检测中。前列腺癌的基因检测并未在临床中实施, 其检测的基因 PANEL 并未确定, TMPRSS2-ERG/ETS 基因融合、长链非编码 RNA、GSTP1 启动子甲基化、PCA3 等在未来可考虑作为前列腺癌基因 PANEL 应用在临床检测中。

目前许多新型前列腺癌标志物的研究仍在发展中, 期望以新型标志物来解决现行临床应用的 PSA 特异度低、过度诊断的问题, 但仍缺少大规模、前瞻性的临床试验佐证。在未来的研究中, 致力于实现新型标志物应用于临床, 切实解决临床问题, 将成为各国学者的新方向。

参考文献:

- [1] FREDJ Z, BEN ALI M B, ABBAS M N, et al. Determination of prostate cancer biomarker acid phosphatase at a copper phthalocyanine modified screen printed gold transducer[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2019, 1057:98-105.
- [2] 黄汝杭, 陈志远, 周懂晶, 等. 探讨前列腺酸性磷酸酶联合 MRI 对前列腺癌的诊断作用 [J]. *现代医用影像学*, 2018,27(3):741-742, 745.
- [3] HUANG Ruhang, CHEN Zhiyuan, ZHOU Dongjing, et al. To investigate the diagnostic value of prostate acid phosphatase combined with MRI in prostate cancer[J]. *Modern Medical Imageology*, 2018,27(3):741-742, 745.
- [3] 王祥卫, 张志宏. TrACP 在诊断和预测前列腺癌骨转移中的临床意义 [J]. *局解手术学杂志*, 2015, 24(5): 510-512.
- WANG Xiangwei, ZHANG Zhihong. Clinical significance of TrACP in diagnosis and prediction of bone metastasis in prostate cancer[J]. *Journal of Regional Anatomy and Operative Surgery*, 2015, 24(5):510-512.
- [4] 贾伟, 吴波, 陈寿, 等. 前列腺健康指数及 *f*/tPSA 对于 PSA “灰区” 前列腺癌诊断价值比较的 Meta 分析 [J]. *中华腔镜泌尿外科杂志(电子版)*, 2021, 15(6): 478-483.
- JIA Wei, WU Bo, CHEN Qian, et al. Prostate health index versus free/total PSA for prostate cancer detection in patients with PSA levels in “gray area”: a systematic analysis[J]. *Chinese Journal of Endourology(Electronic Edition)*, 2021, 15(6):478-483.
- [5] 付贤, 何华东, 王于勇, 等. 血 PSA, MRI 和超声造影联合应用在前列腺癌中的诊断价值 [J]. *实用肿瘤杂志*, 2018, 33(6):529-532.
- FU Xian, HE Huadong, WANG Yuyong, et al. Value of combined usage of PSA, MRI and contrast-enhanced ultrasonography in diagnosis of prostate cancer[J]. *Journal of Practical Oncology*, 2018,33(6):529-532.
- [6] CHENG Y T, HUANG C Y, CHEN C H, et al. Preoperative %p2PSA and prostate health index predict pathological outcomes in patients with prostate cancer undergoing radical prostatectomy[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1):776.
- [7] OTHMAN H, ABU YAMIN AH, MD ISA N, et al. Diagnostic performance of prostate health index (PHI) in predicting prostate cancer on prostate biopsy[J]. *Malaysian Journal of Pathology*, 2020,42(2):209-214.
- [8] SRIPLAKICH S, LOJANAPIWAT B, CHONGRUKSUT W, et al. Prospective performance of the prostate health index in prostate cancer detection in the first prostate biopsy of men with a total prostatic specific antigen of 4–10 ng/ml and negative digital rectal examination[J]. *Prostate International*, 2018,6(4):136-139.
- [9] 潘良明, 沈菲菲, 马晓英, 等. 血清前列腺健康指数对 tPSA 灰区前列腺癌患者的诊断价值探讨 [J]. *现代检验医学杂志*, 2021,36(1):72-76, 99.
- PAN Liangming, SHEN Feifei, MA Xiaoying, et al. Diagnostic value of serum prostate health index in prostate cancer patients with PSA gray area[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36(1):72-76, 99.
- [10] HSIEH P, LI Weijuan, LIN Weiching, et al. Combining prostate health index and multiparametric magnetic resonance imaging in the diagnosis of clinically significant prostate cancer in an Asian population[J]. *World Journal of Urology*, 2020,38(5):1207-1214.
- [11] 胡司琦, 张勇. 68Ga-PSMA-11 与 18F-PSMA-1007 在前列腺癌中的应用 [J]. *新医学*, 2022,53(1):5-9.

- HU Siqu, ZHANG Yong. Application of 68Ga-PSMA-11 and 18F-PSMA-1007 in prostate cancer[J]. *Journal of New Medicine*, 2022, 53(1): 5-9.
- [12] 陈肖玥, 戴军, 程然, 等. 18F-PSMA 联合 18F-FDG 双核素 PET/MR 显像对前列腺癌术前评估的临床价值[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2021, 32(12): 876-883.
- CHEN Xiaoyue, DAI Jun, CHENG Ran, et al. Clinical value of 18F-PSMA and 18F-FDG dual-nuclide PET/MR imaging in preoperative evaluation of prostate cancer[J]. *Journal China Clinic Medical Imaging*, 2021, 32(12): 876-883.
- [13] 陈培, 邓钦木, 李丹丹. 血浆 Septin9 甲基化检测在结直肠癌中的诊断价值[J]. *现代检验医学杂志*, 2020, 35(4): 10-13.
- CHEN Pei, DENG Qinmu, LI Dandan. Diagnostic value of plasma Septin9 methylation in screening of colorectal cancer[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2020, 35(4): 10-13.
- [14] LEE J J, YANG Hongye, FRANC B L, et al. Deep learning detection of prostate cancer recurrence with ¹⁸F-FACBC (fluciclovine, Axumin[®]) positron emission tomography[J]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2020, 47(13): 2992-2997.
- [15] ZHOU Xueliang, JIAO Dechao, DOU Mengmeng, et al. Association of glutathione-S-transferase p1 gene promoter methylation and the incidence of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 2019, 145(8): 1939-1948.
- [16] SANTRIC V, DRAGICEVIC D, MATIC M, et al. Polymorphisms in genes encoding glutathione transferase pi and glutathione transferase omega influence prostate cancer risk and prognosis[J]. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2021, 8: 620690.
- [17] BOSE R, KARTHAUS W R, ARMENIA J, et al. ERF mutations reveal a balance of ETS factors controlling prostate oncogenesis[J]. *Nature*, 2017, 546(7660): 671-675.
- [18] REZATABAR S, MOUDI E, SADEGHI F, et al. Evaluation of the plasma level of long non-coding RNA PCAT1 in prostatic hyperplasia and newly diagnosed prostate cancer patients[J]. *The Journal of Gene Medicine*, 2020, 22(10): e3239.
- [19] MEHRA R, UDAGER A M, AHEARN T U, et al. Overexpression of the long non-coding RNA SchLAP1 Independently predicts lethal prostate cancer[J]. *European Urology*, 2016, 70(4): 549-552.
- [20] LI Ye, LUO Haihong, XIAO Nan, et al. Long noncoding RNA SchLAP1 accelerates the proliferation and metastasis of prostate cancer via targeting miR-198 and promoting the MAPK1 pathway[J]. *Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics*, 2018, 26(1): 131-143.
- [21] DAI Xiaofen, LIANG Zuowen, LIU Lingyun, et al. Silencing of MALAT1 inhibits migration and invasion by sponging miR-1-3p in prostate cancer cells[J]. *Molecular medicine reports*, 2019, 20(4): 3499-3508.
- [22] FERRI C, DI BIASE A, BOCCHETTI M, et al. MiR-423-5p prevents MALAT1-mediated proliferation and metastasis in prostate cancer[J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2022, 41(1): 20.
- [23] JIANG Hao, DENG Wen, ZHU Ke, et al. LINC00467 promotes prostate cancer progression via M2 macrophage polarization and the miR-494-3p/STAT3 axis[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 661431.
- [24] 张可, 蒋伟, 黎卓君, 等. 尿液前列腺癌基因 (PCA3) 联合多参数磁共振对前列腺癌的诊断价值[J]. *中华腔镜泌尿外科杂志 (电子版)*, 2021, 15(6): 463-466.
- ZHANG Ke, JIANG Wei, LI Zhuojun, et al. A pilot study on urinary PCA3 combined with multiparametric MRI for the diagnosis of prostate cancer[J]. *Chinese Journal Endourology (Electronic Edition)*, 2021, 15(6): 463-466.
- [25] LI Meifeng, ZHOU Dong, ZHANG Weili, et al. Urine PCA3 mRNA level in diagnostic of prostate cancer[J]. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 2018, 14(4): 864-866.
- [26] HTOO K P P, YAMKAMON V, YAINOY S, et al. Colorimetric detection of PCA3 in urine for prostate cancer diagnosis using thiol-labeled PCR primer and unmodified gold nanoparticles[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2019, 488: 40-49.
- [27] 闫瑾, 李小珍, 杨飞. 外周血前列腺癌抗原 3 基因检测对前列腺癌诊断的 meta 分析[J]. *现代检验医学*, 2019, 34(5): 40-44, 51.
- YAN Jin, LI Xiaozhen, YANG Fei. Validity of PCA3 gene test in peripheral blood for prostate cancer diagnosis: a meta-analysis[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2019, 34(5): 40-44, 51.
- [28] ASKARI M, YAZDANI A, YAZDANI M, et al. Serum levels of total and urine level of PCA3 in patients with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer[J]. *American Journal of Clinical and Experimental Urology*, 2020, 8(1): 43-47.
- [29] ALSHALALFA M, VERHAEGH G W, GIBB E A, et al. Low PCA3 expression is a marker of poor differentiation in localized prostate tumors: exploratory analysis from 12 076 patients[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(31): 50804-50813.
- [30] 陈鹏, 姜雪燕. PCA3 评估前列腺癌治疗效果的临床研究[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2020, 8(2): 85, 100.
- CHEN Peng, JIANG Xueyan. Clinical study of PCA3 to evaluate the therapeutic effect of prostate cancer[J]. *Cardiovascular Disease Electronic Journal of integrated traditional Chinese and Western Medicine (Electronic)*, 2020, 8(2): 85, 100.
- [31] MAO Zujie, JI Alin, YANG Kebing, et al. Diagnostic performance of PCA3 and hK2 in combination with serum PSA for prostate cancer[J]. *Medicine*, 2018, 97(42): e12806.

收稿日期: 2022-06-20

修回日期: 2022-08-05