

前列腺癌尿液肿瘤标志物的研究进展

王诗钧, 李英杰, 文进

中国医学科学院北京协和医院泌尿外科, 北京 100730

通信作者: 文进, E-mail: wjpumch@163.com

【摘要】 前列腺癌是男性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一, 也是导致男性癌症死亡的第五大原因, 早期诊治可改善患者预后。目前, 前列腺癌的诊断主要依赖于直肠指诊或血清前列腺特异性抗原 (prostate specific antigen, PSA) 检测后前列腺穿刺活检确诊。但血清 PSA 检测特异性较低, 不能有效区分惰性前列腺癌与具有临床意义的前列腺癌, 导致不必要的活检及过度治疗, 因此迫切需要更具特异性的肿瘤标志物。前列腺癌细胞可将肿瘤标志物释放至前列腺液中, 而后进入尿液, 因此通过尿液即可检测前列腺癌肿瘤标志物。近年来, 已开发了多种基于尿液及其外泌体的肿瘤标志物, 如 PSA、PCA3、MALAT1 及微 RNA 等, 本文将阐述尿液肿瘤标志物在前列腺癌诊断中的研究进展。

【关键词】 肿瘤标志物; 前列腺癌; 尿液; 诊断

【中图分类号】 R737.25; R730.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2022)04-0652-06

DOI: 10.12290/xhyxzz.2021-0774

Advances in Urinary Tumor Markers of Prostate Cancer

WANG Shijun, LI Yingjie, WEN Jin

Department of Urology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: WEN Jin, E-mail: wjpumch@163.com

【Abstract】 Prostate cancer (PCa) is currently the second most common cancer in men worldwide. The current gold standard for diagnosing PCa relies on ultrasound-guided systematic core needle biopsy after detection changes in a digital rectal examination and elevated prostate-specific antigen (PSA) level in the blood serum. Yet, serum PSA cannot reliably discriminate between benign pathologies and clinically significant forms of PCa. A common problem caused by the low specificity of this marker is over diagnosis, which leads to unnecessary biopsies and over treatment. This may be associated with various treatment complications (such as bleeding or infection) and generate unnecessary costs. Therefore, there is an urgent need for more specific and predictive biomarkers to effectively discriminate between aggressive and nonaggressive tumors and to avoid unnecessary prostate biopsies. Biomarkers derived from prostate cancer cells are released into prostatic fluids and then into urine. Urine after manipulation of the prostate is enriched with PCa biomarkers, including prostate cancer cells, DNAs, RNAs, proteins and other small molecules. In recent years, several non-invasive, cost-effective, high-accuracy urinary diagnostic biomarkers such as PSA, PCA3, MALAT1 and microRNA have been developed. This article reviews the biomarkers for the non-invasive testing of PCa in urine.

基金项目: 中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金 (2019XK320027); 外国文教专家项目管理基金 (G20190001645)

引用本文: 王诗钧, 李英杰, 文进. 前列腺癌尿液肿瘤标志物的研究进展 [J]. 协和医学杂志, 2022, 13 (4): 652-657. doi: 10.12290/xhyxzz.2021-0774.

【Key words】 tumor marker; prostate cancer; urine; diagnosis

Funding: Non-profit Central Research Institute Fund of Chinese Academy of Medical Sciences (2019XK320027); Project Management Fund of Foreign Cultural and Educational Experts (G20190001645)

Med J PUMCH, 2022, 13(4): 652-657

前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 是指发生于前列腺上皮的恶性肿瘤, 是男性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一, 也是导致男性癌症死亡的第五大原因。根据国际癌症研究机构的统计数据, 2020 年全球 PCa 新发病例约 141.4 万例, 死亡病例 37.5 万例^[1]。中国 PCa 新发病例约 11.5 万例, 死亡病例约 5.1 万例^[1]。与欧美国家相比, 我国 PCa 的发病率及死亡率均较低, 但近年来呈快速增长趋势, 此外我国 PCa 患者 5 年生存率仅为 69.2%, 远低于欧美发达国家的平均水平 (80%以上)^[2]。其原因可能在于我国初诊 PCa 患者的临床分期较晚, 导致预后较差^[3-4]。因此, 早期诊断、早期识别具有临床意义的侵袭性 PCa 是提高我国 PCa 患者生存率的关键。目前, PCa 的早期诊断主要依赖于血清前列腺特异性抗原 (prostate specific antigen, PSA) 检测, 以及经直肠前列腺指诊评估后行前列腺穿刺活检确诊。但血清 PSA 检测的特异性及敏感性均差强人意, 尤其当血清 PSA 检测值落入“灰区” (4~10 $\mu\text{g/L}$) 时, 仅 25%~30% 的患者前列腺穿刺活检结果表现为阳性^[5-6]。由于血清 PSA 检测的特异性低, 致使过度诊断、过度治疗, 造成了巨大的社会资源浪费, 同时增加了患者不必要的痛苦。因此, 基于血清 PSA 的 PCa 早期筛查一直存在争议^[7]。

为解决上述问题, 研究人员对检测、诊断 PCa 的特异性和敏感性肿瘤标志物产生了极大兴趣。PCa 细胞或其产生的物质可存在于前列腺液中, 而后进入尿液, 因此可通过分析尿液中的生物活性物质研究 PCa^[8], 且以尿液作为 PCa 肿瘤标志物的来源, 具有无创、易获得、样本量大的优势。近年来, 通过对尿液的分析研究, 发现了一批包括 DNA、RNA、蛋白质、外泌体在内的极具潜力的候选肿瘤标志物。

1 尿液肿瘤标志物

1.1 PCA3

PCA3 是定位于第 9 号染色体 (9q21~22) 的长链非编码 RNA, 由 Bussemakers 等^[9]于 1999 年发现, 其具有高度的前列腺组织特异性, 且在 PCa 组织及 PCa 转移瘤组织中过表达^[10]。定量检测经直肠指诊

后尿液中 PCA3 与 PSA mRNA 的浓度, 两者的比值即为 PCA3 评分。PCA3 评分是第一个获美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准的基于尿液肿瘤标志物的检测评分^[11]。Proussard 等^[12]回顾了关于 PCA3 诊断能力的临床研究, 研究对象包括初次前列腺穿刺活检和重复穿刺活检的患者, PCA3 预测 PCa 穿刺阳性结果的诊断指标曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.64~0.83, 所有纳入研究的患者 PCA3 在 AUC 方面均优于血清 PSA。Lee 等^[13]的一项荟萃分析纳入了 54 项研究 (17 575 例患者), PCA3 评分的总灵敏度、特异度和诊断优势比分别为 71% (95% CI: 67%~74%)、68% (95% CI: 63%~74%) 和 5.28 (95% CI: 4.28~6.51), 合并 AUC 为 0.75 (95% CI: 0.71~0.79)。研究表明, PCA3 检测在诊断 PCa 方面优于血清 PSA。

目前关于 PCA3 与血清 PSA 的研究已广泛开展, 研究结论基本一致, 其主要临床价值在于评估重复活检的决策, 但其在判断侵袭性 PCa 及 PCa 患者预后方面的价值有限。目前存在争议的是 PCA3 评分最佳临界值问题, 有研究指出 PCA3 评分取单一临界值时存在一定局限性, 当 PCA3 评分取较低临界值时, 可获得较高的阴性预测值; 而取较高临界值时, 可获得较高的阳性预测值; 当评分位于二者之间时, 存在类似于血清 PSA 的“灰区”^[14]。通过联合其他肿瘤标志物, 或许可克服上述局限。

1.2 TMPRSS2-ERG

基因融合通常由染色体重排所致, 研究发现 PCa 也存在基因融合。2005 年, Tomlins 等^[15]第一次发现了前列腺基因融合, 包括一个横跨膜的丝氨酸蛋白酶 2 (transmembrane protease serines 2, TMPRSS2) 基因和 ETS 转录因子基因 (包括 ETI、ETV4、ETV5、ELK4 和 ERG)。ETS 转录基因家族与细胞增殖、凋亡、应激反应及血管生成等密切相关。研究发现, TMPRSS2-ERG 融合基因存在于 50% 的 PCa 患者, 可在按摩前列腺后经尿液检测到。一项纳入 109 例患者的队列研究显示, 该融合基因诊断 PCa 的特异度为 93%, 阳性预测值为 94%, 但灵敏度仅为 37%^[16]。有趣的是, 有研究发现尿液 TMPRSS2-ERG 联合 PCA3 具有额外的诊断

价值,可将欧洲前列腺癌筛查随机研究风险计算模型的 AUC 由 0.799 增至 0.833;与此同时,当 PCA3 联合 TMPRSS2-ERG 时,其灵敏度从 68% 提高至 76%^[17]。根据此项研究,密歇根大学开发了一套基于尿液 TMPRSS2-ERG、PCA3 和血清 PSA 的新型 PCa 诊断预测模型 MyProstateScore (MPS)。该模型在一项队列研究 ($n=1125$) 中得到了验证,其诊断能力优于单独血清 PSA^[18]。MPS 用于预测 PCa 穿刺阳性结果的 AUC 为 0.75。更重要的是,其预测是否为侵袭性 PCa (Gleason 评分 ≥ 7) 的 AUC 为 0.77,远优于单独血清 PSA (AUC: 0.651)^[18]。为验证 MPS 评分对侵袭性 PCa 的识别能力,Sanda 等^[19]的一项前瞻性多中心队列研究 ($n=1077$) 显示,与单独血清 PSA 相比,MPS 可提高侵袭性 PCa 的检测率。当取灵敏度 95% 为截断值时,检测高级别 PCa 的特异度从 18% (单独血清 PSA) 提高至 39%,可避免 42% 的不必要活检。Tosoian 等^[20]在研究中采用 MPS 诊断识别侵袭性 PCa,当 MPS 评分 < 10 时,其灵敏度和阴性预测值分别为 96% 和 97%,可减少 33% 的不必要活检,与此同时仅漏诊 3% 的侵袭性 PCa。综上所述,TMPRSS2-ERG 对于预测侵袭性 PCa 具有较高的临床价值,但单独应用时灵敏度较低,与 PCA3 联合应用可使两者的诊断能力均获得较大提升。目前,MPS 评分的成功应用提示多种肿瘤标志物联合应用可能是提高其诊断能力的研究方向。

1.3 MALAT1

MALAT1 是定位于第 11 号染色体 (11q13) 的长链非编码 RNA^[21]。MALAT1 在多种类型的恶性肿瘤中发挥促癌作用,包括肝细胞癌、肺癌和结直肠癌等^[22]。研究发现,在 PCa 组织中也出现了 MALAT1 过表达,且 MALAT1 过表达与 PCa 组织的侵袭性高度相关^[23]。Wang 等^[24]在 218 例 PCa 患者的回顾性研究和 216 例 PCa 患者的前瞻性队列研究中发现,当作为独立预测因子时,活检阳性病例的 MALAT1 评分显著高于活检阴性者;PSA 值处于 4~10 $\mu\text{g/L}$ “灰区”的患者,MALAT1 的 AUC 分别为 0.670 和 0.742,优于血清总 PSA (0.545 和 0.601) 或游离 PSA 与血清总 PSA 的比值 (0.622 和 0.627)。根据决策曲线分析,采用 25% 为临界值,MALAT1 模型在 PSA 为 4~10 $\mu\text{g/L}$ 的队列中可避免 30.2%~46.5% 的不必要活检,且不会遗漏任何侵袭性 PCa^[24]。目前,MALAT1 在 PCa 进展及转移方面发挥重要作用,但其特异性相较于 PCA3 差^[25]。根据现有研究,MALAT1 的临床价值可用于预测癌症进展及转移,与

其他特异性较高的成熟标志物联合应用,理论上具有更高的诊断价值,但相关临床研究较少,需多中心前瞻性研究进一步验证。

1.4 PSA

1985 年,Graves 等^[26]第一次报道尿液中存在 PSA。但早期对于尿液 PSA 诊断价值的研究结果存在矛盾,因此其诊断价值一直存在争议^[27-28]。最新研究显示,尿液 PSA 的低表达与 PCa 的发生和进展相关^[29]。PSA 是一种激肽释放酶,由排列在腺泡和前列腺腺管内的上皮细胞产生。当癌症进展时,腺体结构发生破坏,PSA 大量释放入血,因此血清 PSA 并不能反映 PCa 组织的 PSA 表达情况。研究发现,高级别 PCa 组织中存在 PSA 表达丢失^[30-31],PCa 组织中 PSA 的低表达与更高的 Gleason 评分和细胞增殖增加相关^[32]。Occhipinti 等^[29]在队列研究 ($n=527$) 发现,尿液 PSA 可直接反映前列腺组织中的 PSA 表达水平,其对侵袭性 PCa 的阴性预测值及阳性预测值分别为 82.8% 和 47.9%,AUC 为 0.691,优于 SOC (standard of care parameters,由血清 PSA、年龄及家族史组成的标准预测模型) 的 0.621,而尿液 PSA 联合 SOC 可将 AUC 升至 0.712。当取 0.4 为临界值时,可避免 26% 的不必要活检,仅漏诊 2% 的侵袭性 PCa。综上所述,PCa 组织中的 PSA 表达缺失可能与癌症分期和预后相关,而尿液 PSA 水平与前列腺组织中的 PSA 表达直接相关,因此检测尿液 PSA 对于区分 PCa 与良性前列腺腺疾病、预测 PCa 分期方面具有一定的潜力。但目前关于尿液 PSA 的研究较少,可能与临床操作异质性较大以及临床效能较低有关,可考虑开展扩大样本量的验证研究或与其他尿液标志物联合建立评分系统,以进一步评估其临床诊断价值。

2 基于尿液外泌体的肿瘤标志物

外泌体是一组直径为 30~180 nm、具有脂质双膜结构的细胞外囊泡。在正常生理或病理生理过程中,几乎所有哺乳动物的细胞均可分泌外泌体,因此外泌体存在于包括尿液在内的所有体液中^[33]。外泌体由内体的膜内陷产生,并在多泡体与质膜融合后分泌至微环境中,在肿瘤微环境形成、侵袭转移以及免疫逃逸等过程中发挥至关重要的作用^[34-35]。由于外泌体携带了来源细胞的核酸、蛋白质及代谢产物,因此可很好地反映其来源细胞的生物学特质。此外,外泌体内容物被其脂质双层保护,可免受蛋白酶降解,是高度稳定的生物标志物来源^[36]。

2.1 尿液外泌体肿瘤标志物及其联合检测

ExoDx Prostate Test 是第一个被 FDA 认证的外泌体液体活检产品,其通过检测尿液外泌体中 PCA3、ERG、SPDEF 的表达水平以获得 EPI (ExoDx Prostate IntelliScore) 评分。EPI 评分旨在对 PSA “灰区” 的患者进行筛查,以减少不必要的穿刺活检。EPI 评分 >15.6 提示高级别 PCa 的风险增大。与 PCa 的其他尿液肿瘤标志物相比,ExoDx Prostate Test 无需在尿液收集前进行前列腺按摩^[37-38]。

Donovan 等^[37]对 195 例 (PSA 为 4~10 $\mu\text{g/L}$) 等待初次活检的患者进行 ExoDx Prostate Test 测试,结果显示其对于高级别 PCa 的阴性预测值和阳性预测值分别为 97.5% 和 37.5%; EPI 评分联合 SOC 诊断模型可显著提高 SOC 对于高级别 PCa 的诊断价值,将 AUC 由 0.67 提高至 0.80。随后在等待初始活检且血清 PSA 水平在 2~20 $\mu\text{g/L}$ 之间的队列研究 ($n=519$) 中进行了验证,结果显示 EPI 评分截断值为 15.6 时,对侵袭性 PCa 诊断的灵敏度和阴性预测值分别为 91.9% 和 91.3%, AUC 为 0.71。ExoDx Prostate Test 联合 SOC 诊断模型的 AUC 为 0.73, 优于 SOC 诊断模型 (AUC: 0.63), 可避免 27% 的无效活检, 仅漏诊 8% 的侵袭性 PCa^[38]。Mckiernan 等^[39]对 504 例年龄 >50 岁且 PSA 为 2~10 $\mu\text{g/L}$ 的患者开展的前瞻性队列研究,取得了一致的研究结果, ExoDx Prostate Test 联合 SOC 诊断模型的 AUC 为 0.71。当 EPI 评分截断值为 15.6 时,其灵敏度及阴性预测值分别为 93% 和 89%, 可避免 26% 的不必要前列腺穿刺活检, 总活检率为 20%, 侵袭性 PCa 漏诊率仅为 7%。随后, Mckiernan^[40]等在一项最新队列研究 ($n=229$) 中进一步评估了 ExoDx Prostate Test 对重复活检患者的诊断能力,对于诊断预测初次活检为阴性的侵袭性 PCa 患者, EPI 评分优于 ERSPC 和血清 PSA 风险预测模型,当 EPI 评分临界值为 15.6 时, 阴性预测值为 92%, AUC 为 0.66 (95% CI: 0.55~0.78), 可避免 26% 的不必要活检, 仅漏诊 2.6% 的侵袭性 PCa。该研究中 71.6% 的患者为白种人, 14.4% 的患者为非裔美国人, 是目前种族群体最为多样化的研究。目前, 尚无针对亚洲人群特别是中国人群的研究, ExoDx Prostate Test 对于中国人群的最佳临界值、诊断预测的准确性亟待研究评估。

2.2 尿液外泌体中的微 RNA

微 RNA (microRNA, miRNA) 是一类由内源基因编码、长度约为 22 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子,参与转录后的基因表达调控^[41]。近年来,由于

miRNA 与肿瘤细胞的增殖、分化、凋亡、血管生成密切相关,因此其作为潜在的肿瘤标志物日益受到广泛关注^[42]。Samsonov 等^[43]在研究中发现,与健康受试者相比,PCa 患者的尿液外泌体中 miR-574-3p、miR-141 及 miR-21 的表达显著增高。但 Foj 等^[44]的研究发现,PCa 患者尿液外泌体中 miR-21 及 miR-375 高表达,而 miR-141 低表达。尿液外泌体 miRNA 分离方法的不同,可能是导致这一差异的主要原因。该研究还发现联合检测 miR-21 及 miR-375 具有较高的诊断效能,其 AUC 可达 0.872,但因研究纳入的样本量较小,其结果仍需临床试验进一步验证。此外,Rodríguez 等^[45]的研究采集了 PCa 患者与正常人群的尿液外泌体样本,发现 PCa 患者存在 5 种 miRNA 表达下调,其中 miR-196a-5p 及 miR-501-3p 具有诊断价值。目前,尿液外泌体 miRNA 作为 PCa 诊断标志物的研究尚处于起步阶段,其主要挑战为缺乏标准化的分离纯化方法,尚不清楚不同分离方法对于 miRNA 表达产生的影响。但外泌体 miRNA 仍为极具潜力的 PCa 肿瘤标志物,可为 PCa 的早期诊断及预后带来更多可能性。

3 小结与展望

尿液肿瘤标志物在 PCa 早期诊断中具有广阔的发展前景,多种肿瘤标志物联合应用可提高其诊断效能。但是,各种新兴尿液肿瘤标志物之间缺乏“头对头”对比数据,由于尿液收集方法及样本处理等方面存在较大差异,不同研究之间进行比较较为困难。更重要的是,欧美人群与亚洲人群的 PCa 遗传特征存在较大差异^[46],尿液肿瘤标志物对于亚洲人群的最佳截断值、诊断效能评估尚需更多大样本临床研究验证。

尽管 PCa 尿液活检存在一定的局限性,但其代表了一种有价值的非侵入性癌症检测方法,其对于早期识别侵袭性 PCa,减少非必要穿刺活检,减少医疗资源浪费具有重要临床意义。或许在不久的将来,基于尿液肿瘤标志物的尿液活检方法将改变 PCa 的诊断和治疗模式,但需开展大规模前瞻性随机对照试验研究加以验证。

作者贡献:王诗钧负责整理文献资料、撰写论文;李英杰负责修订论文初稿;文进负责指导论文写作及审校。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71: 209-249.
- [2] Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries [J]. *Lancet*, 2018, 391: 1023-1075.
- [3] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71: 7-33.
- [4] Wong MC, Goggins WB, Wang HH, et al. Global Incidence and Mortality for Prostate Cancer: Analysis of Temporal Patterns and Trends in 36 Countries [J]. *Eur Urol*, 2016, 70: 862-874.
- [5] Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, et al. Lead Time and Overdiagnosis in Prostate-Specific Antigen Screening: Importance of Methods and Context [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101: 374-383.
- [6] Salagierski M, Schalken JA. Molecular diagnosis of prostate cancer: PCA3 and TMPRSS2: ERG gene fusion [J]. *J Urol*, 2012, 187: 795-801.
- [7] Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, et al. Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force [J]. *JAMA*, 2018, 319: 1914-1931.
- [8] Eskra JN, Rabizadeh D, Pavlovich CP, et al. Approaches to urinary detection of prostate cancer [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2019, 22: 362-381.
- [9] 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: 5975-5979.
- [10] Truong M, Yang B, Jarrard DF. Toward the detection of prostate cancer in urine: a critical analysis [J]. *J Urol*, 2013, 189: 422-429.
- [11] Marks LS, Fradet Y, Deras IL, et al. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy [J]. *Urology*, 2007, 69: 532-535.
- [12] Ploussard G, de la Taille A. The role of prostate cancer antigen 3 (PCA3) in prostate cancer detection [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2018, 18: 1013-1020.
- [13] Lee D, Shim SR, Ahn ST, et al. Diagnostic Performance of the Prostate Cancer Antigen 3 Test in Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-analysis [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2020, 18: 402-408. e5.
- [14] Saleiccia S, Capriotti AL, Laganù A, et al. Biomarkers in Prostate Cancer Diagnosis: From Current Knowledge to the Role of Metabolomics and Exosomes [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 4367.
- [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: 644-648.
- [16] Hessels D, Smit FP, Verhaegh GW, 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: 5103-5108.
- [17] 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: 534-542.
- [18] Tomlins SA, Day JR, Lonigro RJ, et al. Urine TMPRSS2: ERG Plus PCA3 for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment [J]. *Eur Urol*, 2016, 70: 45-53.
- [19] 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: 1085-1093.
- [20] Tosoian JJ, Trock BJ, Morgan TM, et al. Use of the MyProstateScore Test to Rule Out Clinically Significant Cancer: Validation of a Straightforward Clinical Testing Approach [J]. *J Urol*, 2021, 205: 732-739.
- [21] 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: 8031-8041.
- [22] Luan W, Li L, Shi Y, et al. Long non-coding RNA MALAT1 acts as a competing endogenous RNA to promote malignant melanoma growth and metastasis by sponging miR-22 [J]. *Oncotarget*, 2016, 7: 63901-63912.
- [23] Ren S, Peng Z, Mao JH, et al. RNA-seq analysis of prostate cancer in the Chinese population identifies recurrent gene fusions, cancer-associated long noncoding RNAs and aberrant alternative splicings [J]. *Cell Res*, 2012, 22: 806-821.
- [24] 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: 11091-11102.
- [25] Goyal B, Yadav SRM, Awasthee N, et al. Diagnostic, prognostic, and therapeutic significance of long non-coding RNA MALAT1 in cancer [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1875: 188502.
- [26] Graves HC, Sensabaugh GF, Blake ET. Postcoital detection

- of a male-specific semen protein. Application to the investigation of rape [J]. *N Engl J Med*, 1985, 312: 338-343.
- [27] Bolduc S, Lacombe L, Naud A, et al. Urinary PSA: a potential useful marker when serum PSA is between 2.5 ng/mL and 10 ng/mL [J]. *Can Urol Assoc J*, 2007, 1: 377-381.
- [28] Pannek J, Rittenhouse HG, Evans CL, et al. Molecular forms of prostate-specific antigen and human kallikrein 2 (hK2) in urine are not clinically useful for early detection and staging of prostate cancer [J]. *Urology*, 1997, 50: 715-721.
- [29] Occhipinti S, Mengozzi G, Oderda M, et al. Low Levels of Urinary PSA Better Identify Prostate Cancer Patients [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13: 3570.
- [30] Weir EG, Partin AW, Epstein JI. Correlation of serum prostate specific antigen and quantitative immunohistochemistry [J]. *J Urol*, 2000, 163: 1739-1742.
- [31] Augustin H, Hammerer PG, Graefen M, et al. Characterisation of biomolecular profiles in primary high-grade prostate cancer treated by radical prostatectomy [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2003, 129: 662-668.
- [32] Hammarsten P, Josefsson A, Thysell E, et al. Immunoreactivity for prostate specific antigen and Ki67 differentiates subgroups of prostate cancer related to outcome [J]. *Mod Pathol*, 2019, 32: 1310-1319.
- [33] Yáñez-Mó M, Siljander PR, Andreu Z, et al. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions [J]. *J Extracell Vesicles*, 2015, 4: 27066.
- [34] Théry C, Witwer KW, Aikawa E, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines [J]. *J Extracell Vesicles*, 2018, 7: 1535750.
- [35] Zhang Y, Liu Y, Liu H, et al. Exosomes: biogenesis, biologic function and clinical potential [J]. *Cell Biosci*, 2019, 9: 19.
- [36] Boukouris S, Mathivanan S. Exosomes in bodily fluids are a highly stable resource of disease biomarkers [J]. *Proteomics Clin Appl*, 2015, 9: 358-367.
- [37] Donovan MJ, Noerholm M, Bentink S, et al. A molecular signature of PCA3 and ERG exosomal RNA from non-DRE urine is predictive of initial prostate biopsy result [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2015, 18: 370-375.
- [38] Mckiernan J, Donovan MJ, O'Neill V, et al. A Novel Urine Exosome Gene Expression Assay to Predict High-grade Prostate Cancer at Initial Biopsy [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2: 882-889.
- [39] Mckiernan J, Donovan MJ, Margolis E, et al. A Prospective Adaptive Utility Trial to Validate Performance of a Novel Urine Exosome Gene Expression Assay to Predict High-grade Prostate Cancer in Patients with Prostate-specific Antigen 2-10 ng/ml at Initial Biopsy [J]. *Eur Urol*, 2018, 74: 731-738.
- [40] Mckiernan J, Noerholm M, Tadigotla V, et al. A urine-based Exosomal gene expression test stratifies risk of high-grade prostate Cancer in men with prior negative prostate biopsy undergoing repeat biopsy [J]. *BMC Urol*, 2020, 20: 138.
- [41] Catalanotto C, Cogoni C, Zardo G. MicroRNA in Control of Gene Expression; An Overview of Nuclear Functions [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17: 1712.
- [42] Bertoli G, Cava C, Castiglioni I. MicroRNAs as Biomarkers for Diagnosis, Prognosis and Theranostics in Prostate Cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17: 421.
- [43] Samsonov R, Shtam T, Burdakov V, et al. Lectin-induced agglutination method of urinary exosomes isolation followed by mi-RNA analysis: Application for prostate cancer diagnostic [J]. *Prostate*, 2016, 76: 68-79.
- [44] Foj L, Ferrer F, Serra M, et al. Exosomal and Non-Exosomal Urinary miRNAs in Prostate Cancer Detection and Prognosis [J]. *Prostate*, 2017, 77: 573-583.
- [45] 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: 156.
- [46] Li J, Xu C, Lee HJ, et al. A genomic and epigenomic atlas of prostate cancer in Asian populations [J]. *Nature*, 2020, 580: 93-99.

(收稿: 2021-12-05 录用: 2021-12-29 在线: 2022-04-06)

(本文编辑: 李玉乐)