



《亚洲男性学杂志》(AJA, 双月刊)  
 主办: 上海药物研究所 上海交通大学  
 主编: 王一飞 教授  
 2015年SCI影响因子: 2.644  
 男科: 1/5, 泌尿肾脏科: 23/77  
 在线投稿: <http://mc.manuscriptcentral.com/aja>



地址: 上海市太原路294号16号楼302室  
 电话: 021-5492-2824  
 E-mail: [aja@sibs.ac.cn](mailto:aja@sibs.ac.cn)  
 电子版阅读:  
<http://www.asiaandrology.com>  
<http://www.ajandrology.com>

### “前列腺癌基因组学与表观基因组学的转化”特刊

本期特刊由著名国际男科学专家 Jianfeng Xu 教授、Charles B. Brendler 教授和 William B. Isaacs 教授担任客座主编, 邀请了多位国际知名专家围绕“前列腺癌基因组学与表观基因组学”从不同角度进行了综述。

### 特刊文章

1. 前列腺癌基因组学及表观基因组学的转化: 研究进展及热点  
Wennuan Liu, Jianfeng Xu
2. 个体化前列腺癌管理: 从筛查到治疗  
Carly A Conran, Charles B Brendler, Jianfeng Xu
3. 遗传风险评分在前列腺癌中的临床有效性及实用性  
Brian T Helfand, James Kearns, Carly Conran, Jianfeng Xu
4. 基因风险评分和家族史的前列腺癌风险评估的比较  
Brian T Helfand
5. 基于SNP的人群标准化遗传风险评分: 前列腺癌 (PCa) 遗传风险评估的可选方法  
Carly A Conran, Rong Na, Haitao Chen, Deke Jiang, Xiaoling Lin, S Lilly Zheng, Charles B Brendler, Jianfeng Xu
6. 在预测前列腺癌 (PCa) 及高级别PCa方面, 种族特异性遗传风险评分 (GRS) 比非种族特异性GRS更准确  
Rong Na, Dingwei Ye, Jun Qi, Fang Liu, Xiaoling Lin, Brian T Helfand, Charles B Brendler, Carly Conran, Jian Gong, Yishuo Wu, Xu Gao, Yaqing Chen, S Lilly Zheng, Zengnan Mo, Qiang Ding, Yinghao Sun, Jianfeng Xu
7. 肿瘤基因组DNA的变化及其与前列腺癌临床结局的关系  
Wennuan Liu
8. 前列腺癌的临床变异性和分子异质性  
Thinus Kruger
9. 前列腺癌表观遗传学及其临床应用  
Srinivasan Yegnasubramanian
10. 微小RNA在前列腺癌中的表达及作用: 当前知识和发现的机会文献回顾  
Binod Kumar, Shawn E Lupold
11. 长链非编码RNA在前列腺癌中的文献回顾及临床展望  
Bhavna Malik, Felix Y Feng
12. 临床适用的前列腺肿瘤RNA分析检测法: 实用性及对比性  
Rong Na, Yishuo Wu, Qiang Ding, Jianfeng Xu
13. 雄激素受体剪接异构体-7 (AR-V7) 对转移性去势治疗无效性前列腺癌的治疗的推断性研究进展  
Jun Luo
14. 基因组预测因子用于治疗晚期前列腺癌  
Daniel H Shevrin

### 原创论文

15. Basigin 与 MCT2 在小鼠睾丸和精子中的相互作用  
Cheng Chen, Mamiko Maekawa, Kenji Yamatoya, Masami Nozaki, Chizuru Ito, Toshihiko Iwanaga, Kiyotaka Toshimori
16. 小檗碱通过与醛-酮还原酶1C家族3 (AKR1C3) 相互作用抑制前列腺癌22Rv1细胞雄激素合成  
Yuantong Tian, Lijing Zhao, Ye Wang, Haitao Zhang, Duo Xu, Xuejian Zhao, Yi Li, Jing Li
17. 鹿茸多肽对老年小鼠性功能和体内睾酮合成的影响  
Zhi-Jun Zang, Hong-Feng Tang, Ying Tuo, Wei-Jie Xing, Su-Yun Ji, Yong Gao, Chun-Hua Deng
18. Claudin 11和occludin是在体外支持细胞紧密连接的功能的主要贡献者  
Mark J McCabe, Caroline FH Foo, Marcel E Dinger, Peter M Smooker, Peter G Stanton
19. 安石榴甙在抵抗氧化应激诱发的睾丸损伤中的潜在作用  
Faiza Rao, Hui Tian, Wenqing Li, Helong Hung, Fei Sun
20. 前列腺健康指数 (PHI) 对直肠指检和经直肠B超均为阴性的前列腺穿刺男性结果预测表现  
Guo-Peng Yu, Rong Na, Ding-Wei Ye, Jun Qi, Fang Liu, Hai-Tao Chen, Yi-Shuo Wu, Gui-Ming Zhang, Jie-Lin Sun, Yao Zhu, Li-Qun Huang, Shan-Cheng Ren, De-Ke Jiang, S Lilly Zheng, Hao-Wen Jiang, Ying-Hao Sun, Qiang Ding, Jianfeng Xu
21. 低血清睾酮预示前列腺癌根治术后病理升级期  
Yuan Gao, Chen-Yi Jiang, Shi-Kui Mao, Di Cui, Kui-Yuan Hao, Wei Zhao, Qi Jiang, Yuan Ruan, Shu-Jie Xia, Bang-Min Han
22. 男性冠心病患者血清性激素和生长抑制蛋白6水平分析  
Rui Zhao, Yan Li, Wen Dai
23. 中国男性硬化性苔藓 (LS) 患者中人乳头瘤病毒 (HPV) 和Epstein-Barr病毒 (EBV) 的感染情况  
Yumeng Zhang, Qiang Fu, Xiong Zhang



为感谢广大读者和作者的厚爱、促进国内外学术交流与合作，《亚洲男性学杂志》特推出当期中文摘要翻译：

### 1. 【特刊综述】前列腺癌基因组学及表观基因组学的转化：研究进展及热点

在过去几年中，基因技术及信息的进展，带动了前列腺癌（PCa）研究的长足发展。例如，通过全基因组关联研究发现了100多个与PCa风险相关的遗传基因突变点。同样，随着新一代测序的应用，揭示了多种与前列腺肿瘤相关的复发性体细胞DNA改变。部分具有潜在的临床应用价值，可在PCa的筛查、活检及治疗方面对现有工具进行补充，以利于医疗工作者作出更好的决策。然而，由于基因组学本身的复杂性，以及与多因素疾病相关基因组学研究的完整性，导致该潜在价值尚未充分体现。在本期特刊中，我们将总结基因组学关于PCa相关的风险、进展以及研究现状，统计它们临床有效性的现有数据，并勾勒出尚需努力的领域，提出检测其有效性所需的基因转化研究及临床试验。本期特刊的目标读者群是泌尿科医师、肿瘤学家、初级保健医生、基因组转化专家，以及政策制定者和患者。我们的目标是促进基因组转化医学的发展，以降低PCa的死亡率，提高生活质量，降低个人、家庭及社会的成本，使患者受益。

文献来源：Wennuan Liu, Jianfeng Xu. Translation of genomics and epigenomics in prostate cancer: progress and promising directions. *Asian J Androl* 2016; 18: 503–4

### 2. 【特刊综述】个体化前列腺癌管理：从筛查到治疗

近年来对于个体化基因检测空前的发展，使之出现了更多个性化的健康评估和推荐。但是，大多数针对前列腺癌的检查都集中在对晚期肿瘤治疗的改进和方案选择上。为了突破该局限性，我们针对各阶段前列腺癌管理制定出一个评估模型，其涵盖了从预防、筛查诊断和早晚期肿瘤的治疗。我们把这种策略命名为“金字塔模式”的个体化治疗。在本篇前瞻性研究中，我们旨在阐明利用金字塔模式对PCa进行管理的潜力。这种积极和综合的个性化肿瘤治疗有望能达到三大重要的医学目标：降低死亡率，改善生活质量和降低个人和社会的卫生投入。

关键词：遗传风险评估；前列腺癌；金字塔；单核苷酸多态性

文献来源：Carly A Conran, Charles B Brendler, Jianfeng Xu. Personalized prostate cancer care: from screening to treatment. *Asian J Androl* 2016; 18: 505–508

### 3. 【特刊综述】遗传风险评估在前列腺癌中的临床有效性及实用性

前列腺癌（PCa）的临床护理现状令人堪忧（如非侵袭性PCa的过度筛查、过度诊断、过度治疗），因此急需一种可结合家族史（FH）对一般男性人群的患病风险进行分层评估的工具。自2007年起，全基因组关联研究（GWASs）已鉴定出超过100个与PCa易感性相关的SNPs。在本综述中，我们讨论了以下问题：1）这些单个或多个SNPs预测PCa风险的正确性；2）用于测量多个SNPs累积效应的多种方法，包括遗传风险评估（GRS）；3）风险评估所需的SNPs数量；4）增加用于计算遗传风险SNPs数量后的风险再评估；5）不同种族男性的风险评估；6）风险评估的临床实用性。总之，无论是在具有FH，还是没有FH的男性人群中，目前已有的数据都支持PCa风险相关SNPs及GRS在风险评估中的有效性。PCa风险相关SNPs最初并非打算用于疾病的诊断，而是将FH进行应用。结合GRS与FH能显著改善风险评估的有效性。改进的风险评估方法可能在PCa针对性测试中具有重要的临床应用价值。然而，该风险评估方法迫切需要临床试验的验证以及患者和医生对GRS的接纳。

关键词：遗传风险评估；前列腺癌；金字塔；单核苷酸多态性

文献来源：Brian T Helfand, James Kearns, Carly Conran, Jianfeng Xu. Clinical validity and utility of genetic risk scores in prostate cancer. *Asian J Androl* 2016; 18: 509–514

### 4. 【特刊综述】基因风险评估和家族史的前列腺癌风险评估的比较

对有家族史在内的高危人群进行前列腺癌（PCa）相关检查被绝大多数权威机构所推荐。但是肿瘤家族史的采集往往受到患者知识水平和问询偏差的影响，使得许多病人被错误归类。因此，需要有另一种PCa风险评估的方法。在这篇综述中，我们围绕用PCa风险相关的单核苷酸多态性（SNPs）改变计算出来的基因风险评估（GRS）进行讨论。GRS基于某个体的一系列PCa风险相关SNPs得出一个相对独立值，可以更准确的评估PCa的患病风险，特别是当患者不清楚家族史时。对于有家族史的男性中，GRS则可提供更为准确的风险评估。还可区分同一家系分级中不同亲属间的患癌风险。总之，本综述拟介绍GRS作为一个独立的检查方法可提供除家族史之外的另一风险评估信息。所以，如何对PCa检查频率和穿刺活检时机做出临床决策，GRS将可提供新的依据。

关键词：家族史；遗传风险评分；前列腺癌；单核苷酸多态性

文献来源：Brian T Helfand. A comparison of genetic risk score with family history for estimating prostate cancer risk. *Asian J Androl* 2016; 18: 515-519

#### 5. 【特刊原创论文】基于SNP的人群标准化遗传风险评分：前列腺癌（PCa）遗传风险评估的可选方法

虽然已有多种前列腺癌风险评估方法已证实基于单核苷酸多态性（SNPs）的前列腺癌（PCa）风险评估方法的临床有效性，却尚无基于SNPs的PCa风险评估方法的比较研究。本研究比较最常用的三种基于SNPs的PCa风险评估方法。本组纳入1654例男性，前瞻性研究59种PCa相关的SNPs基因型。应用三种基于SNPs计算的PCa遗传风险评分（GRSs）方法评估个体疾病风险：风险等位基因计数（GRS-RAC）、以OR值为权重的风险等位基因计数（GRS-wRAC）以及人群标准化遗传风险评分（GRS-PS）。计算平均遗传风险评分（GRSs）并比较观测者操作曲线下面积（AUC）及阳性预测值（PPV）。三种基于SNPs计算的PCa遗传风险评分（GRSs）均与PCa独立相关（P值均小于0.05）。有PCa与无PCa患者中，使用GRS-RAC计算的平均GRSs分别为55.15和53.46，使用GRS-wRAC计算的平均GRSs分别为7.42和6.97，使用GRS-PS计算的平均GRSs分别为1.12和0.84（P值均小于0.05）。从AUC及PPV来看，三种方法区分PCa与非PCa的能力相似（P值均大于0.05），并且比家族史具有更大的AUC（P值均小于0.05）。在群体水平虽然三种基于SNPs的PCa风险评估方法区分PCa与非PCa的能力相似，但是GRS-PS法（1.0代表平均人群风险）因其最终数值容易理解，而成为个体水平上PCa风险评估的可选方法。

关键词：遗传风险评分；前列腺癌；单核苷酸多态性

文献来源：Carly A Conran, Rong Na, Haitao Chen, Deke Jiang, Xiaoling Lin, S Lilly Zheng, Charles B Brendler, Jianfeng Xu. Population-standardized genetic risk score: the SNP-based method of choice for inherited risk assessment of prostate cancer. *Asian J Androl* 2016; 18: 520-4

#### 6. 【特刊原创论文】在预测前列腺癌（PCa）及高级别PCa方面，种族特异性遗传风险评分（GRS）比非种族特异性GRS更准确

在提供特异疾病的遗传信息方面，基于疾病风险的单核

苷酸多态性（SNPs）计算的遗传风险评分（GRS）与家族史一样是一种有用的工具。然而，计算GRSs时是否只有SNPs与某一种族群体相关尚不清楚。本研究比较了中国上海1338例经前列腺活检的人群中PCa的种族特异性GRS和非种族特异性GRS。本组中，基于东亚人群中与PCa相关的7种SNPs计算的GRS（GRS7）和基于PCa相关（至少与一个种族群体相关）的76种SNPs计算的非种族特异性GRS（GRS76）的平均值分别为1.19和1.85。单因素及多因素分析显示：高GRS7值与高GRS76值是PCa及高级别PCa的独立预测因子。在区分PCa及高级别PCa能力方面，GRS7比GRS76有更好的观测者操作曲线下面积（AUC），分别是0.602 vs 0.573及0.603 vs 0.575，但两者的差异尚无统计学意义。GRS7比GRS76有更高的阳性预测值（取不同的截取值可高达13%）。总之，种族特异性GRS与基于非特异性（未显示与东亚人相关）SNPs计算的GRS相比，其在预测东亚男性前列腺癌方面有更高的价值。

关键词：中国人群；遗传风险评分；全基因组关联分析；前列腺癌；单核苷酸多态性

文献来源：Rong Na, Dingwei Ye, Jun Qi, Fang Liu, Xiaoling Lin, Brian T Helfand, Charles B Brendler, Carly Conran, Jian Gong, Yishuo Wu, Xu Gao, Yaqing Chen, S Lilly Zheng, Zengnan Mo, Qiang Ding, Yinghao Sun, Jianfeng Xu. Race-specific genetic risk score is more accurate than nonrace-specific genetic risk score for predicting prostate cancer and high-grade diseases. *Asian J Androl* 2016; 18: 525-9

#### 7. 【特刊综述】肿瘤基因组DNA的变化及其与前列腺癌临床结局的关系

虽然大部分前列腺癌并不致命，但是全世界每年仍有约293 000男性死于前列腺癌。这些死亡病例被认为是由随时间累积的各种基因改变协同作用而引起的。最近针对前列腺癌患者DNA的全基因组分析揭示了绝大部分种系和前列腺癌基因组的遗传学改变。本文首次回顾了各种前列腺癌亚型中主要的获得性体细胞基因组的改变。接下来又分析了有关基因组改变与诸如生化或临床复发，转移，以及癌症特异性死亡率等临床参数之间关联的主要研究成果。最后，本文概述了对临床适用性的前瞻性研究的新成果进行验证的必要性和挑战性。如今，人们比以往更加明确DNA拷贝数改变（CNAs）以及由复合体重排、单核苷酸改变或变异、显著的异质性和持续的点读式进化造成的TMPRSS2 ERG基因融合突显了获得性前列腺癌体细胞畸变的现象。全基因组拷贝数改变，PTEN缺失，原发肿瘤中MYC获得，TP53缺失/突变以及晚期转移性前列腺癌AR增加/变异一直被认为与疾病预后不良有关。根据

最近掌握的信息，目前是发展基于DNA的检测方法的恰当时机，以便为预测临床结局提供更加准确的患者分层方法，从而为癌症患者提供比现在更好的个性化治疗方案。

关键词：拷贝数；DNA标记物；融合；变异；结局；预后；前列腺癌；肿瘤基因组

文献来源：Wennuan Liu. DNA alterations in the tumor genome and their associations with clinical outcome in prostate cancer. *Asian J Androl* 2016; 18: 533–42

#### 8. 【特刊综述】前列腺癌的临床变异性和分子异质性

前列腺癌是一种有临床变异性的疾病，部分前列腺癌患者属于疾病无进展型，可以暂不处理、安全地观测，而另一部分属于进展、致死型。在过去的十年中，研究者们开始揭示、阐明这些临床表型多样化的基因组异质性。不同的前列腺癌分子亚类型得以鉴定，且这些特有的亚类型已被用于预测前列腺癌的临床结果、可设计新的诊断用生物学标记以及制定新的治疗方案。近期的研究工作还阐明了前列腺癌在时间性和空间性上的异质性，这有助于我们了解疾病的发病机制、进展和对治疗的反应。新的基因组学技术为我们提供了了解前列腺癌临床表型和基因组学显著差异性的窗口，并在将来日益增加对患者医疗护理的影响。

关键词：细胞生物学；ERG；基因组学；分子的异质性；前列腺癌；测序；丝氨酸蛋白酶抑制剂；Kazal 1型；SPOP；肿瘤描述分析

文献来源：Jonathan Shoag, Christopher E Barbieri. Clinical variability and molecular heterogeneity in prostate cancer. *Asian J Androl* 2016; 18: 543–8

#### 9. 【特刊综述】前列腺癌表观遗传学及其临床应用

正常细胞可以通过叠加在基因密码子的表观遗传编程水平来建立和保持细胞特性与表型。表观遗传编程就像建筑学，一种建立在基因组蓝图底层之上的城市景观。表观遗传编程是由化学标记的DNA、核小体组蛋白复合物以及由众多独立的DNA、RNA、蛋白质间的相互作用所编码而成，可以调整细胞的结构、组成及基因组功能。越来越多证据表明基因组学及表观遗传学的异常共同引起癌变和疾病进展。大规模肿瘤基因组测序的研究也揭示：编码表观遗传学图谱形成的酶修饰基因突变是人类肿瘤中观察到的最常见的突变，包括在前列腺癌中。有趣的是，尽管某一癌症的基因突变可以是因人而异，仍然有众多表观遗传学改变表现出高度的重复

性，甚至普遍性，当中就包括前列腺癌。这种遗传改变的高度重复性可以利用来发展检测肿瘤的生物标志物、进行肿瘤的危险分层及靶向治疗。我们通过研究正常细胞和前列腺癌细胞表观遗传学进程的基本原则，探讨潜在的前列腺癌瘤标和生物学治疗的临床应用前景。

关键词：生物学标志物；DNA甲基化；表观遗传学；表观基因组学；前列腺肿瘤；肿瘤

文献来源：Srinivasan Yegnasubramanian. Prostate cancer epigenetics and its clinical implications. *Asian J Androl* 2016; 18: 549–58

#### 10. 【特刊综述】微小RNA在前列腺癌中的表达及作用：当前知识和发现的机会文献回顾

微小RNA(miRNA)是一类高度保守的非编码RNAs，通过转录后调控机制沉默编码基因，广泛调控基因的表达。miRNA特异表达在前列腺癌和其他癌症的生物学行为中扮演重要的角色。功能研究也证实miRNAs参与了癌症发生、发展过程中的几个关键通路。通过对比分析恶性和良性前列腺组织、健康人群和前列腺癌(PCa)患者，低侵袭性和高侵袭性前列腺癌组织中的miRNA基因表达，提示肿瘤组织、血液或尿液中的miRNAs可能成为未来疾病诊断、预测的生物标记物。此外，miRNAs可能成为未来的一种治疗方案或治疗靶点。在这篇综述里，我们分析了在前列腺癌基因表达分析中被广泛观察到的异常表达的miRNAs，并回顾了这些miRNAs在前列腺癌发生、发展过程中关键信号通路中的潜在价值。

关键词：miRNA；前列腺癌；非编码RNA

文献来源：Binod Kumar, Shawn E Lupold. MicroRNA expression and function in prostate cancer: a review of current knowledge and opportunities for discovery. *Asian J Androl* 2016; 18: 559–67

#### 11. 【特刊综述】长链非编码RNA在前列腺癌中的文献回顾及临床展望

前列腺癌是美国男性死亡原因第二位的恶性肿瘤。由于许多前列腺癌进展缓慢，但仍有相当一部分患者在接受传统治疗后仍经历疾病复发，并进展为目前尚无法治愈的“去势抵抗性前列腺癌(CRPC)”。因此，除了用于预防或治疗CRPC的新的治疗靶点，还急需确定能够鉴别疾病稳定期和进展期的生物标记物。近年来，长链非编码RNAs(lncRNAs)已经逐渐发展成为一类非常重要的生物分子。

LncRNAs是一类多聚腺苷酸的RNA, 尽管它不编码蛋白, 但是与许多蛋白编码基因都有相似之处。它们通常是由RNA聚合酶II进行转录, 并且与蛋白编码基因展现出相同的表观遗传特征。LncRNAs参与了包括前列腺癌在内的许多肿瘤的发生、发展过程。然而, 许多LncRNAs展现出组织和肿瘤的特异性表达, 将它用作疾病诊断和预后的生物标记物刚刚开始探索。在这篇综述中, 我们将重点探讨近年来对LncRNAs在前列腺癌进展中的作用及其分子机制方面的发现, 并评估其作为潜在的生物标记物和治疗靶点的应用价值。

关键词: 生物标记物; 长链非编码RNAs (lncRNAs); 前列腺癌

文献来源: Bhavna Malik, Felix Y Feng. Long noncoding RNAs in prostate cancer: overview and clinical implications. *Asian J Androl* 2016; 18: 568-74

## 12. 【特刊综述】临床适用的前列腺肿瘤RNA分析检测法: 实用性及对比性

筛查结束后, 医生需要掌握能够区分侵袭性与非侵袭性前列腺癌的方法以减少过度诊治。然而, 研究表明, 即使临床和病理特征相近的个体其预后(例如病程和死亡率)也不尽相同。现有的风险分级方法(TMN分级系统, Gleason评分等)并不能十分精确地描述前列腺癌的生物特性。通过使用基因组新技术, 新的生物标志物以及分类方法已经出现, 并且可提升临床性或病理性危险因素在预测侵袭性疾病过程中的价值。其中, RNA检测(基因表达谱分析)十分有效, 因为它不仅可以反映基因变异, 而且可以反映表观遗传调控。RNA分析测试(Oncotype Dx, Prolaris, 和Decipher)已被证实可有效地从低侵袭性前列腺癌中识别出预后较差者。这种RNA分析方法能够预测处在主动监测期或根治术后早期复发的患者的疾病进展情况。这些检测方法可以为预测前列腺癌的预后提供更多可靠的方法, 从而作出更精准的且个体化的医疗决策。

关键词: 精准医疗; 前列腺癌; RNA分析

文献来源: Rong Na, Yishuo Wu, Qiang Ding, Jianfeng Xu. Clinically available RNA profiling tests of prostate tumors: utility and comparison. *Asian J Androl* 2016; 18: 575-9

## 13. 【特刊综述】雄激素受体剪接异构体-7 (AR-V7) 对转移性去势治疗无效性前列腺癌的治疗的推断性研究进展

前列腺癌细胞被证实疾病各个阶段都对雄激素受体

信号肽有显著的依赖性。因此, 抑制雄激素受体信号肽一直被认为是前列腺癌系统化治疗的目标。许多分子异构体已逐步用于患者的雄激素受体导向性治疗。这些分子异构体可能预示治疗抵抗的产生, 也可能成为前列腺癌相关因子发展的新靶点。有功能的雄激素受体剪接异构体的存在可能解释了一种关于对阿比特龙和恩扎鲁胺抵抗的潜能, 并衍生发展出新的对转移性去势疗法无效(非雄激素依赖)性前列腺癌(mCRPC)的雄激素受体靶向性因子治疗的研究。在过去八年中, 多种雄激素受体剪接异构体已被鉴定和特征化。其中雄激素受体剪接异构体-7 (AR-V7) 已被深入地研究。在AR-V7中, 其典型的雄激素受体的整个COOH-终端配体结合结构域被截短了并替换为一个含16个氨基酸的C肽剪接变异体。在功能上, AR-V7能够在雄激素缺乏时或在恩扎鲁胺存在时调节构成的核定位以及雄激素受体信号肽。在本综述中, 我们将关注AR-V7的临床对应研究。临床上已建立mCRPC患者AR-V7检测的方法。AR-V7在mCRPC患者的组织和循环肿瘤细胞的表达都可确实地测量, 因此AR-V7可引导相关的纵向和横向性研究。近期研究得出的证据主要聚焦于检测AR-V7作为mCRPC的选择性靶向治疗方面的潜力。

关键词: 雄激素受体; 雄激素受体剪接异构体-7; 去势治疗抵抗性前列腺癌; 循环肿瘤细胞; 治疗选择

文献来源: Jun Luo. Development of AR-V7 as a putative treatment selection marker for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Asian J Androl* 2016; 18: 580-5

## 14. 【特刊综述】基因组预测因子用于治疗晚期前列腺癌

尽管晚期前列腺癌新的治疗方法不断更新发展, 匹配患者精准有效的靶向治疗仍然面临重大的挑战。使用高通量测序技术的基因组学是潜在可行的, 对于去势抵抗前列腺癌的患者可以进行精准医学治疗。本文介绍了最近一些人体基因组研究取得的重大进展, 能够提供临床有用的信息用于指导临床治疗的研究进行分析。本文也汇总了目前公认的基因组改变的相关研究进展, 例如雄激素受体和PTEN通路改变, 还有ETS基因融合及日益受关注的PARP抑制。另外, 本文还回顾了近期有关神经内分泌肿瘤进化特性的研究, 这也是越来越受到重视的临床问题。最后, 还对引人注目的有关致命性前列腺癌进化史的最新研究进行综述, 依据来自于多克隆种植以及在肿瘤转移和针对治疗连续监测肿瘤克隆动态重要性之间的克隆间关联。晚期前列腺癌的基因组学蓝图已经越来越清晰, 展望未来, 通过筛选临床有用的数据对这类患者实施基础治疗正逐渐成为现实。

关键词: 晚期前列腺癌; 基因改变; 致命前列腺癌; 精准医

学; 靶向治疗; 全基因组序列

文献来源: Daniel H Shevrin. Genomic predictors for treatment of late stage prostate cancer. *Asian J Androl* 2016; 18: 586-91

#### 15. 【原创论文】Basigin 与 MCT2 在小鼠睾丸和精子中的相互作用

Basigin是免疫球蛋白超家族的成员, 在精子发生等生物事件中发挥多种重要的作用。为了检测在小鼠精子发生和精子成熟过程中basigin分子异构体, 本文通过液相色谱质谱/质谱技术(LC-MS/MS)对从睾丸和附睾精子中免疫沉淀的basigin样品进行分析。结果表明, 从睾丸和精子basigin分子分别可分离成两个主要条带, 而且其分子大小的差异是由于内切蛋白酶的酶切。由于已知basigin的单羧酸转运蛋白1(MCT1)的伴侣蛋白, 本文继而检测了出生后睾丸发育过程中basigin的定位以及MCT1、MCT2的表达。免疫组化结果显示MCT1和MCT2表达模式有所不同。MCT1在精原细胞, 精母细胞, 精子细胞的表面表达。与此相反, MCT2在精子在睾丸的精子主段中表达, 与此同时basigin也可以被检测出。在成熟附睾的精子中, MCT2在其中段表达, 与此同时basigin与MCT2而非MCT1共同表达。此外, MCT2与在小鼠睾丸和精子与basigin免疫共沉淀。这些结果表明, basigin在睾丸和附睾精子为MCT2结合配体发挥其功能。

关键词: basigin; 单羧酸转运蛋白; 精子成熟; 精子发生; 精子; 睾丸

文献来源: Cheng Chen, Mamiko Maekawa, Kenji Yamatoya, Masami Nozaki, Chizuru Ito, Toshihiko Iwanaga, Kiyotaka Toshimori. Interaction between basigin and monocarboxylate transporter 2 in the mouse testes and spermatozoa. *Asian J Androl* 2016; 18: 600-6

#### 16. 【原创论文】小檗碱通过与醛-酮还原酶1C家族3(AKR1C3)相互作用抑制前列腺癌22Rv1细胞雄激素合成

醛-酮还原酶1C家族3(aldo-keto reductase 1C family 3, AKR1C3)近来被认为可能成为防治CRPC的新靶标。本文对小檗碱能否通过抑制AKR1C3, 减少前列腺癌细胞雄激素合成, 进而延缓CRPC的发生发展进行了体外水平的研究。在细胞水平, 研究小檗碱对22Rv1细胞的增殖抑制作用和对细胞内睾酮生成的影响, 以及AKR1C3 mRNA和蛋白表达的影响; 在重组酶活性水平, 研究小檗碱对AKR1C3的抑制作用; 通过计算机模拟技术, 研究了小檗碱与AKR1C3酶分子间的相互作用。结果显示, 小檗碱能够减少细胞内睾酮

含量, 并以剂量依赖性方式抑制22Rv1细胞增殖。小檗碱对AKR1C3基因和蛋白表达无明显影响, 但抑制了AKR1C3酶活性。分子模拟表明小檗碱与AKR1C3活性中心SP1和SP2亚口袋处Phe306和Phe311氨基酸残基发生Pi-Pi相互作用, 并占据AKR1C3活性中心通道。因此可得出结论小檗碱是通过与AKR1C3酶分子间的相互作用, 抑制了AKR1C3酶活性, 进而减少细胞内睾酮合成, 抑制前列腺癌22RV1的增殖。本研究明确了小檗碱影响AKR1C3酶活性中心的位点, 为以小檗碱为先导化合物的AKR1C3抑制剂的设计和研发提供了理论基础。

关键词: 醛酮还原酶1C家族3; 雄激素; 小檗碱; 去势抵抗性前列腺癌

文献来源: Yuantong Tian, Lijing Zhao, Ye Wang, Haitao Zhang, Duo Xu, Xuejian Zhao, Yi Li, Jing Li. Berberine inhibits androgen synthesis by interaction with aldo-keto reductase 1C3 in 22Rv1 prostate cancer cells. *Asian J Androl* 2016; 18: 607-12

#### 17. 【原创论文】鹿茸多肽对老年小鼠性功能和体内睾酮合成的影响

本研究选用血清睾酮水平低下的24月龄雄性C57BL/6小鼠作为迟发性性腺功能减退症(LOH)的动物模型研究鹿茸多肽(VAP)对性功能和体内睾酮合成的影响。该群老年小鼠分为3组, 每组10只, 每日分别按照100, 200, 或者300 mg/kg的剂量连续5周口服VAP。根据体重, 另选10只老年小鼠给予相应剂量的安慰剂作为对照组。末次给药后分别对该群老年小鼠的性行为、血清睾酮和睾丸内睾酮进行测量。同时, 为了研究VAP影响性行为和体内睾酮合成的作用机制, 我们利用免疫荧光染色和实时定量荧光PCR观察类固醇合成急性调节蛋白(StAR), 细胞色素P450胆固醇侧链裂解酶(P450scc)和 $3\beta$ -羟基类固醇脱氢酶( $3\beta$ HSD)在睾丸间质细胞的表达情况。结果发现VAP能够显著提高老年雄性小鼠的性功能, 同时也能提高血清及睾丸内睾酮水平。VAP给药组的StAR, P450scc和 $3\beta$ HSD表达量也明显高于对照组。我们的研究提示VAP能够通过增加睾酮合成限速酶(StAR, P450scc和 $3\beta$ HSD)的表达量, 提高体内睾酮合成, 从而改善老年小鼠性功能。

关键词: 老年; 男性性腺功能减退症; 小鼠; 性行为; 睾酮合成; 鹿茸多肽

文献来源: Zhi-Jun Zang, Hong-Feng Tang, Ying Tuo, Wei-Jie Xing, Su-Yun Ji, Yong Gao, Chun-Hua Deng. Effects of velvet antler polypeptide on sexual behavior and testosterone synthesis

in aging male mice. *Asian J Androl* 2016; 18: 613-9

#### 18. 【原创论文】Claudin 11和occludin是在体外支持细胞紧密连接的功能的主要贡献者

支持细胞的紧密连接是血睾屏障的重要组成部分，它使生精小管与正在进行精子生成的生殖细胞相互隔离。受激素调节的claudin 11是具有屏障功能的重要跨膜蛋白，敲除claudin 11可导致不育。本研究目的是在体外使用的siRNA介导的基因沉默定量地评价蛋白Claudin 11在紧密连接中的作用。我们还研究了另一种跨膜蛋白在紧密连接中的作用。claudin 11和/或occludin的基因沉默在幼鼠睾丸支持细胞培养模型中进行。跨上皮电阻被用来定量评估细胞培养中紧密连接的功能。siRNA处理后两天，将细胞固定后使用免疫荧光法对连接蛋白的进行定位或裂解后RT-PCR评估mRNA的表达。沉默claudin 11, occludin, 或两者的沉默分别导致导致精密连接55% ( $P<0.01$ ), 51% ( $P<0.01$ ), 62% ( $P<0.01$ ) 功能的显著下降。同时, 靶蛋白在支持细胞的紧密连接中的mRNA以及定位蛋白表达显著降低。定量数据表明, claudin 11在体外对支持细胞的紧密连接意义重大 ( $P<0.01$ ), 有趣的是, 受激素调节的occludin在成年后期才与不育相关, 其也对屏障功能有显著的影响 ( $P<0.01$ )。我们的数据与体内研究的结论一致, 清楚地表明这些蛋白质在维持正常的紧密连接的屏障结构和功能中发挥重要作用。

关键词: 血睾屏障; Claudin 11; occludin; 支持细胞紧密连接; siRNA

文献来源: Mark J McCabe, Caroline FH Foo, Marcel E Dinger, Peter M Smooker, Peter G Stanton. Claudin-11 and occludin are major contributors to Sertoli cell tight junction function, *in vitro*. *Asian J Androl* 2016; 18: 620-6

#### 19. 【原创论文】安石榴甙在抵抗氧化应激诱发的睾丸损伤中的潜在作用

在中医学中, 从石榴中分离得到的安石榴甙广泛用于治疗各种疾病。本研究旨在评估安石榴甙(纯度 $\geq 98\%$ )对氧化应激诱发的睾丸损伤的效应以及对生育力的影响。我们检测了安石榴甙在脂多糖诱发的睾丸氧化应激损伤中的抗氧化潜力, 并尝试揭示安石榴甙在抵抗氧化应激诱发的不育中的促生育效应。结果显示, 9mg/kg的用量治疗7天可显著降低脂多糖诱发的睾丸氧化损伤, 并降低一氧化氮的产生。氧化应激可导致睾丸抗氧化剂----谷胱甘肽、总超氧化物歧化酶和过氧化氢酶的降低, 以及过氧化脂质升高, 但是用安石榴甙治疗7天后会增加抗氧化防御谷胱甘肽、总超氧化物歧化酶和过氧化氢酶的表达, 同时降低过氧化脂质水平。另外, 安石榴甙能显著激活参与调节抗氧化防御系统

的Nrf2基因。因此, 现有研究提示安石榴甙在抵抗脂多糖诱发氧化应激引起生精过程紊乱中具有保护效应, 并能显著提升精子质量。而且注射了脂多糖的小鼠相对于对照鼠而言, 生育力显著降低。注射了脂多糖的小鼠生育指数为12.5%, 而其它注射了安石榴甙和脂多糖组合的小鼠生育指数为75%。安石榴甙可消除氧化应激和炎症, 促进生育力, 可能是一种用于治疗不育的有效营养物质。

关键词: 生育力; 氧化应激; 安石榴甙; 精子参数; 睾丸损伤

文献来源: Faiza Rao, Hui Tian, Wenqing Li, Helong Hung, Fei Sun. Potential role of punicalagin against oxidative stress induced testicular damage. *Asian J Androl* 2016; 18: 627-32

#### 20. 【原创论文】前列腺健康指数 (PHI) 对直肠指检和经直肠B超均为阴性的前列腺穿刺男性结果预测表现

前列腺特异性抗原 (PSA) 前体2型[-2]proPSA (p2PSA)及其衍生物, p2PSA 与游离PSA 比值 (%p2PSA) 和前列腺健康指数 (PHI)极大提高了前列腺癌和非前列腺癌前列腺穿刺男性结果的区分度。但是, 其对于直肠指检和经直肠B超均为阴性的前列腺穿刺男性结果预测效果知之甚少。本研究前瞻性的纳入了261例直肠指检和经直肠B超均为阴性的前列腺穿刺男性队列。穿刺之前收集全部队列的血液样本用于测定总PSA (tPSA)、游离PSA (fPSA)及p2PSA。全部患者的tPSA与fPSA比值 (%fPSA), PSA密度 (PSAD), %p2PSA及PHI均被计算出来。受试者工作曲线下面积 (AUC) 和91%敏感度时的穿刺阳性率用于比较不同预测指标的表现。年龄, tPSA, %fPSA, PSAD, p2PSA, %p2PSA, 和PHI 对于该穿刺队列的AUC分别为0.598, 0.751, 0.646, 0.789, 0.814, 0.808, 和0.853。其中PHI是最佳预测指标, 尤其是在tPSA处于  $10.1-20 \text{ ng ml}^{-1}$ 组别时最为显著。与其它标志物相比, 当限定穿刺敏感度为91%时, PHI能最大程度减少穿刺人群的数目。在中国, 应用PHI可能有助于提高直肠指检和经直肠B超均为阴性的前列腺穿刺男性的准确率。

关键词: 前列腺特异性抗原前体2型; 前列腺癌; 前列腺健康指数; 前列腺特异性抗原; 受试者工作曲线

文献来源: Guo-Peng Yu, Rong Na, Ding-Wei Ye, Jun Qi, Fang Liu, Hai-Tao Chen, Yi-Shuo Wu, Gui-Ming Zhang, Jie-Lin Sun, Yao Zhu, Li-Qun Huang, Shan-Cheng Ren, De-Ke Jiang, S Lilly Zheng, Hao-Wen Jiang, Ying-Hao Sun, Qiang Ding, Jianfeng Xu. Performance of the Prostate Health Index in predicting prostate biopsy outcomes among men with a negative digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *Asian J Androl* 2016; 18: 633-8

## 21. 【原创论文】低血清睾酮预示前列腺癌根治术后病理升级期

临床上常常出现前列腺癌根治术后病理分级病理分期与穿刺分级临床分期不一致的情况。然而对于前列腺癌的升级与升期目前并没有广泛接受的预测方法。我们的这项研究，就是探究睾酮浓度与根治术后病理升级升期的关系。我们纳入了从2009年4月到2015年4月间穿刺Gleason评分 $\leq 6$ ，临床分期 $\leq T2c$ 并且PSA $<10 \text{ ng ml}^{-1}$ 的167例病例，收集了年龄、身体质量指数、术前PSA、伴随疾病、临床表现及术前血清睾酮水平。62例（37.1%）出现升级，73例（43.7%）出现升期。升级组与未升级组相比，术前睾酮浓度更低（3.72 vs 4.56,  $P<0.01$ ）。升期组与不升期组相比，术前睾酮浓度更低（3.84 vs 4.57,  $P=0.01$ ）。通过多元logistic回归分析发现，无论是作为连续变量还是分类变量，低血清睾酮都是前列腺癌根治术后病理升级（ $P=0.01$ ,  $P=0.01$ ）及升期（ $P=0.01$ ,  $P=0.02$ ）的独立预测因素。我们认为血清睾酮浓度较低（ $<3 \text{ ng ml}^{-1}$ ）的患者更易于根治术后出现病理升级升期。对于睾酮浓度较低的患者，如不选择根治性手术则应当严密监测PSA水平及影像学检查；如选择根治性手术则应慎重选择性神经保留术式并积极行淋巴结清扫。

关键词：低睾酮；前列腺癌；前列腺癌根治术

文献来源：Yuan Gao, Chen-Yi Jiang, Shi-Kui Mao, Di Cui, Kui-Yuan Hao, Wei Zhao, Qi Jiang, Yuan Ruan, Shu-Jie Xia, Bang-Min Han. Low serum testosterone predicts upgrading and upstaging of prostate cancer after radical prostatectomy. *Asian J Androl* 2016; 18: 639–43

## 22. 【原创论文】男性冠心病患者血清性激素和生长抑制蛋白6水平分析

流行病学研究显示，低水平血清睾酮的男性容易高发心血管疾病。生长抑制蛋白6（GAS6）是酪氨酸蛋白激酶受体Axl1的特异性配体，Axl1广泛分布于心血管系统，血清GAS6的水平与内皮细胞功能紊乱和心血管事件有关。睾酮可以直接调控GAS6基因的转录，抑制血管平滑肌细胞的钙化，从而提供了雄激素有利于心脏保护的新观点。本研究的目的是明确男性冠心病患者血清中GAS6水平与睾酮之间的相关性。我们招募了225

名男性冠心病病人和102名健康男性。运用酶联免疫吸附试验方法检测血清GAS6和sAxl1的浓度，同时也检测了血清hs-CRP、睾酮、雌二醇和其他一些常规生化指标。与健康对照组相比较，冠心病组血清睾酮水平从 $432.69 \pm 14.4$ 下降到 $300.76 \pm 6.23 \text{ ng dl}^{-1}$ （ $P<0.001$ ），GAS6从 $16.20 \pm 0.31$ 下降到 $12.51 \pm 0.19 \text{ ng ml}^{-1}$ （ $P<0.001$ ）。多重线性回归分析显示冠心病患者血清GAS6水平与睾酮水平呈正相关。血清GAS6水平的变化可能影响冠心病的进展。低水平的血清性激素可以下调GAS6/Axl1信号通路可能是GAS6影响冠心病发展的可能机制。本研究结果显示，性激素通过影响GAS6水平与冠心病的发生相关。

关键词：冠心病；生长抑制蛋白6；可溶性Axl1；睾酮

文献来源：Rui Zhao, Yan Li, Wen Dai. Serum sex hormone and growth arrest-specific protein 6 levels in male patients with coronary heart disease. *Asian J Androl* 2016; 18: 644–9

## 23. 【原创论文】中国男性硬化性苔藓（LS）患者中人乳头瘤病毒（HPV）和Epstein-Barr病毒（EBV）的感染情况

本文调查了中国男性硬化性苔藓（LS）患者中人乳头瘤病毒（HPV）和Epstein-Barr病毒（EBV）的感染情况。共收集了本院47名男性LS患者的石蜡包埋组织标本，另取30名健康男性行包皮环切后的标本做对照，从标本中提取DNA并用实时PCR法检测样本中的HPV和EBV。47例LS患者和30例对照组中均未发现HPV感染。18位LS患者的标本中检出了EBV DNA（38.3%），对照组中仅4例（13.3%），差异具有显著性（ $P<0.05$ ）。病理学研究显示，炎症反应更重的标本中EBV病毒载量更高。HPV与LS的发病无明显相关。男性LS患者的EBV感染率比健康人群高，但EBV在LS发病过程中的作用仍有待进一步研究。

关键词：Epstein-Barr病毒；人乳头瘤病毒；硬化性苔藓

文献来源：Yumeng Zhang, Qiang Fu, Xiong Zhang. The presence of human papillomavirus and Epstein-Barr virus in male Chinese lichen sclerosis patients: a single center study. *Asian J Androl* 2016; 18: 650–3

致谢：本期特刊摘要的翻译工作得到了卞军，陈旭，臧志军，石华，赵良运，庄锦涛，杨诚，姚兵，黄展森等学者的协助，在此表示由衷感谢！

注：以上翻译有不到位处敬请谅解并欢迎指正！如需全文信息（英文）或相关科研信息，请与《亚洲男性学杂志》编辑部联系。  
E-mail: aja@sibs.ac.cn; Tel: 021-5492-2824