



GZPUORG 广州杰青泌尿外科肿瘤学组
Guangzhou Pioneer Urological Oncology Research Group

Clinical Molecular Diagnosis of
Prostate Cancer

前列腺癌的 临床分子诊断

主 编 钟惟德
副主编 江新青 廖锦先 陈佳鸿

 人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE



广州市科学技术协会
广州市合力科普基金会

广州市南山自然科学学术交流基金会
广州杰青泌尿外科肿瘤学组

资助出版

前列腺癌的 临床分子诊断

主 编 钟惟德

副主编 江新青 廖锦先 陈佳鸿

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

前列腺癌的临床分子诊断/钟惟德主编.—北京:人民卫生出版社,2015

ISBN 978-7-117-21045-4

I. ①前… II. ①钟… III. ①前列腺疾病-癌-病理学-分子生物学-实验室诊断 IV. ①R737.250.4

中国版本图书馆CIP数据核字(2015)第192051号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询,在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导,医学数据库服务,医学教育资源,大众健康资讯

版权所有,侵权必究!

前列腺癌的临床分子诊断

主 编:钟惟德

出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址:北京市朝阳区潘家园南里19号

邮 编:100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线:010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷:北京人卫印刷厂

经 销:新华书店

开 本:787×1092 1/16 印张:21

字 数:511千字

版 次:2015年10月第1版 2015年10月第1版第1次印刷

标准书号:ISBN 978-7-117-21045-4/R·21046

定 价:46.00元

打击盗版举报电话:010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

编者（按姓氏笔画排序）

- 邓业瀚 广州医科大学附属广州市第一人民医院南沙医院
卢剑铭 广州医科大学附属广州市第一人民医院
叶永康 东莞市人民医院
叶剑恒 广州医科大学附属广州市第一人民医院
付欣 广州医科大学附属广州市第一人民医院
毕学成 广东省人民医院
朱建国 贵州省人民医院
江先汉 广州医科大学附属第五医院
江敏耀 广州医科大学附属广州市第一人民医院
江福能 广州医科大学附属广州市第一人民医院
阮黎 广州市红十字会医院
李博伟 广州医科大学附属广州市第一人民医院
杨盛帮 广州医科大学附属广州市第一人民医院
杨蕊梦 广州医科大学附属广州市第一人民医院
吴永定 广州医科大学附属广州市第一人民医院
邹钧 广州医科大学附属第三医院
陈果 广州医科大学附属广州市第一人民医院
陈彦飞 广东省中医院
陈清标 佛山市第二人民医院
陈雁如 广州医科大学附属广州市第一人民医院
陈锡彬 汕头市第二人民医院
陈锦延 广州医科大学附属广州市第一人民医院
林卓远 广州医科大学附属广州市第一人民医院
卓扬佳 广州医科大学附属广州市第一人民医院
罗正 中山大学海洋学院
秦国强 番禺中心医院
莫汝均 广州医科大学附属广州市第一人民医院

- 凌晓辉 惠州市中心人民医院生殖中心
郭永梅 广州医科大学附属广州市第一人民医院
黄云海 广州医科大学附属广州市第一人民医院
黄亚强 中山市人民医院
梁宇翔 广州医科大学附属广州市第一人民医院
韩兆冬 广州医科大学附属广州市第一人民医院
曾彦茹 广州医科大学附属广州市第一人民医院
蔡超 广州医科大学附属第一医院
蔡志焮 广州医科大学附属广州市第一人民医院
戴奇山 广州医科大学附属广州市第一人民医院

致 谢

本书出版历经两年余时间，期间对书稿不断进行修改，力求内容的科学性、完整性、可用性和前沿性。本书终于能够付诸出版，感触良多的不仅是因为一项工作的终结或者是结果，更多的是书稿的写作反映了工作经验和知识积累的全过程。本书编辑过程中，得到了很多人的帮助，其中还包括国内外许多知名的专家。

感谢美国哈佛大学附属麻省总医院（Massachusetts General Hospital）病理科主任吴群力教授，在长期合作交流过程中，吴教授为本书分子遗传及分子诊断标记物等章节提出许多宝贵的意见。

感谢休斯敦大学王奋教授，王教授无私地将其团队致力于小鼠基因敲除模型建立及基因通路研究背景与我们交流，并为本书提供了大量的弥足珍贵的前沿资料。

感谢广州医科大学何慧婵教授，感谢她百忙之中用自己的宝贵时间来审阅本书初稿，并提出了许多的宝贵的建议。

感谢广州市第一人民医院泌尿外科硕士研究生刘泽贞、蔡志锻、江敏耀、李博伟和叶剑恒等人为本书作了大量的编辑工作。

仍有许多为本书出版付出努力的专家及工作人员，在此未能一一提及，谨此致谢！

钟惟德

2015年6月

前 言

前列腺癌（prostate cancer, PCa）是老年男性常见的恶性肿瘤之一，近年来发病率呈明显上升趋势，其治疗及预后主要取决于早期诊断。在我国的高龄男性老年人中，前列腺癌的发病概率虽然不高，但近几年来呈现上升的趋势。磁共振成像虽然具有良好的组织对比度和多参数成像能力可以较好地显示前列腺病变，但它只能用于结构成像，无法获取肿瘤发生时代谢功能信息的变化，所以难以鉴别前列腺良性增生、前列腺炎等相关疾病。穿刺活检方法也有待改进和优化，以最大限度地发现有意义的前列腺癌，同时尽可能地减少潜伏的无临床意义的肿瘤检出率。然而，上述方法致命的弱点在于无法准确地判别患者所患的疾病究竟是侵袭性前列腺癌，还是惰性前列腺癌，以至于无法及时对症下药，可能延误了侵袭性前列腺癌患者的最佳治疗时机，也有可能对惰性前列腺癌患者进行了过度治疗，浪费了医疗资源，使患者承受经济和精神方面的痛苦。

目前对于前列腺癌转移及复发是前列腺癌死亡的重要原因之一。早期诊断、及时治疗是提高前列腺癌疗效的重要措施，目前针对该疾病的实验室检查，如前列腺特异抗原（prostate specific antigen, PSA）血清学检查、骨扫描、前列腺活检、免疫荧光实验及流式细胞仪等均无法检测出存在于血液、骨髓及淋巴结等处的前列腺癌微转移灶。前列腺癌主要通过血道向远处转移，血液中微转移癌细胞的检测对于前列腺癌的早期诊断、疗效观察及预后判断均具有重大意义。分子影像学的飞速发展也成为研究的热点，随着分子生物学研究的进一步深入，肿瘤特异基因改变将逐渐被人们所认识和利用，外周血肿瘤细胞的检测不仅有助于前列腺癌的分期，判断预后和治疗效果，而且有助于深入探讨肿瘤复发和转移的可能机制。既往的 RT-PCR 技术有望得以改善，新的肿瘤特异标志基因有待开发，病理分子影像探针制备，这些都将在肿瘤的临床诊断和治疗方面发挥更大的作用。

2011 年我们成功建立了广东省医学临床与分子诊断重点实验室，在诊断的临床与

基础方面都具备了良好的基础，我们组织在前列腺癌方面的专家特别是与美国哈佛大学、休斯敦大学、南加州大学等国外一流专家共同合作，把最前沿的现代前列腺癌的临床与分子诊断学进行了总结，结合我国前列腺癌的临床与流行病学特点，使得广大临床医务工作者对前列腺癌的临床与分子诊断知识和新进展有个较为全面的了解，为推动我国泌尿外科前列腺癌诊断学的发展作出了贡献。

主 编

2015年6月

目 录

第一篇 前列腺基础

第一章 前列腺解剖	2
第一节 前列腺与周围脏器的解剖关系	2
第二节 前列腺的解剖结构	4
第三节 前列腺的血液供应及淋巴引流	9
第二章 前列腺生理	12
第一节 前列腺功能	12
第二节 前列腺分泌物	14
第三节 前列腺生长和功能的调节	18
第三章 前列腺的发育	22
第一节 前列腺的早期胚胎发育	22
第二节 胚胎前列腺的一般形态及分期	23
第三节 胚胎前列腺的激素调控	24
第四节 前列腺发育有关的基因及信号通路	25
第四章 前列腺的神经解剖及调节	27
第一节 前列腺的神经解剖	27
第二节 前列腺的神经调节	28

第二篇 前列腺癌临床概述

第五章 欧美、亚洲国家及地区发病特点	32
第六章 前列腺癌发病危险因素	37

第一节	年龄、种族及家族因素与前列腺癌	37
第二节	肥胖与前列腺癌	40
第三节	能量失衡与前列腺癌	43
第四节	番茄红素与前列腺癌	43
第五节	体力活动与前列腺癌	45
第六节	雄激素与前列腺癌	45
第七节	护理模式与前列腺癌治疗结果	46
第七章	前列腺肿瘤病理	48
第八章	前列腺癌的诊断与分期	54
第一节	前列腺癌的诊断	54
第二节	前列腺癌分期	67
第三篇 前列腺癌分子医学		
第九章	前列腺癌分子生物学基础	74
第十章	前列腺癌血管生成	79
第十一章	前列腺癌干细胞	89
第一节	干细胞概述	89
第二节	肿瘤干细胞概述	90
第三节	前列腺干细胞	91
第四节	前列腺癌干细胞与临床	94
第五节	展望	95
第十二章	前列腺癌与上皮-间充质转化研究	97
第一节	上皮-间充质转化概述	97
第二节	肿瘤中上皮-间充质转化相关分子机制	98
第三节	上皮-间充质转化在前列腺癌中的研究进展	100
第十三章	前列腺癌与肿瘤免疫	103
第一节	前列腺癌的免疫进展概述	103
第二节	前列腺癌免疫微环境的免疫监视、免疫逃逸	103
第三节	前列腺癌的主要免疫作用	104
第四节	前列腺癌与其肿瘤抗原 (prostate cancer tumor antigens)	108

第五节	前列腺癌的免疫治疗热点	116
第十四章	前列腺癌与相关炎症研究	124
第一节	前列腺癌与炎症的概述	124
第二节	前列腺癌与炎症的流行病学研究	125
第三节	前列腺癌与炎症的病理学研究	126
第四节	前列腺癌与炎症的通路研究	129
第五节	本团队关于前列腺癌与炎症的研究工作	134
第十五章	前列腺癌的分子转移机制	139
第一节	前列腺癌的转移	139
第二节	与前列腺癌转移相关的抑癌基因和促癌基因	140
第三节	前列腺癌转移的步骤和分子机制	142
第十六章	前列腺癌与内皮素	148
第十七章	前列腺癌与细胞黏附分子	154
第十八章	前列腺癌与生长因子	158
第十九章	雄激素非依赖性前列腺癌形成的分子机制	165
第二十章	前列腺癌细胞的增殖分化与衰老	174
第二十一章	前列腺癌与细胞凋亡	177
第二十二章	前列腺癌发生、发展相关信号通路网络	182

第四篇 前列腺癌分子诊断学

第二十三章	前列腺癌分子诊断学概述	204
第一节	概述	204
第二节	前列腺特异性抗原	205
第二十四章	前列腺癌分子遗传学	214
第二十五章	前列腺癌肿瘤分子标记物	220

第二十六章 前列腺癌高通量诊断	230
第一节 主要的高通量检测技术及数据类型介绍	232
第二节 前列腺癌的高通量基础数据	240
第三节 高通量数据分析流程介绍及工具	242
第四节 临床诊断应用	247
第二十七章 前列腺癌分子诊断模型	250
第一节 算法介绍	250
第二节 诊断模型	254
第五篇 动物模型建立与应用	
第二十八章 肿瘤研究动物模型概述	260
第一节 动物模型建立的分类	260
第二节 肿瘤实验动物模型的应用	263
第二十九章 前列腺癌的小鼠动物模型种类	265
第一节 前列腺肿瘤异种植模型	265
第二节 前列腺肿瘤基因工程小鼠动物模型	267
第三节 几种常用的基因工程小鼠模型及其特点	269
第六篇 分子影像学	
第三十章 分子影像学基础	274
第一节 分子影像学的定义及内容	274
第二节 分子影像学的发展过程	274
第三节 分子影像学的成像策略	277
第四节 分子成像探针的设计原则及常见类型	277
第五节 分子影像学的成像技术	279
第六节 分子影像学的意义	288
第七节 分子影像学的前景与展望	288
第三十一章 分子影像学应用	291
第一节 分子影像在颅脑疾病中应用	291
第二节 分子影像在乳腺疾病中应用	296

第三节	分子影像在前列腺癌中的应用	298
第四节	分子影像在炎症性肠病中的应用	301
第五节	分子影像在结直肠肿瘤中的应用	302
第六节	分子影像在肝脏病变中的应用	303
第七节	分子影像在肺癌中的应用	303
第八节	分子影像在卵巢癌中的应用	303
第九节	分子影像在动脉粥样硬化中的应用	304
第十节	分子影像在食管癌中的应用	304
第十一节	干细胞追踪及显像	305
第三十二章	分子影像学在前列腺癌中的应用	307

第一篇

前列腺基础

前列腺解剖

第一节 前列腺与周围脏器的解剖关系

前列腺为人体最大的性腺，是位于耻骨后下方、直肠前、尿道生殖隔上方的纤维肌性腺体，呈栗子状。正常的前列腺约18g，长约3cm，宽4cm，厚2cm，包绕前列腺尿道。前列腺分为前面、后面及侧面，有外形类似箭头的尖部及相对宽广的基底部，与膀胱基底部紧密相连（图1-1）。前列腺有胶原、弹性蛋白及较多的平滑肌组成的包膜。在侧面及后面包膜约0.5mm，部分穿入正常的腺体中。在显微镜下，发自前列腺后面包膜的平滑肌与狄氏筋膜（Denonvilliers筋膜）相混合（图1-2）。在狄氏筋膜与直肠之间是疏松纤细的组织。前列腺癌根治术时，需打开狄氏筋膜，才能将前列腺切除并且不会误入其他间隙造成切缘阳性或直肠损伤。在前列腺的前侧及前外侧面的包膜与盆底筋膜的脏层相延续。在前列腺尖部耻骨前列腺韧带将前列腺固定于耻骨后，此韧带亦是前列腺癌根治术时需切断的。背静脉的浅支位于这层筋膜外边的耻骨后脂肪中并汇入背静脉丛（图1-3）。

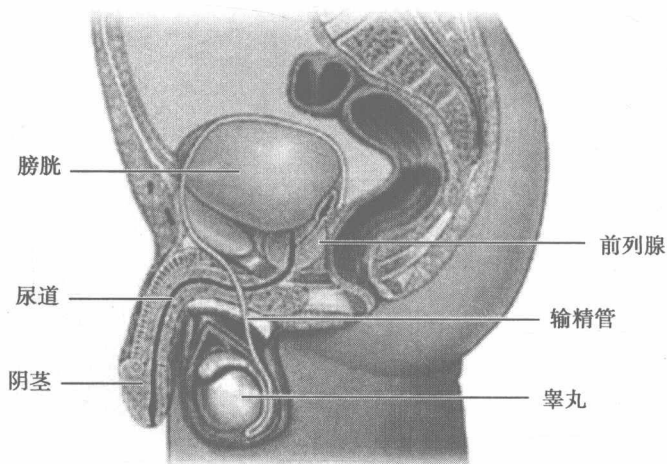


图1-1 成人前列腺及其周围解剖结构
(盆腔矢状面，会阴膜未显示)

在两侧，前列腺固定于肛提肌的耻骨尾骨肌段并被覆着盆底筋膜。在盆底筋膜的壁层与脏层以下，盆底筋膜与前列腺包膜分开，在两者之间的空间里是疏松的脂肪组织和背静

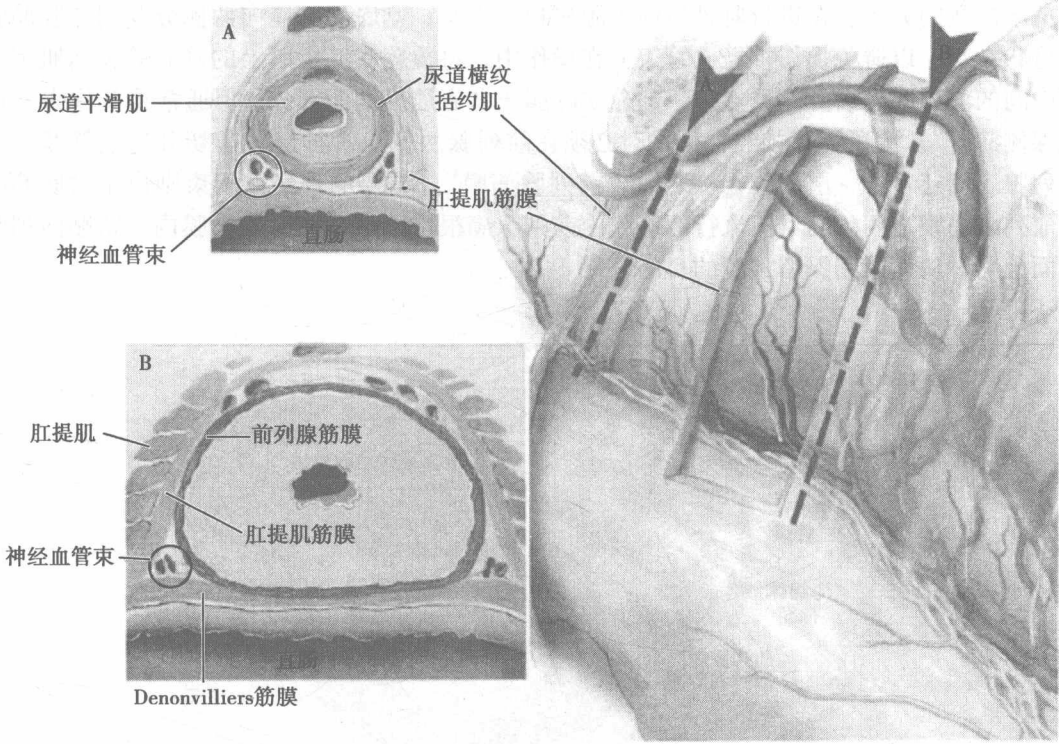


图 1-2 前列腺筋膜示意图

A: 前列腺尖部, A 切面示尿道平滑肌 (smooth muscle of urethra)、横纹括约肌 (striated urethral sphincter) 及其周围筋膜、神经血管束 (NVB) 之间关系; B: 前列腺中部, B 切面示提肛肌筋膜、狄氏筋膜、前列腺筋膜及神经血管束之间关系 (rectum, 直肠)

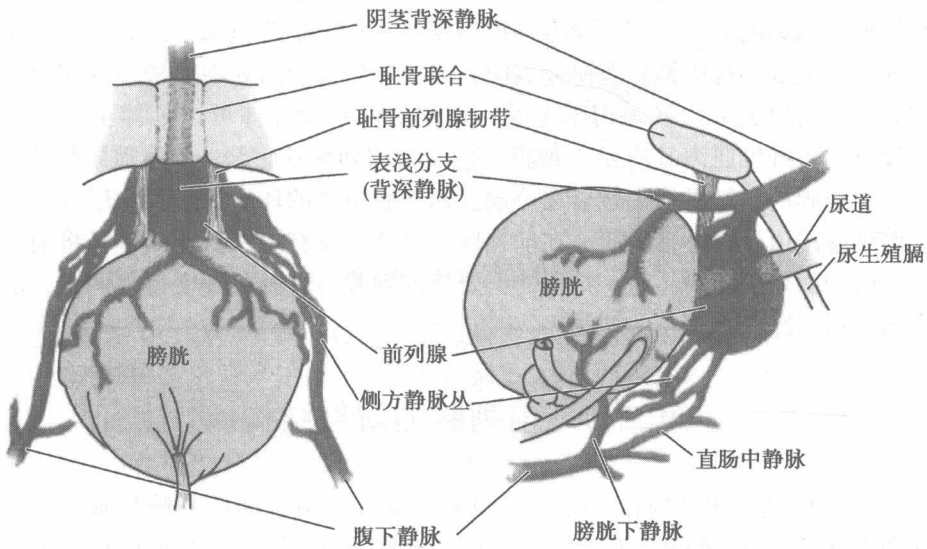


图 1-3 前列腺的静脉

脉丛向两侧分支。在进行耻骨后前列腺癌根治术时，盆底筋膜应向两侧分开到盆腔筋膜的弓状韧带，以避免损伤神经血管束。在操作中，将覆盖在肛提肌上的盆底筋膜丛肌肉及其中间的前列腺剥离开。虽然这一部分实际属于盆底筋膜侧面部分，但通常将其称为“前列腺侧筋膜”。为了保留神经，手术时必须在前列腺两侧血管神经束前切开这层筋膜。在前列腺表面还存在一层筋膜，称之为“前列腺筋膜”，重要的神经血管束则位于盆底筋膜与前列腺筋膜之间。而目前流行的筋膜内前列腺癌根治术则在前列腺筋膜内、紧贴前列腺表面分离，从而达到保留神经的目的（图 1-4）。

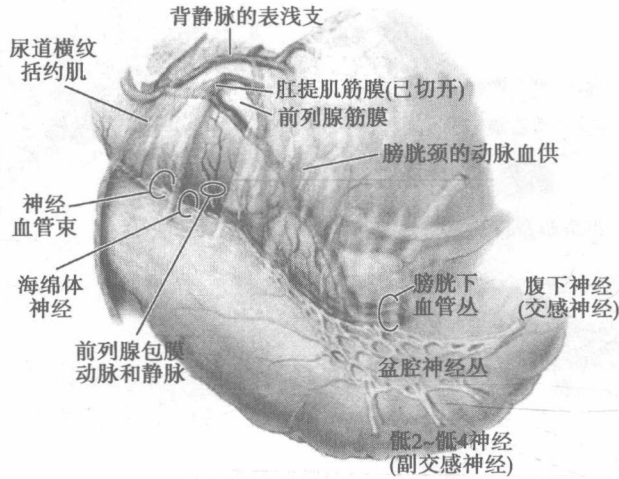


图 1-4 侧面观示位于提肛肌筋膜和前列腺筋膜之间的前列腺血供及神经分布

前列腺尖部与尿道外括约肌相延续。在行前列腺癌根治术时，需紧贴前列腺尖部分离前列腺与尿道，远离前列腺尖部分离容易损伤尿道外括约肌造成术后尿失禁的发生，相反容易造成前列腺尖部切缘阳性。有研究表明，前列腺尖部为前列腺癌根治术切缘阳性最常发生的地方。前列腺尖部为从组织学上看，正常的前列腺腺体可以延伸至尿道外括约肌中，但是没有进入纤维肌肉基质或“被膜”内。在前列腺基底部，膀胱逼尿肌外层的纵行纤维与前列腺包膜的肌纤维组织融合在一起。逼尿肌中层的环形纤维和内层的纵行纤维向下延续至前列腺尿道形成外括约肌。在前列腺基底部，没有一层真正的包膜将前列腺与膀胱分开。在前列腺癌手术中，这一结构使得要将前列腺与膀胱分开变得较困难，所以一些病理学家认为前列腺没有真正的包膜。

第二节 前列腺的解剖结构

前列腺由 70% 的腺体结构和 30% 的纤维肌肉间质组成。间质与前列腺包膜相连，主要由胶原和丰富的平滑肌组成。间质包绕并深入到腺体之间，当射精时间质收缩将前列腺液排到尿道中（图 1-5，图 1-6）。

尿道贯穿前列腺全长，与前列腺前面相距最近。前列腺尿道被覆移行上皮，并且可以