doi:10.11659/jjssx.10E024025

·基础研究·

PSMA基因表达对前列腺癌细胞生物学行为的影响及作用机制研究

王如梦[1],张 宁[1],刘 阳[1],王 超[1],贾佳琦[2],瞿文豪[2],贾立周[1] (1.巴彦淖尔市医院中心实验室,内蒙古 巴彦淖尔 015000;2.右江民族医学院基础医学院,广西 百色 533000)

[摘 要] **目的** 探究PSMA基因对前列腺癌细胞生物学行为的影响及其分子机制。**方法** 利用GEPIA数据库分析PSMA在前列腺癌中的表达及其与预后的关系。利用RT-qPCR和Western blot分别检测正常前列腺上皮细胞RWPE-2及前列腺癌细胞DU145、PC-3中PSMA的mRNA和蛋白表达量。用DU145细胞构建敲减细胞株,分别转染PSMA慢病毒敲减质粒及其阴性对照,作为sh PSMA组和sh NC组;用PC-3细胞构建过表达细胞株,分别转染PSMA慢病毒过表达质粒及其阴性对照,作为OE PSMA组和OE NC组;CCK-8实验、克隆形成实验检测细胞增殖能力;细胞划痕实验、Transwell实验检测细胞迁移和侵袭能力;流式细胞术检测细胞凋亡情况;Western blot检测细胞中PI3K、Akt、BAX、Bcl-2蛋白的表达。将前列腺癌细胞DU145细胞株接种于BALB/c裸鼠左侧腋下成瘤,观察瘤块大小,并测定肿瘤质量;HE染色评估损伤程度;免疫组化染色检测PSMA的表达。**结果** GEPIA数据库分析显示,PSMA基因在前列腺癌中高表达,并与前列腺癌预后相关。RT-qPCR和Western blot结果显示,与RWPE-2细胞相比,PC-3、DU145细胞中PSMA的mRNA和蛋白表达水平均升高($P<0.01$)。与sh NC组相比,sh PSMA组细胞增殖、迁移和侵袭能力降低($P<0.05$),而细胞凋亡率升高($P<0.05$)。与OE NC组相比,OE PSMA组细胞增殖、迁移和侵袭能力升高($P<0.05$),而细胞凋亡率降低($P<0.05$)。与sh NC组相比,sh PSMA组细胞中PI3K、Akt、Bcl-2蛋白表达降低($P<0.05$),BAX蛋白表达升高($P<0.05$);与OE NC组相比,OE PSMA组细胞中PI3K、Akt、Bcl-2蛋白表达升高($P<0.05$),BAX蛋白表达降低($P<0.05$)。裸鼠前列腺癌皮下移植瘤结果显示,敲低PSMA后,裸鼠肿瘤质量减轻($P<0.05$),肿瘤细胞形状不规则,细胞核深染,PSMA表达呈弱阳性。**结论** PSMA基因可能通过PI3K/Akt信号通路参与调控前列腺癌细胞的增殖、侵袭、迁移及凋亡过程。

[关键词]前列腺癌;PSMA;增殖;凋亡;机制
[中图分类号]R737.25 [文献标志码]A [收稿日期]2024-10-11

Effect of PSMA gene expression on the biological behavior of prostate cancer cells and its mechanism

WANG Ru-meng[1], ZHANG Ning[1], LIU Yang[1], WANG Chao[1], JIA Jia-qi[2], QU Wen-hao[2], JIA Li-zhou[1] (1. Central Laboratory, Bayannur Hospital, Bayannur Inner Mongolia 015000, China; 2. Basic Medical College, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi 533000, China)

Abstract: Objective To explore the effect of PSMA gene on the biological behavior of prostate cancer cells and its molecular mechanism. **Methods** The expression of PSMA in prostate cancer and its relationship with prognosis were analyzed based on the GEPIA database. The mRNA and protein expression levels of PSMA in normal prostate epithelial cell RWPE-2 and prostate cancer cells DU145 and PC-3 were detected by RT-qPCR and Western blot, respectively. DU145 cells were used to construct knockdown cell lines, which were transfected with PSMA lentiviral knockdown plasmid and its negative control, serving as the sh PSMA group and the sh NC group, respectively; PC-3 cells were used to construct overexpression cell lines, which were transfected with PSMA lentiviral overexpression plasmid and its negative control, serving as the OE PSMA group and the OE NC group. CCK-8 assay and clone formation assay were used to detect

[基金项目]国家自然科学基金项目(82060438);内蒙古自治区自然科学基金项目(2020MS08060)
[通信作者]贾立周,E-mail:3438235828@qq.com

[18] He CK, Li ZB, Yi D, et al. LncRNA FGD5-AS1 enhances the prolife-ration and stemness of hepatocellular carcinoma cells through targeting miR-223 and regulating the expression of ECT2 and FAT1 [J]. Hepatol Res, 2022, 52(7): 614-629. doi: 10.1111/hepr.13767.
[19] Zhang Y, Wang X. Targeting the Wnt/β-catenin signaling pathway in cancer [J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 165. doi: 10.1186/s13045-020-00990-3.
[20] Bottoni A, Piccin D, Tagliati F, et al. miR-15a and miR-16-1 down-regulation in pituitary adenomas [J]. J Cell Physiol, 2005, 204(1): 280-285. doi: 10.1002/jcp.20282.
[21] Renjie W, Haiqian L. MiR-132, miR-15a and miR-16 synergistically inhibit pituitary tumor cell proliferation, invasion and migration by targeting Sox5 [J]. Cancer Lett, 2015, 356(2 Pt B): 568-578. doi: 10.1016/j.canlet.2014.10.003.
[22] Tang J, Wang Z, Chen L, et al. Gossypol acetate induced apoptosis of pituitary tumor cells by targeting the BCL-2 via the upregulated microRNA miR-15a [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(6): 9079-9085.

(编辑:魏 源)

the cell proliferation ability, wound healing assay and Transwell assay were used to detect the cell migration and invasion abilities, flow cytometry was used to detect the cell apoptosis, and Western blot was used to detect the expression of PI3K, Akt, BAX and Bcl-2 proteins. Prostate cancer cells of DU145 cell line were inoculated into the left armpit of BALB/c nude mice to form tumors, the tumor size was observed, and the tumor weight was measured; HE staining was used to evaluate the degree of damage; and the expression of PSMA was detected by immunohistochemistry. **Results** GEPIA database analysis showed that PSMA gene was highly expressed in prostate cancer and was related to the prognosis of prostate cancer. The results of RT-qPCR and Western blot showed that the mRNA and protein expression levels of PSMA in PC-3 and DU145 cells were higher than those in RWPE-2 cell(P<0.01). Compared with the sh NC group, the sh PSMA group showed decreased cell proliferation, migration and invasion abilities (P<0.05), and increased cell apoptosis rate (P<0.05). Compared with the OE NC group, the OE PSMA group demonstrated increased cell proliferation, migration and invasion abilities(P<0.05), and decreased apoptosis rate (P<0.05). Compared with the sh NC group, the protein expression of PI3K, Akt and Bcl-2 in the sh PSMA group decreased (P<0.05), and the protein expression of BAX increased (P<0.05). Compared with the OE NC group, the protein expression of PI3K, Akt and Bcl-2 in the OE PSMA group increased (P<0.05), and the protein expression of BAX decreased (P<0.05). Results of subcutaneous transplantation of prostate cancer in nude mice showed that the tumor weight of nude mice decreased (P<0.05), tumor cells exhibited irregular shapes, nuclei were deeply stained, and PSMA expression was weakly positive, after knocking down the PSMA. **Conclusion** PSMA gene may participate in regulating the proliferation, invasion, migration, and apoptosis of prostate cancer cells through the PI3K/Akt signaling pathway.

Keywords: prostate cancer; PSMA; proliferation; apoptosis; mechanism

前列腺是男性的附属生殖器官,位于膀胱下方,其主要功能是补充精液的基本分泌物和保持精子的活力[1]。前列腺疾病在老年人群中常见,主要包括良性前列腺增生和前列腺癌[2]。相比其他肿瘤,前列腺癌存在明显的肿瘤异质性,不同亚型的前列腺癌患者在DNA水平、表观遗传学等分子水平上存在巨大差异,其肿瘤异质性可在很大程度上影响前列腺癌患者的早期诊断、治疗和预后监测[3-4]。近年来,肿瘤的靶向治疗已显示出显著效果。前列腺特异性膜抗原(prostate specific membrane antigen,PSMA)是临床上典型的前列腺癌生物标志物之一,其高特异性表达与肿瘤恶性进展密切相关,可作为临床前列腺癌诊断和治疗的靶点。

PSMA包含19个氨基酸的胞内结构域、24个氨基酸的跨膜结构域和707个氨基酸的胞外结构域[5]。PSMA定位在叶酸水解酶基因区域的11p 11-12染色体上,目前无已知的天然配体,其具有谷氨酸羧肽酶Ⅱ的酶活性,在叶酸摄取中发挥作用[6]。PSMA在正常前列腺上皮细胞中表达水平较低,在前列腺癌细胞表面表达上调[7-8]。PSMA在正常组织和癌细胞之间的差异表达,及在结合抗体或靶向小分子后被内化的特征,使其成为前列腺癌理想的治疗靶点之一[9]。因此,本研究基于体内外实验,探究PSMA对前列腺癌细胞生物学功能的影响及作用机制,以期为其诊断和治疗提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料

10只SPF级BALB/c雄性裸鼠,6周龄,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,动物使用许可证号:SYXK(蒙)2020-0003。裸鼠于适宜温度下自由饮食、饮水。

正常前列腺上皮细胞株RWPE-2及前列腺癌细胞株DU145、PC-3(武汉普诺赛生命科技有限公司);胎牛血清(美国Gibco公司);CCK-8试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司);逆转录试剂盒和RT-qPCR试剂盒(南京诺唯赞科技有限公司);Annexin V试剂盒(美国BD公司);PSMA抗体(英国Abcam公司);PI3K、Akt抗体(杭州景杰公司);Bcl-2、BAX抗体(武汉三鹰公司)。

1.2 方法

1.2.1 生物信息学分析 通过基因表达谱数据交互分析(gene expression profiling interactive analysis, GEPIA)数据库获得PSMA基因在前列腺癌中的表达情况及其与前列腺癌预后的关系。

1.2.2 细胞培养及稳定细胞株构建 正常前列腺上皮细胞RWPE-2用含10%胎牛血清的RPMI-1640培养基进行培养,前列腺癌细胞DU145、PC-3分别用含10%胎牛血清的MEM培养基和DMEM/F-12培养基进行常规培养。用DU145细胞构建敲减细胞株,分别转染PSMA慢病毒敲减质粒及其阴性对照,作为sh PSMA组和sh NC组;用PC-3细胞构建过表达细胞株,分别转

染PSMA慢病毒过表达质粒及其阴性对照，作为OE PSMA组和OE NC组。

1.2.3 RT-qPCR检测细胞中PSMA mRNA表达 配制逆转录体系RNase-free ddH_2O、gDNA wiper Mix、RNA混匀，42 ℃孵育2 min；4×HiScript Ⅳ qRT Super-Mix Ⅱ混匀，37 ℃孵育15 min，85 ℃孵育5 s；配制qPCR混合液体系2×ChamQ Blue Universal SYBR qPCR Master Mix、primer、cDNA、ddH_2O；以GAPDH为内参，采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算基因的相对表达量。

1.2.4 Western blot检测细胞中PSMA蛋白表达 收集各组细胞，采用RIPA裂解液提取总蛋白；SDS-PAGE电泳后，湿转至NC膜；用5%脱脂奶粉封闭1 h；加入一抗4 ℃孵育过夜；加入山羊抗兔荧光二抗，室温孵育1 h；远红外显影曝光拍照，使用Image J软件计算蛋白表达量。

1.2.5 CCK-8检测细胞增殖情况 取对数生长期的前列腺癌细胞接种于96孔板，然后置于37 ℃、5%CO_2细胞培养箱中培养；24、48、72 h后，每孔加入10 μL CCK-8溶液，于37 ℃、5%CO_2细胞培养箱中孵育2 h；取出96孔板，酶标仪检测各孔在450 nm波长处的光密度(optical density, OD)值。

1.2.6 克隆形成实验检测细胞增殖能力 取对数生长期的前列腺癌细胞，以1 000个/孔的密度接种到6孔板，使细胞分散均匀；置于37 ℃、5%CO_2细胞培养箱中培养10 d，每隔3 d换1次完全培养液；当培养板中出现肉眼可见克隆时，终止培养；4%多聚甲醛固定30 min；1%结晶紫染色10 min，洗去染液。显微镜下观察拍照，并计数克隆细胞。

1.2.7 细胞划痕实验检测细胞迁移能力 在6孔板内接种1×10^6个前列腺癌细胞，于37 ℃、5%CO_2细胞培养箱中培养过夜；用10 μL枪头垂直孔板底面划痕，PBS洗去划下的细胞；更换为基础培养基继续培养，分别在0、24、48 h时，于显微镜下观察细胞并拍照，计算细胞迁移率。

1.2.8 Transwell实验检测细胞侵袭能力 Transwell小室接种5×10^5/mL经基础培养基稀释的前列腺癌细胞悬液，以每孔100 μL加入上室，同时在下室加完全培养基600 μL，培养箱中继续培养24 h；上室加0.1%结晶紫染色10 min；水洗，用棉棒吸干水分，显微镜下拍照。

1.2.9 流式细胞术检测细胞凋亡率 将对数生长期的前列腺癌细胞消化、离心；预冷PBS清洗细胞，离心后弃上清；用结合缓冲液制成1×10^6/mL悬液，每个实验管吸取100 μL细胞悬液，设置PI单染管、Annexin V单染管、PI和Annexin V双染管；室温避光孵育15 min；继续加400 μL结合缓冲液，上机检测。

1.2.10 皮下移植瘤模型构建 将裸鼠随机分为DU145-sh NC组和DU145-sh PSMA组，每组5只。将sh NC组和sh PSMA组前列腺癌细胞DU145细胞株用基础培养基调整成浓度为1×10^7/mL的单细胞悬液，与基质胶以1∶2混合后，分别接种至DU145-sh NC组和DU145-sh PSMA组裸鼠左侧腋下，每只0.2 mL，成瘤后处死裸鼠取瘤体，4%多聚甲醛固定。

1.2.11 HE染色 组织脱水、透明、包埋；脱蜡、透明；苏木素染色8 min，自来水冲洗；1%盐酸乙醇分化5 s，自来水冲洗；伊红染色3 min，自来水冲洗；脱水、透明、封片。

1.2.12 免疫组化染色 组织脱水、透明、包埋；脱蜡、透明；3%过氧化氢溶液避光孵育10 min；EDTA抗原修复；滴加5%牛血清白蛋白封闭20 min；稍干后滴加PSMA抗体，4 ℃孵育过夜；滴加辣根过氧化物酶标记的二抗，室温孵育30 min；滴加DAB显色液呈棕褐色后，苏木素染色8 min，自来水冲洗；1%盐酸乙醇分化5 s，自来水冲洗；脱水、透明、封片。

1.3 统计学分析

采用SPSS 22.0统计学软件分析数据，所有数据均以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，多组间比较用单因素方差分析，组间两两比较用*Dunnet t*检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生物信息学分析

GEPIA数据库分析显示，PSMA基因在前列腺癌、肾透明细胞癌、胰腺癌等中高表达(图1a)，并且其在前列腺癌及癌旁组织之间存在差异表达($P<0.05$)，见图1b。PSMA基因的表达水平对前列腺癌患者的预后有显著影响($HR=1.68$，$P<0.05$)，见图1c。

2.2 不同细胞中PSMA mRNA和蛋白表达情况

RT-qPCR和Western blot结果显示，与RWPE-2细胞相比，PC-3、DU145细胞中PSMA的mRNA和蛋白表达水平均升高($P<0.01$)，见图2。

2.3 敲低PSMA对前列腺癌细胞增殖、侵袭、迁移、凋亡的影响

CCK-8、克隆形成实验结果显示，与sh NC组相比，sh PSMA组细胞增殖能力降低($P<0.05$)；细胞划痕实验结果显示，与sh NC组相比，sh PSMA组细胞迁移能力

降低(P<0.05);Transwell实验结果显示,与sh NC组相比,sh PSMA组细胞侵袭能力降低(P<0.05);流式细胞术结果显示,与sh NC组相比,sh PSMA组细胞凋亡率升高(P<0.05),见图3。

2.4 过表达PSMA对前列腺癌细胞增殖、侵袭、迁移、凋亡的影响

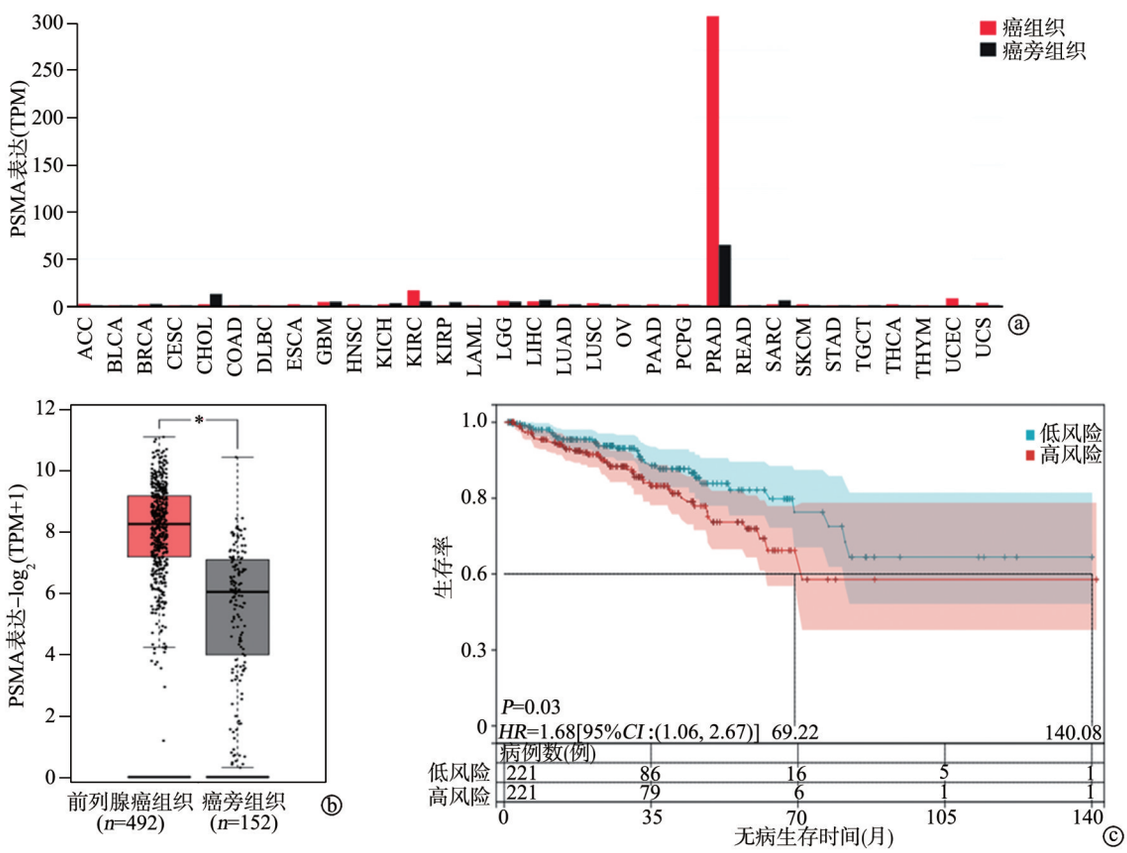
CCK-8、克隆形成实验结果显示,与OE NC组相比,OE PSMA组细胞增殖能力增加(P<0.05);细胞划痕实验结果显示,与OE NC组相比,OE PSMA组细胞迁移能力增加(P<0.05);Transwell实验结果显示,与OE NC组相比,OE PSMA组细胞侵袭能力增加(P<0.05);流式细胞术结果显示,与OE NC组相比,OE PSMA组细胞凋亡率降低(P<0.05),见图4。

2.5 敲低或过表达PSMA后细胞中PI3K、Akt、BAX、Bcl-2蛋白的表达

Western blot结果显示,与sh NC组相比,sh PSMA组细胞中PI3K、Akt、Bcl-2蛋白表达降低,BAX蛋白表达升高,差异均有统计学意义(P<0.05),见图5a、b;与OE NC组相比,OE PSMA组细胞中PI3K、Akt、Bcl-2蛋白表达升高,BAX蛋白表达降低,差异均有统计学意义(P<0.05),见图5c、d。

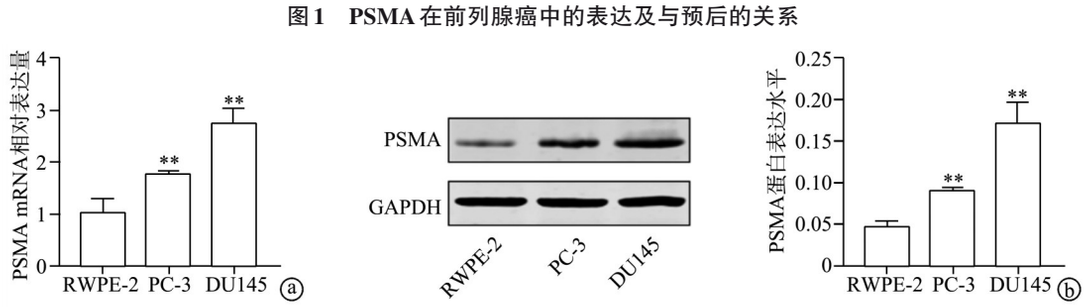
2.6 皮下移植瘤实验结果

与DU145-sh NC组相比,DU145-sh PSMA组肿瘤质量减轻(P<0.05),见图6a、b。HE染色结果显示,与



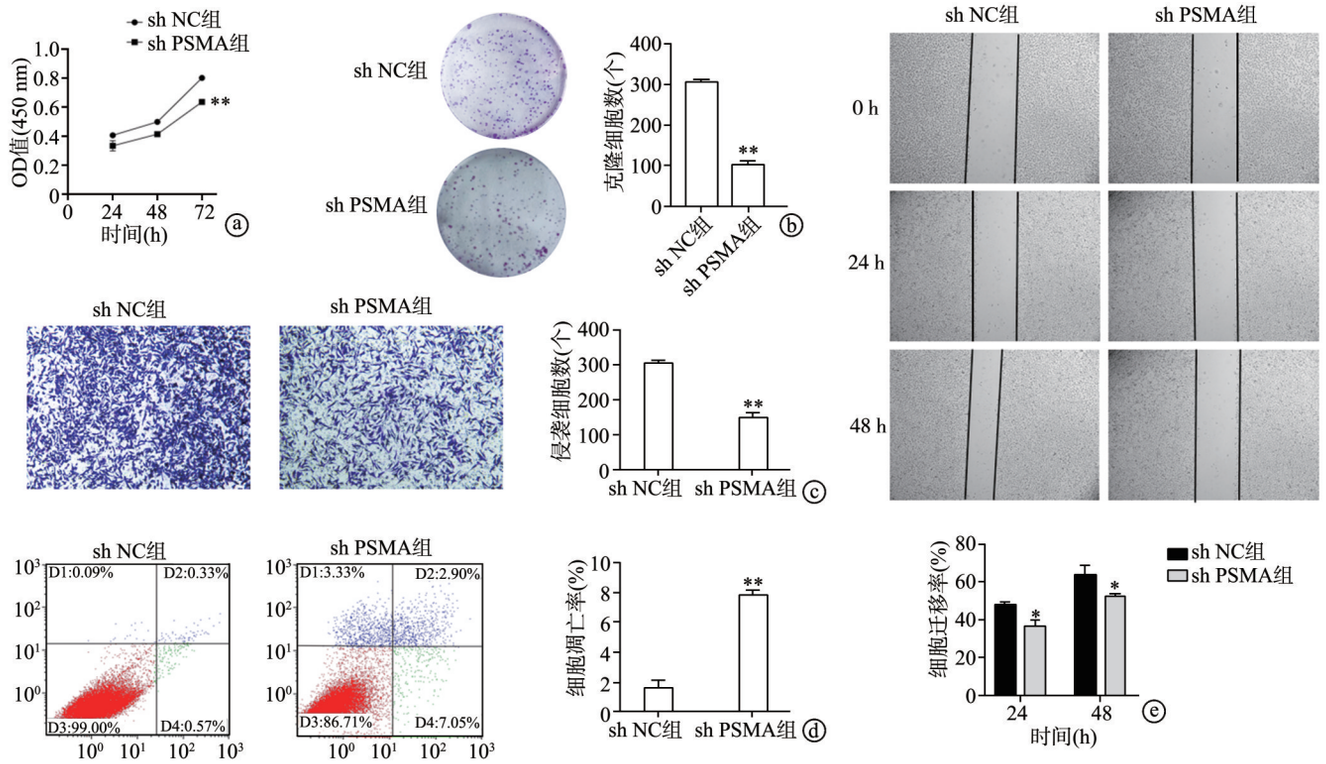
a:PSMA在不同癌症中的表达水平;b:PSMA在前列腺癌和癌旁组织中的表达;c:PSMA基因表达与前列腺癌患者预后的关系 *:P<0.05

图1 PSMA在前列腺癌中的表达及与预后的关系



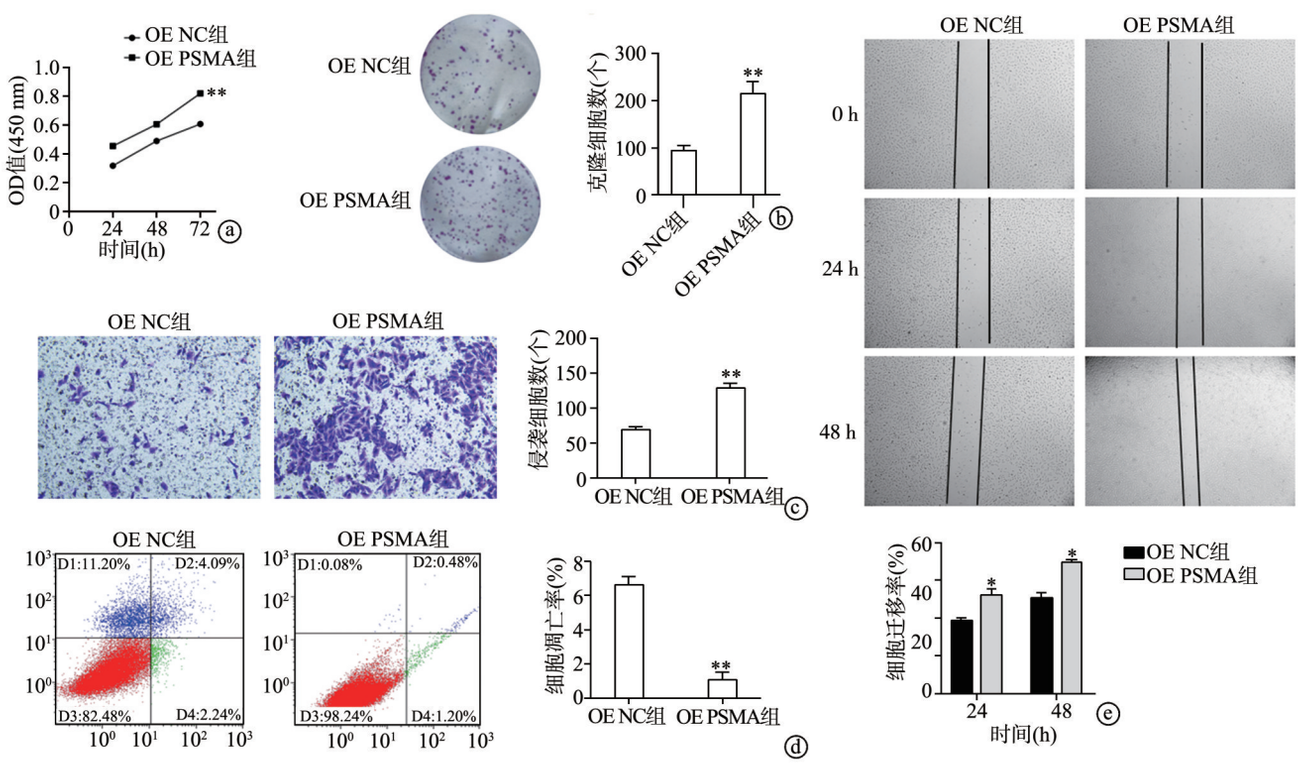
a:RT-qPCR检测细胞中PSMA mRNA表达;b:Western blot检测细胞中PSMA蛋白表达 **:与RWPE-2相比,P<0.01

图2 不同细胞中PSMA mRNA和蛋白表达情况



a:CCK-8检测细胞增殖活性;b:克隆形成实验检测细胞增殖能力;c:Transwell实验检测细胞侵袭能力(×10);d:流式细胞术检测细胞凋亡情况;e:细胞划痕实验检测细胞迁移能力　*:与sh NC组比较,$P<0.05$;**:与sh NC组比较,$P<0.01$

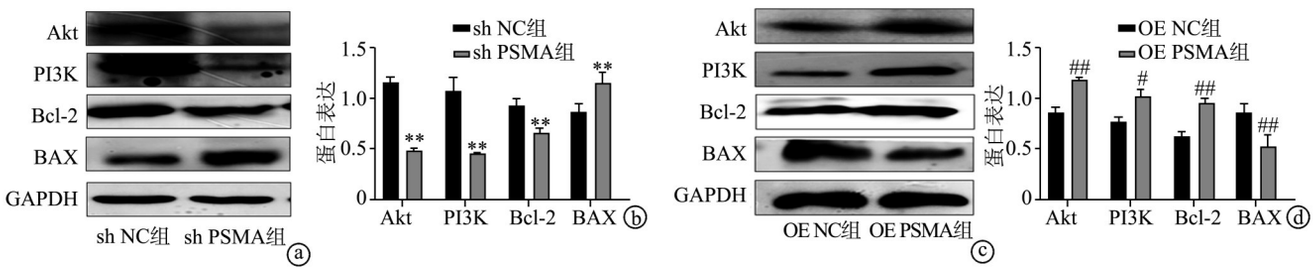
图3　敲低PSMA对细胞增殖、侵袭、迁移、凋亡的影响



a:CCK-8检测细胞增殖活性;b:克隆形成实验检测细胞增殖能力;c:Transwell实验检测细胞侵袭能力(×10);d:流式细胞术检测细胞凋亡情况;e:细胞划痕实验检测细胞迁移能力　*:与OE NC组比较,$P<0.05$;**:与OE NC组比较,$P<0.01$

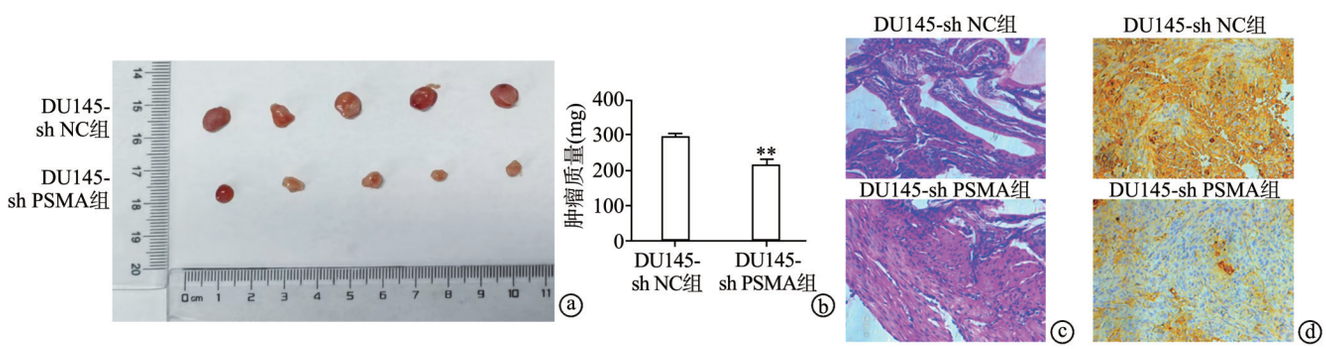
图4　过表达PSMA对细胞增殖、侵袭、迁移、凋亡的影响

DU145-sh NC组相比，DU145-sh PSMA组肿瘤细胞形状不规则，细胞核深染，异形性现象不明显（图6c）；免疫组化染色结果显示，DU145-sh PSMA组PSMA表达呈弱阳性（图6d）。



a、b：Western blot检测敲低PSMA后细胞中相关蛋白表达；c、d：Western blot检测过表达PSMA后细胞中相关蛋白表达 **：与sh NC组比较，$P<0.01$；#：与OE NC组比较，$P<0.05$；##：与OE NC组比较，$P<0.01$

图5 敲低或过表达PSMA对相关蛋白表达的影响



a、b：裸鼠皮下移植瘤及肿瘤质量；c：HE染色（×20）；d：免疫组化染色（×20） **：与DU145-sh NC组比较，$P<0.01$

图6 离体皮下种植瘤及HE、免疫组化染色

3 讨论

前列腺癌是导致男性癌症死亡的第二大常见原因[10]。前列腺癌是一种异质性疾病，其病因较复杂，患者年龄不同，病情严重程度也有差异。某些危险因素可能在发病中起到关键作用，如年龄、种族和家族史等[11-12]。从20世纪90年代初开始，随着前列腺特异性抗原（prostate specific antigen，PSA）检测增加，前列腺癌检出率飙升[13]。1994年，美国食品药品监督管理局批准PSA检测与直肠指检相结合，用于诊断无症状男性的前列腺癌[14]。虽然PSA是筛查男性前列腺癌的金标准，但因其是器官特异性而不是肿瘤特异性标志物，故在前列腺癌的检测中准确性较低[15]。因此，寻找肿瘤特异性更高的生物标志物对前列腺癌的早期诊断及预后评估具有重要意义[16]。

PSMA是一种跨膜蛋白，由叶酸水解酶1基因编码，最早在前列腺癌细胞中被发现[17]。虽然PSMA在正常前列腺上皮细胞中呈低表达，但在90%~95%的前列腺癌细胞中过表达（高1 000倍）[18]。PSMA在多数肿瘤中都有表达，其高表达与多种肿瘤侵袭性的指标呈正相关，包括Gleason分级、肿瘤分期、生化复发和去势抵抗[19-20]。PSMA的细胞质结构域包含1个基序，导致结合的PSMA通过网格蛋白包被的凹坑内化。这一过程为PSMA靶向制剂在肿瘤细胞中的内化和浓集提供了可能，可作为前列腺癌的诊疗靶点[21]。

PI3K/Akt通路的异常激活在肿瘤发生发展中起关键作用，并参与调节癌细胞的增殖、侵袭、迁移及凋亡过程。因此，抑制该通路已成为肿瘤治疗的研究热点[22]。Guo等[23]的研究显示，在LNCaP前列腺癌细胞中，抑制PI3K/Akt信号通路可能是敲低PSMA的一种新的分子机制，并且Akt可能在该细胞模型中作为PSMA的下游信号靶效应分子发挥重要作用。本研究生物信息学分析显示，PSMA在前列腺癌中高表达并与预后不良相关；体外实验显示，在敲低PSMA后，前列腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力显著降低，细胞凋亡率升高；而过表达PSMA后前列腺癌细胞的增殖、迁移、侵袭能力均明显增强，且细胞凋亡率下降；体内实验显示，敲低PSMA的裸鼠肿瘤质量减轻，PSMA的表达呈弱阳性，这些结果证实了PSMA在前列腺癌细胞生物学行为中的关键作用。本研究进一步从分子机制层面分析发现，敲减PSMA后，前列腺癌细胞中PI3K、Akt和Bcl-2蛋白的表达均显著下调，而促凋亡蛋白BAX的表达上调；过表达PSMA则上调了PI3K、

Akt、Bcl-2蛋白表达,并降低了BAX蛋白表达,这提示PSMA通过PI3K/Akt信号通路抑制前列腺癌细胞凋亡,促进细胞存活。因此,PSMA可能通过上调PI3K/Akt信号通路中的关键蛋白,促进前列腺癌细胞的增殖、侵袭和迁移,并抑制其凋亡,从而发挥促癌作用。

综上所述,PSMA基因可能通过激活PI3K/Akt信号通路,诱导前列腺癌细胞的增殖、侵袭、迁移,抑制细胞凋亡,从而促进前列腺癌的发生发展,有望成为前列腺癌诊断与治疗的新靶点。

[参考文献]

[1] Wasim S, Lee SY, Kim J. Complexities of prostate cancer[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(22): 14257-14277. doi: 10.3390/ijms232214257.

[2] Carlsson SV, Vickers AJ. Screening for prostate cancer[J]. Med Clin North Am, 2020, 104(6): 1051-1062. doi: 10.1056/NEJMcp2209151.

[3] Ploussard G, Rozet F, Roubaud G, et al. Chromogranin A: a useful biomarker in castration-resistant prostate cancer[J]. World J Urol, 2023, 41(2): 361-369. doi: 10.1007/s00345-022-04248-0.

[4] Hjelmborg JB, Scheike T, Holst K, et al. The heritability of prostate cancer in the Nordic Twin Study of Cancer[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014, 23(11): 2303-2310. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0568.

[5] Donin NM, Reiter RE. Why targeting PSMA is a game changer in the management of prostate cancer[J]. J Nucl Med, 2018, 59(2): 177-182. doi: 10.2967/jnumed.117.191874.

[6] Adnan A, Basu S. PSMA receptor-based PET-CT: the basics and current status in clinical and research applications[J]. Diagnostics (Basel), 2023, 13(1): 158-174. doi: 10.3390/diagnostics13010158.

[7] Wang F, Li Z, Feng X, et al. Advances in PSMA-targeted therapy for prostate cancer[J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2022, 25(1): 11-26. doi: 10.1038/s41391-021-00394-5.

[8] Mhawech-Fauceglia P, Zhang S, Terracciano L, et al. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) protein expression in normal and neoplastic tissues and its sensitivity and specificity in prostate adenocarcinoma: an immunohistochemical study using mutiple tumour tissue microarray technique[J]. Histopathology, 2007, 50(4): 472-483. doi: 10.1111/j.1365-2559.2007.02635.x.

[9] Ha H, Kwon H, Lim T, et al. Inhibitors of prostate-specific membrane antigen in the diagnosis and therapy of metastatic prostate cancer-a review of patent literature[J]. Expert Opin Ther Pat, 2021, 31(6): 525-547. doi: 10.1080/13543776.2021.1878145.

[10] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019[J]. Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34. doi: 10.3322/caac.21551.

[11] Shah N, Ioffe V, Chang JC. Increasing aggressive prostate cancer[J]. Can J Urol, 2022, 29(6): 11384-11390.

[12] Sekhoacha M, Riet K, Motloung P, et al. Prostate cancer review: genetics, diagnosis, treatment options, and alternative approaches[J]. Molecules, 2022, 27(17): 5730-5759. doi: 10.3390/molecules27175730.

[13] Wright JL, Izard JP, Lin DW. Surgical management of prostate cancer[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2013, 27(6): 1111-1135. doi: 10.1371/journal.pone.0027130.

[14] Ludwig M, Rajvansh R, Drake JM. Emerging role of extracellular vesicles in prostate cancer[J]. Endocrinology, 2021, 162(9): bqab139. doi: 10.1210/endocr/bqab139.

[15] Pereira MM, Calixto JD, Sousa ACA, et al. Towards the differential diagnosis of prostate cancer by the pre-treatment of human urine using ionic liquids[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 14931-14938. doi: 10.1038/s41598-020-71925-8.

[16] Mahmoud MM, Abdel Hamid FF, Abdelgawad I, et al. Diagnostic efficacy of PSMA and PSCA mRNAs combined to PSA in prostate cancer patients[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2023, 24(1): 223-229. doi: 10.31557/APJCP.2023.24.1.223.

[17] Evans JC, Malhotra M, Cryan JF, et al. The therapeutic and diagnostic potential of the prostate specific membrane antigen/glutamate carboxypeptidase Ⅱ (PSMA/GCP Ⅱ) in cancer and neurological disease[J]. Br J Pharmacol, 2016, 173(21): 3041-3079. doi: 10.1111/bph.13576.

[18] Bostwick DG, Pacelli A, Blute M, et al. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases[J]. Cancer, 1998, 82(11): 2256-2261. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19980601)82:11<2256::aid-cncr22>3.0.co;2-s.

[19] Mhawech-Fauceglia P, Zhang S, Terracciano L, et al. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) protein expression in normal and neoplastic tissues and its sensitivity and specificity in prostate adenocarcinoma: an immunohistochemical study using mutiple tumour tissue microarray technique[J]. Histopathology, 2007, 50: 472-483. doi: 10.1111/j.1365-2559.2007.02635.x.

[20] Uijen MJM, Derks YHW, Merkx RIJ, et al. PSMA radioligand therapy for solid tumors other than prostate cancer: background, opportunities, challenges, and first clinical reports[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(13): 4350-4368. doi: 10.1007/s00259-021-05433-w.

[21] Plichta KA, Graves SA, Buatti JM. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) theranostics for treatment of oligometastatic prostate cancer[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(22): 12095-12104. doi: 10.3390/ijms222212095.

[22] Xu F, Na L, Li Y, et al. Roles of the PI3K/Akt/mTOR signalling pathways in neurodegenerative diseases and tumours[J]. Cell Biosci, 2020, 10(1): 54-71. doi: 10.1186/s13578-020-00416-0.

[23] Guo Z, Lai Y, Du T, et al. Prostate specific membrane antigen knockdown impairs the tumorigenicity of LNCaP prostate cancer cells by inhibiting the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway[J]. Chin Med J (Engl), 2014, 127(5): 929-936.

(编辑:龙小芬)