

• 前列腺癌防控专题 •

前列腺癌相关危险因素的研究进展

刘阳阳¹, 王梁², 刘志宇^{2*}

(1. 第四军医大学第一附属医院 急诊科, 西安 710000;

2. 大连医科大学附属第二医院 泌尿外科, 辽宁 大连 116000)

摘要: 在全球范围内, 前列腺癌已经成为男性仅次于肺癌的第二常见恶性肿瘤。除了公认的年龄、种族以及家族遗传史外, 前列腺癌的相关危险因素目前尚不明确。尽管大量临床研究探究了饮食、生活习惯、各类药物以及环境对前列腺癌的影响, 研究结果仍存在争议。本文总结了当前有关前列腺癌相关危险因素的最新临床证据, 以期对未来前列腺癌的防治工作提供参考。

关键词: 前列腺癌; 危险因素; 流行病学

中图分类号: R737.25

文献标识码: A

文章编号: 1674-7410(2022)03-008-07

DOI: 10.20020/j.CNKI.1674-7410.2022.03.03

Advances in the study of risk factors associated with prostate cancer

Liu Yangyang¹, Wang Liang², Liu Zhiyu²

1. Department of Emergency, The First Affiliated Hospital of the Fourth Military Medical University, Xi'an 710000, China;

2. Department of Urology, The Second Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116000, China

Corresponding author: Liu Zhiyu, E-mail: lzydoct@163.com

Abstract: Prostate cancer has become the second most common malignancy in men worldwide after lung cancer. In addition to recognized age, race, and family history, the risk factors associated with prostate cancer are still unclear. Although numerous clinical studies have investigated the effects of diet, lifestyle, medications, and environment on prostate cancer, the findings remain controversial and even contradictory. This review summarizes the current clinical evidence on factors influencing prostate cancer with a view to informing future efforts to prevent and treat prostate cancer.

Keywords: Prostate cancer; Risk factors; Epidemiology

前列腺癌是成年男性常见的泌尿系统恶性肿瘤之一^[1], 根据相关数据显示, 2020年全球新发前列腺癌病例141.43万人, 全球新发死亡病例37.53万人, 前列腺癌已成为仅次于肺癌的第二大男性常见恶性肿瘤, 也是导致全球男性死亡的第五大原因^[2]。随着治疗模式的改变以及早期前列腺癌筛查对象标准的调整, 欧美等西方国家的前列腺癌发病率及死亡率呈相对稳定趋势。而在亚洲地区, 尤其是中国, 前列腺癌的发病率及死亡率逐年升高^[3]。年龄、种族及家族史是目前比较明确的前列腺癌危险因素^[4], 吸烟、饮酒、饮食结构等因素与前列腺癌的关系尚不明确。本综述旨在总结当前前列腺癌的相关危险因素, 为前列腺癌的防治工作提供参考。

1 种族与遗传因素

1.1 种族 在目前公认的前列腺癌危险因素中, 种族是其中之一。许多研究均表明黑人男性更容易被诊断为患前列腺癌, 较之非西班牙裔白人, 黑人罹患前列腺癌的风险高出2.5倍, 且更容易发生远处转移^[5]。Robert等^[6]通过对306 100名成年男性随访研究发现, 黑人种族与前列腺癌特异性死亡率呈正相关 ($HR: 1.09, 95\% CI: 1.04 \sim 1.15, P < 0.01$)。2020年JAMA发表了关于种族与前列腺癌发生率的相关文献^[7], 通过对2 280名非洲裔美国男性长达7.6年(中位随访时间)的随访研究发现, 前列腺癌进展发生率分别为59.9%与48.3%, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。而不同种族间前列腺癌远处转移率 ($P = 0.49$) 及前列腺癌特异性死亡率之间并无统

*通信作者: 刘志宇, E-mail: lzydoct@163.com

计学差异 ($P=0.82$)。

1.2 家族史 家族史与前列腺癌具有明确的相关性。Barber等^[8]对37 002名美国男性进行的一项随访时间长达16年的前瞻性研究结果显示,具有前列腺癌家族史的成年男性,其本人前列腺癌发病率增加68% (95%CI: 1.53~1.83)。另一项研究也表明,当一名成年男性的兄弟或父亲被诊断患有前列腺癌时,该男子本人罹患前列腺癌的风险比正常成年男性高出2~4倍^[9]。Michal等^[10]研究结果显示,当一级家属患前列腺癌时,本人患前列腺癌的风险增加了1.48倍 ($RR: 2.48$, 95%CI: 2.25~2.74),而当有两个或两个以上一级家属患前列腺癌时,本人患前列腺癌的风险升高3.39倍 ($RR: 4.39$, 95%CI: 2.61~7.39)。因此对于有前列腺癌家族史,尤其是一级亲属罹患前列腺癌的成年男性,更应该注重前列腺癌筛查及定期随访。

1.3 分子水平 目前已发现多个基因突变与前列腺癌相关。研究发现具有BRCA1、BRCA2、MMR、HOXB13、CHEK2和NBS1等胚系突变的成年男性,其前列腺癌发病风险明显升高^[11]。在2021年颁布的前列腺癌筛查中国专家共识中,也建议对携带BRCA2基因突变且年龄>40岁的成年男性行前列腺癌早期筛查^[12]。Liang等^[13]对100名汉族人DNA进行了全外显子组基因测序 (whole exome sequencing, WES),在29%的患者中发现了36个有害种系突变,包括DNA甲基化、DNA损伤修复 (DNA Damage Repair, DDR) 以及酪氨酸-蛋白激酶途径等。此外还发现了12个非DDR的新型潜在易感基因 (ADGRG1、CHD4、DNMT3A、ERBB3、GRHL1、HMBS、LDLR、MYH7、MYO6、NT5C2、NUP98和SUG-CT),这些潜在的靶点基因为未来前列腺癌的个体化治疗提供了新思路。

单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 也与前列腺癌密切相关,前列腺癌全基因组关联分析 (genome-wide association study, GWAS) 发现了77个SNP与前列腺癌相关^[14]。9q31.2 (rs817826) 跟19q13.4是两个与中国前列腺癌患者相关性最强的SNP^[15]。Yasmine等^[16]对比分析186例前列腺癌患者及180名前腺增生患者后发现,HSD3B1基因 (rs33937873、rs6203) 是前列腺癌的潜在影响因素 ($OR: 2.7$, 95%CI: 1.2~5.5, $P=0.01$; $OR: 1.8$, 95%CI: 1.3~2.4, $P=0.0003$)。HSD3B1可抑制泛素化和蛋白酶降解,促使大量睾酮及二氢睾酮在细胞内积累,从而引起前列腺组织

的癌变。

此外,研究发现MRPL4基因可通过核糖体途径影响前列腺癌的发生^[17]。MRPL4基因位于线粒体上,在线粒体核糖体蛋白结构的完整性及线粒体蛋白的转录功能方面具有重要的作用。由此可见,随着检测技术的提高,前列腺癌相关危险的探究已经逐渐从个体水平发展到分子水平。进行分子层面的相关研究,或许能为未来前列腺癌的相关危险因素研究提供新思路。

2 生理方面

2.1 年龄 年龄是当前比较明确的前列腺癌危险因素。随着年龄的增长,前列腺癌的发病率也逐渐升高^[1]。中国肿瘤中心登记收集了全国72个肿瘤防治中心的相关数据,从统计数据可以看出,44岁以下的成年男性罹患前列腺癌的概率仅为0.01%;45~59岁成年男性的发病率为0.34%;60岁以上增长至2.42%;对于75岁以上的成年男性,发病率高达3.24%^[18],各组间差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

2.2 BMI 目前关于BMI与前列腺癌的相关性尚无统一说法。在欧洲癌症和营养前瞻性调查 (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, EPIC) 研究中,Aurora等^[19]调查了141 896名欧洲成年男性,经过13.9年的跟踪随访,其中共有7 024例患者确诊前列腺癌。最终的统计结果显示,BMI与前列腺癌发生和死亡之间并无相关性。然而Vidal等^[20]对5 929名成年男性长达7.4年的随访研究得出不同结论,研究发现BMI值与前列腺癌死亡率风险增加相关 ($HR: 1.78$, 95%CI: 1.04~3.04, $P=0.035$),其发病机制考虑与肥胖患者体内高水平的血清胰岛素、胰岛素样生长因子1及低水平的脂联素相关。因此两者之间的关系仍需要进一步探究。

2.3 炎症与感染 目前临床大多数研究支持炎症和感染是前列腺癌的危险因素之一。Gurel等^[21]对191例前列腺癌活检标本及209例非前列腺癌标本探究后发现,前列腺穿刺组织中可见炎症因子的成年男性,其前列腺癌的发病风险是非炎症患者的1.78倍。Zhang等^[22]的研究也支持前列腺炎与前列腺癌存在正相关 ($OR: 1.59$, 95%CI: 1.48~1.70, $P=0.123$),致病机制主要考虑炎症刺激可诱导多种趋化因子和细胞因子产生,从而通过促血管生成、抑制DNA损伤修复等多种途径促进肿瘤细胞的生长。然而,Marvin等^[23]的结果虽然提示前列腺炎与前列腺癌存在显著正相关 ($OR: 2.05$, 95%CI: 1.64~

2.57),但是在修正检测偏倚后,两者之间的相关性已无统计学意义($OR: 1.16, 95\%CI: 0.77\sim 1.74$)。

3 生活行为方面

3.1 饮酒 生物学理论认为,经常饮酒或酗酒可能通过产生乙醛等致癌代谢物、增强氧化应激反应、加速致癌物质溶解吸收以及抑制DNA甲基化等方式增加罹患前列腺癌的风险^[24]。2016年的一篇Meta分析纳入了11 372名研究对象,分析结果显示,与轻度饮酒者(≤ 36 g/周)相比,重度饮酒者(>168 g/周)患前列腺癌的风险要高1.46倍($HR: 1.46, 95\%CI: 1.12\sim 1.91$);而与轻度饮酒者相比,禁酒者的前列腺癌特异性死亡风险高出1.90倍($HR: 1.90, 95\%CI: 1.04\sim 3.47$)。该研究认为轻度饮酒可降低前列腺癌的发生^[25]。Mihai等^[26]回顾性分析了不同种类酒精对前列腺癌的影响,饮白葡萄酒与前列腺癌的发生呈正相关($RR: 1.26, 95\%CI: 1.10\sim 1.43$),饮红酒可以降低前列腺癌的发生($RR: 0.88, 95\%CI: 0.78\sim 0.999$)。当前分子机制研究主要聚焦于细胞体的高尔基体结构紊乱及内质网应激反应,酒精诱导的高尔基体结构破坏及内质网应激可诱导激活转录因子6(transcription factor 6, ATF6),而ATF6与雄激素受体(androgenreceptor, AR)通路呈正相关^[27]。

3.2 吸烟 吸烟被认为是多种恶性肿瘤的独立危险因素^[28],但是与前列腺癌的关系尚不明确。2016年的一项研究纳入了897 021名欧洲及美国成年男性^[29],经过12年的随访研究发现,与不吸烟者相比,吸烟可以增加前列腺癌的发病率($RR: 0.81, 95\%CI: 0.72\sim 0.91$),但是与前列腺癌的死亡率并无相关性($RR: 1.26, 95\%CI: 0.78\sim 0.999, P>0.05$)。2022年另一项纳入351 488名成年男性的研究却得出相反的结论:吸烟与前列腺癌发生无关,但能增加前列腺癌的特异性死亡率^[30]。从当前研究结果可以看出,尽管吸烟是否影响前列腺癌存在争议性,但越来越多的数据支持吸烟与更差的肿瘤预后相关^[31],其致癌机制或许与多环芳香烃和烟草烟雾中的致癌物相关。因此,对于临床前列腺癌患者,尽早戒烟或许能在一定程度上改善其预后。

3.3 饮食习惯 目前越来越多的证据支持饮食习惯可以影响肿瘤的发生,其中西红柿、维生素E、硒、黄豆、咖啡等食物与前列腺癌关系密切。尽管之前有多篇文献认为摄入番茄及其主要生物活性番茄红

素可以降低前列腺癌的死亡风险^[32-33]。最新的研究结果认为没有足够的证据能表明食用西红柿类产品与前列腺癌风险之间存在有显著的联系^[34]($RR: 0.91, 95\%CI: 0.79\sim 1.03, P=0.138$)。即使按照西红柿类型、地理区域、出版年份、研究质量和研究数量进行了亚组分析,任何亚组中仍未观察到显著的关联性(所有 $P>0.05$)。Wang等^[35]前瞻性队列研究也提示患者在诊断前列腺癌前和诊断前列腺癌后食用番茄红素和番茄产品与前列腺癌特异性死亡率无关($HR: 1.00, 95\%CI: 0.78\sim 1.28, HR: 1.22, 95\%CI: 0.91\sim 1.64$)。

维生素E和硒被视为对前列腺癌有保护作用的影响因素^[36],但目前一些大型临床研究均倾向于二者与前列腺癌相关性证据不足。迄今为止探究二者与前列腺癌相关性最大型的前瞻性研究是2015年报道的硒与维生素E预防癌症实验项目(Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial, SELECT),该研究10年间(2001~2011年)共随访了3 398名非裔美国人和22 673名非西班牙裔白人男性,该研究最终因无法获取足够证据来证实两者可降低前列腺癌发病率而提前终止^[37]。

既往研究认为大豆异黄酮在结构上与17 β -雌二醇相似,可以与雌激素 β 受体(estrogen receptor- β , ER- β)结合,从而达到预防前列腺癌的作用^[38]。Norie等^[39]进行了一项大豆和异黄酮摄入与前列腺癌相关性的前瞻性研究报道却得出相反结论,该研究纳入了43 580名日本男性患者,经过16.9年的随访研究发现,大豆($HR: 1.76, 95\%CI: 1.1\sim 2.82, P=0.04$)和异黄酮($HR: 1.35, 95\%CI: 0.87\sim 2.20, P=0.04$)摄入与前列腺癌发生风险增加相关。

目前人们通常认为咖啡可以降低前列腺癌的发病率。相关研究证实^[40],咖啡通过减少氧化应激,调节核因子 κB (nuclear factor κ -B, NF- κB)途径,降低诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-8(interleukin-8, 白介素-6)、C反应蛋白(C reactive protein, CRP)等炎症介质的表达以及增强胰岛素抵抗等途径实现降低前列腺癌发生的作用。Cao等^[41]纳入了10项前瞻性研究,共涉及8 973例前列腺癌患者及206 096例非前列腺癌患者,分析结果显示,与很少或从不喝咖啡的人相比,经常饮用咖啡的人患前列腺癌的综合相对风险为0.88($95\%CI:$

0.82~0.95)。然而, Wang等^[42]纳入了8 553例前列腺癌患者, 通过孟德尔随机化研究分析发现, 咖啡和前列腺癌之间没有关联。因此, 咖啡是否与前列腺癌的发生相关, 仍需要更多令人信服的证据。

3.4 性行为 当前的一些证据表明, 性行为活动可能与前列腺癌的发生相关。目前所研究的性行为活动主要包括性伴侣数目、性行为次数、初次射精年龄以及性取向^[31]。Andrea等^[43]研究发现, 较之一生只拥有1名女性伴侣, 一生超过20个女性伴侣的受试者患前列腺癌的风险降低($OR: 0.78, 95\%CI: 0.61\sim 1.00$), 相反, 如果拥有多名男性性伴侣反而会增加罹患前列腺癌的风险, 而初次射精年龄与前列腺癌的发生并无相关性。2019年Rosser等^[44]研究发现性取向与前列腺癌的发生并无相关性。

此外, 射精次数也认为与前列腺癌的发生相关。在一项前瞻性队列研究中, Rider等^[45]通过研究发现, 在20~29岁和40~49岁之间, 射精次数大于21次/月的患者发生低级别前列腺癌的风险降低。Papa等^[46]对2 141例澳大利亚男性的随访研究也得出了相同的结论。

4 环境因素

环境致癌物通常认为与恶性肿瘤的发生相关。尽管二噁英被认为是前列腺癌的影响因素之一^[47], 最新的一些研究并不支持该说法。Chang等^[48]纳入了11项相关研究, 通过统计学分析发现二噁英/橙剂(被二噁英污染的一种除草剂)与前列腺癌的发生并无相关性。双酚A是一种存在于日用品的内分泌干扰物, 人们可能通过食品包装袋、职业暴露以及使用医疗器械等途径广泛接触到双酚A。西班牙欧洲癌症和营养前瞻性调查(European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, EPIC)公布了双酚A与前列腺癌发生相关性的研究结果^[49]。通过对涉及10个欧洲国家、23个癌症中心的随访研究发现, 双酚A与前列腺癌发生呈显著正相关性。

Myles等^[50]在2008年对840名入组患者(431例确诊前列腺癌患者及409例对照组非前列腺癌患者)进行了随访研究分析, 该研究一共纳入了5种不同方式的X线辐射暴露, 包括钡餐、钡灌肠、髋部X光、腿部X光和静脉肾盂造影(intravenous pyelography, IVP)。最终研究结果显示在接受钡剂灌肠及骨盆X线检查的患者中, 5年后发生前列腺癌的风险明显升高($OR: 2.06, 95\%CI: 1.01\sim 4.20$; $OR: 2.23, 95\%$

$CI: 1.42\sim 3.49$)。

5 药物

5.1 二甲双胍 二甲双胍与前列腺癌之间是否存在关联性目前尚无定论。Min等^[51]回顾性分析了3 481名前列腺癌患者的临床特征以及二甲双胍使用史, 在调整基线特征后发现二甲双胍的使用与高级别前列腺癌风险相关($OR: 1.76, 95\%CI: 1.1\sim 2.9, P=0.02$), 而这与之前研究认为二甲双胍在前列腺癌中具有抗肿瘤作用的说法是相反的^[52]。既往研究认为二甲双胍是通过抑制c- γ MC的表达实现抗前列腺癌作用^[53]。

5.2 阿司匹林(非甾体类抗炎药, NSAID) 目前普遍认为阿司匹林可通过抑制血管生成达到抑制肿瘤生成的作用^[54]。Lauren等^[55]进行了一项包含5 060名白人和1 534名黑人的队列研究, 研究结果显示, 口服阿司匹林与前列腺癌发病率并无相关性, 但阿司匹林的使用与前列腺癌死亡率呈反比($HR: 0.59, 95\%CI: 0.36\sim 0.96$), 且相关性在白人和黑人之间并无差异。Wei等^[56]通过对22 426名非裔美国男性13年的随访研究也得到了相似的结论($HR: 1.07, 95\%CI: 0.39\sim 1.14$)。然而Lukas等^[57]前瞻性研究结果显示, 定期摄入阿司匹林与前列腺癌发展之间存有潜在的保护性关联($HR: 0.83, 95\%CI: 0.62\sim 1.10$)。

5.3 雄激素与雌激素 雄激素与雌激素与前列腺癌的发生具有密切的关系。在前列腺的发育、成熟和维持方面, 雄激素起到了十分重要的作用, 影响着前列腺管腔上皮的增殖和分化状态^[58]。雄激素有助于男性前列腺癌的进展, 临床上通常通过阻断雄激素的产生来治疗治疗晚期或转移性前列腺癌, 也有文献提及睾丸不发育或幼年阉割者不会发生前列腺癌^[59]。此外, 雌激素与前列腺癌的发展也密切相关, 目前普遍认为雌激素对前列腺癌发生的影响是通过抑制前列腺上皮细胞的生长来实现^[60]。

6 其他因素

一项纳入16 989 237名成年男性的研究结果显示^[61], 输精管结扎术与任何分期前列腺癌的风险皆显著相关($HR: 1.18, 95\%CI: 1.07\sim 1.31$), 但是与前列腺癌特异性死亡率无明显联系($HR: 1.01, 95\%CI: 0.93\sim 1.10$)。Andres等^[62]进行了一项为期38年的全国性队列研究, 在纳入研究的2 150 162名丹麦

男性中,有26 238名男性患者罹患前列腺癌。通过统计分析发现,输精管结扎术与前列腺癌发生具有显著相关性($RR: 1.15$, $95\%CI: 1.10\sim 1.20$),且风险在术后至少持续30年,其影响机制考虑与输精管结扎术抑制睾丸活性,降低生殖能力有关。通常情况下,高生殖力与活跃的睾丸活动水平与前列腺癌发生呈反比,另一项Meta分析评估了日照与前列腺癌发生的相关性^[63],通过对纳入的29 282名成年男性分析发现,接受日光照射可以降低前列腺癌的发生($OR: 0.67$, $95\%CI: 0.57\sim 0.78$),但具体机制尚不明确。

7 结论

众所周知,探究前列腺癌的影响因素对未来前列腺癌的防治意义深远。近些年,越来越多的研究开始聚焦于前列腺癌的相关危险因素。通过对既往文献总结我们发现,尽管人们做了大量研究,目前比较明确的影响因素仅有年龄、种族及家族遗传史。其他影响因素譬如饮酒、肥胖、炎症、膳食结构、环境等与前列腺癌的关系仍不是很明确,部分临床研究甚至得出了相互矛盾的结论。此外,前列腺癌相关危险因素的研究已经从个体水平发展为分子水平。因此,在以后的研究中,我们不仅需要大样本多中心的前瞻性研究来探究前列腺癌的相关影响因素,更需要从分子水平出发,譬如基因组学、蛋白组学、代谢组学等方面探究前列腺癌的相关危险因素。

参考文献:

- [1] 王永兴,姜永光,罗勇,等.前列腺癌患者年龄与临床病理特征的相关性[J]. 现代泌尿外科杂志, 2019, 24(8): 621-624.
- [2] 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(3): 209-249.
- [3] Gandaglia G, Leni R, Bray F, et al. Epidemiology and Prevention of Prostate Cancer [J]. Eur Urol Oncol, 2021, 4(6): 877-892.
- [4] Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, et al. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates [J]. Eur Urol, 2020, 77(1): 38-52.
- [5] DeSantis CE, Siegel RL, Sauer AG, et al. Cancer statistics for African Americans, 2016: Progress and opportunities in reducing racial disparities [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(4): 290-308.
- [6] Dess RT, Hartman HE, Mahal BA, et al. Association of Black Race With Prostate Cancer-Specific and Other-Cause Mortality [J]. JAMA Oncol, 2019, 5(7): 975-983.
- [7] Nelson TJ, Javier-DesLoges J, Deka R, et al. Association of Prostate-Specific Antigen Velocity With Clinical Progression Among African American and Non-Hispanic White Men Treated for Low-Risk Prostate Cancer With Active Surveillance [J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(5): e219452.
- [8] Barber L, Gerke T, Markt SC, et al. Family History of Breast or Prostate Cancer and Prostate Cancer Risk [J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(23): 5910-5917.
- [9] Nair-Shalliker V, Bang A, Egger S, et al. Family history, obesity, urological factors and diabetic medications and their associations with risk of prostate cancer diagnosis in a large prospective study [J]. Br J Cancer, 2022, 127(4): 735-746.
- [10] Kiciński M, Vangronsveld J, Nawrot TS. An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate cancer: a meta-analysis [J]. PLoS One, 2011, 6(10): e27130.
- [11] Markowski MC, Antonarakis ES. BRCA1 Versus and PARP Inhibitor Sensitivity in Prostate Cancer: More Different Than Alike [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(32): 3735-3739.
- [12] 前列腺癌筛查中国专家共识(2021年版). 中国癌症杂志, 2021, 31(5): 435-440.
- [13] Liang Y, Chiu PK, Zhu Y, et al. Whole-exome sequencing reveals a comprehensive germline mutation landscape and identifies twelve novel predisposition genes in Chinese prostate cancer patients [J]. PLoS Genet, 2022, 18(9): e1010373.
- [14] Ishak MB, Giri VN. A systematic review of replication studies of prostate cancer susceptibility genetic variants in high-risk men originally identified from genome-wide association studies [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2011, 20(8): 1599-1610.
- [15] Xu J, Mo Z, Ye D, et al. Genome-wide association study in Chinese men identifies two new prostate cancer risk loci at 9q31.2 and 19q13.4 [J]. Nat Genet, 2012, 44(11): 1231-1235.
- [16] Amrousy YM, Haffez H, Abdou DM, et al. Role of single nucleotide polymorphisms of the HSD3B1 gene (rs6203 and rs33937873) in the prediction of prostate cancer risk [J]. Mol Med Rep, 2022, 26(2): 271.
- [17] Fu Q, Hong R, Zhou H, et al. Proteomics reveals MRPL4 as a high-risk factor and a potential diagnostic biomarker for prostate cancer [J]. Proteomics, 2022, 22(21): e2200081.
- [18] Sebo TJ, Cheville JC, Riehle DL, et al. Predicting prostate carcinoma volume and stage at radical prostatectomy by assessing needle biopsy specimens for percent surface area and cores positive for carcinoma, perineural invasion, Gleason score, DNA ploidy and proliferation, and preoperative serum prostate specific antigen: a report of 454 cases [J].

- Cancer, 2001, 91(11): 2196–2204.
- [19] Perez–Cornago A, Appleby PN, Pischon T, et al. Tall height and obesity are associated with an increased risk of aggressive prostate cancer: results from the EPIC cohort study [J]. BMC Med, 2017, 15(1): 115.
- [20] Vidal AC, Oyekunle T, Howard LE, et al. Obesity, race, and long–term prostate cancer outcomes [J]. Cancer, 2020, 126(16): 3733–3741.
- [21] Gurel B, Lucia MS, Thompson IM Jr, et al. Chronic inflammation in benign prostate tissue is associated with high–grade prostate cancer in the placebo arm of the prostate cancer prevention trial [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014, 23(5): 847–856.
- [22] Zhang L, Wang Y, Qin Z, et al. Correlation between Prostatitis, Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer: A systematic review and Meta–analysis [J]. J Cancer, 2020, 11(1): 177–189.
- [23] Langston ME, Horn M, Khan S, et al. A Systematic Review and Meta–analysis of Associations between Clinical Prostatitis and Prostate Cancer: New Estimates Accounting for Detection Bias [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2019, 28(10): 1594–1603.
- [24] Lin HY, Wang XN, Tseng TS, et al. Alcohol Intake and Alcohol–SNP Interactions Associated with Prostate Cancer Aggressiveness [J]. J Clin Med, 2021, 10(3): 553.
- [25] Dickerman BA, Markt SC, Koskenvuo M, et al. Alcohol intake, drinking patterns, and prostate cancer risk and mortality: a 30–year prospective cohort study of Finnish twins [J]. Cancer Causes Control, 2016, 27(9): 1049–1058.
- [26] Vartolomei MD, Kimura S, Ferro M, et al. The impact of moderate wine consumption on the risk of developing prostate cancer [J]. Clin Epidemiol, 2018, 10: 431–444.
- [27] Macke AJ, Petrosyan Armen. Alcohol and Prostate Cancer: Time to Draw Conclusions [J]. Biomolecules, 2022, 12(3): 375.
- [28] 张燕, 刘宏伟. 吸烟人群对吸烟与三种恶性肿瘤关系的认知度研究[J]. 山西医药杂志, 2014, 43(18): 2127–2128.
- [29] Ordóñez–Mena JM, Schöttker B, Mons U, et al. Quantification of the smoking–associated cancer risk with rate advancement periods: meta–analysis of individual participant data from cohorts of the CHANCES consortium [J]. BMC Med, 2016, 14: 62.
- [30] Fritz J, Häggström C, Järholm B, et al. Smoking and Risk of Prostate Cancer and Prostate Cancer Death: A Pooled Study [J]. Eur Urol, 2022, 3(22): 1804–1808.
- [31] Brookman–May SD, Campi R, Henríquez JDS, et al. Latest Evidence on the Impact of Smoking, Sports, and Sexual Activity as Modifiable Lifestyle Risk Factors for Prostate Cancer Incidence, Recurrence, and Progression: A Systematic Review of the Literature by the European Association of Urology Section of Oncological Urology (ESOU) [J]. Eur Urol Focus, 2019, 5(5): 756–787.
- [32] Moran NE, Thomas–Ahner JM, Wan L, et al. Tomatoes, Lycopene, and Prostate Cancer: What Have We Learned from Experimental Models? [J]. J Nutr, 2022, 152(6): 1381–1403.
- [33] Applegate CC, Lowerison MR, Hambley E, et al. Dietary tomato inhibits angiogenesis in TRAMP prostate cancer but is not protective with a Western–style diet in this pilot study [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 18548.
- [34] Luo J, Ke D, He QW. Dietary Tomato Consumption and the Risk of Prostate Cancer: A Meta–Analysis [J]. Front Nutr, 2021, 8: 625185.
- [35] Wang Y, Jacobs EJ, Newton CC, et al. Lycopene, tomato products and prostate cancer–specific mortality among men diagnosed with nonmetastatic prostate cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort [J]. Int J Cancer, 2016, 138(12): 2846–2855.
- [36] Allen NE, Appleby PN, Roddam AW, et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Plasma selenium concentration and prostate cancer risk: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) [J]. Am J Clin Nutr, 2008, 88(6): 1567–1575.
- [37] Barrington WE, Schenk JM, Etzioni R, et al. Difference in Association of Obesity with Prostate Cancer Risk Between US African American and Non–Hispanic White Men in the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) [J]. JAMA Oncol, 2015, 1(3): 342–349.
- [38] Applegate CC, Rowles JL, Ranard KM, et al. Soy Consumption and the Risk of Prostate Cancer: An Updated Systematic Review and Meta–Analysis [J]. Nutrients, 2018, 10(1): 40.
- [39] Sawada N, Iwasaki M, Yamaji T, et al. Soy and isoflavone consumption and subsequent risk of prostate cancer mortality: the Japan Public Health Center–based Prospective Study [J]. Int J Epidemiol, 2020, 49(5): 1553–1561.
- [40] Montenegro J, Freitas–Silva O, Teodoro AJ. Molecular Mechanisms of Coffee on Prostate Cancer Prevention [J]. Biomed Res Int, 2022, 2022: 3254420.
- [41] Chen X, Zhao Y, Tao Z, et al. Coffee consumption and risk of prostate cancer: a systematic review and meta–analysis [J]. BMJ Open, 2021, 11(2): e038902.
- [42] Wang M, Jian Z, Yuan C, Jin X, et al. Coffee Consumption and Prostate Cancer Risk: Results from National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2010 and Mendelian Randomization Analyses [J]. Nutrients, 2021, 13(7): 2317.
- [43] Spence AR, Rousseau MC, Parent MÉ. Sexual partners, sexually transmitted infections, and prostate cancer risk [J]. Cancer Epidemiol, 2014, 38(6): 700–707.
- [44] Rosser BRS, Hunt SL, Capistrant BD, et al. Understanding Prostate Cancer in Gay, Bisexual, and Other Men Who

- Have Sex with Men and Transgender Women: A Review of the Literature [J]. *Curr Sex Health Rep*, 2019, 11(4): 430–441.
- [45] Rider JR, Wilson KM, Sinnott JA, et al. Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up [J]. *Eur Urol*, 2016, 70(6): 974–982.
- [46] Papa NP, MacInnis RJ, English DR, et al. Ejaculatory frequency and the risk of aggressive prostate cancer: Findings from a case-control study [J]. *Urol Oncol*, 2017, 35(8): 530.e7–530.e13.
- [47] Ansbaugh N, Shannon J, Mori M, et al. Agent Orange as a risk factor for high-grade prostate cancer [J]. *Cancer*, 2013, 119(13): 2399–2404.
- [48] Chang ET, Boffetta P, Adami HO, et al. A critical review of the epidemiology of Agent Orange/TCDD and prostate cancer [J]. *Eur J Epidemiol*, 2014, 29(10): 667–723.
- [49] Salamanca-Fernández E, Rodríguez-Barranco M, Amiano P, et al. Bisphenol-A exposure and risk of breast and prostate cancer in the Spanish European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study [J]. *Environ Health*, 2021, 20(1): 88.
- [50] Myles P, Evans S, Lophatananon A, et al. Diagnostic radiation procedures and risk of prostate cancer [J]. *Br J Cancer*, 2008, 98(11): 1852–1856.
- [51] Lee MJ, Jayalath VH, Xu W, et al. Association between metformin medication, genetic variation and prostate cancer risk [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2021, 24(1): 96–105.
- [52] Preston MA, Riis AH, Ehrenstein V, et al. Metformin use and prostate cancer risk [J]. *Eur Urol*, 2014, 66: 1012–1020.
- [53] Akinyeke T, Matsumura S, Wang XY, et al. Metformin targets c-MYC oncogene to prevent prostate cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(12): 2823–2832.
- [54] 程继文, 蒙清贵, 陆浩源, 等. 一氧化氮释放型阿司匹林对荷瘤小鼠前列腺癌血管形成的抑制作用[J]. *第二军医大学学报*, 2010, 31(05): 504–507.
- [55] Hurwitz LM, Joshi CE, Barber JR, et al. Aspirin and Non-Aspirin NSAID Use and Prostate Cancer Incidence, Mortality, and Case Fatality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2019, 28(3): 563–569.
- [56] Tang W, Fowke JH, Hurwitz LM, et al. Aspirin Use and Prostate Cancer among African-American Men in the Southern Community Cohort Study [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2021, 30(3): 539–544.
- [57] Prause LW, Manka L, Millan C, et al. Influence of regular aspirin intake on PSA values, prostate cancer incidence and overall survival in a prospective screening trial (ERSPC Aarau) [J]. *World J Urol*, 2020, 38(10): 2485–2491.
- [58] Chaudhary S, Roy A, Summers C, et al. Effects of androgen deprivation on white matter integrity and processing speed in prostate cancer patients [J]. *Am J Cancer Res*, 2022, 12(10): 4802–4814.
- [59] 黄健, 郭应禄, 叶章群. 中国泌尿外科和男科疾病诊断治疗指南(2019版)[M]. 北京: 科学出版社, 2020, 10: 102–103.
- [60] 郭凯, 王永传, 周英海, 等. 雌激素受体亚型ER- α 和ER- β 在前列腺癌组织中表达的研究 [J]. *中国男科学杂志*, 2019, 33(3):14–18.
- [61] Xu Y, Li L, Yang W, et al. Association between vasectomy and risk of prostate cancer: a meta-analysis [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2021, 24(4): 962–975.
- [62] Husby A, Wohlfahrt J, Melbye M. Vasectomy and Prostate Cancer Risk: A 38-Year Nationwide Cohort Study [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2020, 112(1): 71–77.
- [63] Yoon JG, Kim HB. Association between sunlight exposure and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Public Health*, 2021, 31(5): 1015–1021.