

# 转移性激素敏感性前列腺癌转变为转移性去势抵抗性前列腺癌机制的研究进展



毛云, 杨杰, 金坤, 李晴, 李树人, 李文泽

湘潭市第一人民医院泌尿外科 (湖南湘潭 411100)

**【摘要】** 前列腺癌被诊断时大多已发生远处转移。雄激素剥夺疗法是治疗转移性激素敏感性前列腺癌 (metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) 的有效手段, 但大多数患者最终发展为转移性去势抵抗性前列腺癌 (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)。调控 mCRPC 进展的机制尚不清楚, 雄激素受体 (androgen receptor, AR) 信号传导已被证明在 mCRPC 中通过基因突变、过表达、共调节因子、AR 剪切变异体和雄激素从头合成等发挥重要作用。越来越多的非 AR 通路也被证明影响 mCRPC 的进展, 包括 Wnt 和 Hedgehog 通路。此外, 非编码 RNA、免疫相关机制和表观遗传修饰同样在 mCRPC 发病中扮演重要角色。据此, 本文对 mHSPC 转变为 mCRPC 的相关机制作一综述, 以期对相关研究提供参考。

**【关键词】** 转移性前列腺癌; 去势抵抗; 雄激素受体; 信号通路; 非编码 RNA; 免疫调节; 表观遗传修饰

**【中图分类号】** R 737.25 **【文献标识码】** A

## Research progress on the transition mechanism of metastatic hormone-sensitive prostate cancer to metastatic castration-resistant prostate cancer

MAO Yun, YANG Jie, JIN Kun, LI Qing, LI Shuren, LI Wenzhe

Department of Urology, The First People's Hospital of Xiangtan City, Xiangtan 411100, Hunan Province, China

Corresponding author: LI Wenzhe, Email: jesyiti369@163.com

**【Abstract】** By the time prostate cancer is diagnosed, most cases have metastasized. Androgen-deprivation therapy is an effective means of treating metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC), but most patients eventually develop to metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). The mechanisms regulating the progression of mCRPC are still unclear, and androgen receptor (AR) signaling has been shown to play an important role in mCRPC through AR gene mutations, overexpression, co-regulatory factors, AR splice variants, and androgen resynthesis. A growing number of non-AR pathways have also been shown to affect the progression of mCRPC, including the Wnt and Hedgehog pathways. In addition, non-coding RNAs, immune related mechanisms and epigenetic modifications also play important roles in the pathogenesis of mCRPC. This article reviewed the relevant transition mechanism of mHSPC to mCRPC, in order to provide reference for related research.

**【Keywords】** Metastatic prostate cancer; Castration-resistance; Androgen receptor; Signal pathway; Non-coding RNAs; Immunomodulation; Epigenetic modification

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202409157

基金项目: 湖南省湘潭市医学会科研项目 (2024-xytx-54)

通信作者: 李文泽, 博士, 主任医师, Email: jesyiti369@163.com

前列腺癌是全球男性癌症相关死亡的第二大原因<sup>[1]</sup>。我国前列腺癌发病率较 1990 年上升了 95.2%<sup>[2]</sup>。在初次诊断时,我国大多数前列腺癌患者表现为进展性或转移性疾病,大多数转移性前列腺癌患者选择雄激素剥夺疗法 (androgen-deprivation therapy, ADT) 治疗<sup>[1]</sup>。虽然 ADT 最初疗效较好,但患者对 ADT 反应良好的中位时间仅为 18~24 个月,之后患者将进展为去势抵抗性前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC), CRPC 是指前列腺癌患者经过持续 ADT 治疗后,血清睾酮达到去势水平 (< 50 ng/dL 或 1.7 nmol/L),但是疾病依然进展的前列腺癌阶段。疾病进展可表现为前列腺特异性抗原 (prostate specific antigen, PSA) 水平持续增高或影像学可见的肿瘤进展<sup>[3]</sup>。然而,转移性激素敏感性前列腺癌 (metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) 转变为转移性去势抵抗性前列腺癌 (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) 的分子机制仍不完全清楚。鉴于此,本研究对 mHSPC 转变为 mCRPC 的相关机制作一综述,以期对相关研究提供参 考。

## 1 雄激素受体通路

雄激素受体 (androgen receptor, AR) 属于核受体超家族,由 919 个氨基酸组成。AR 由 DNA

结合区 (DNA-binding domain, DBD)、C-端配体结合区 (C-terminal ligand-binding domain, LBD)、N-端区 (N-terminal structural domain, NTD) 以及铰链区组成。AR 有 8 个外显子编码,外显子 1 编码 NTD,外显子 2、3 编码 DBD,外显子 4~8 编码 LBD<sup>[4]</sup>。几种不同的机制将 AR 与 CRPC 的发展联系起来,包括 AR 过表达、雄激素合成、共调节因子、AR 突变和剪切变异体表达 (图 1)。

### 1.1 AR 通路激活的经典机制

#### 1.1.1 AR 过表达

AR 过表达最常发生在基因扩增或蛋白水平,高达 80% 的 mCRPC 患者具有高 AR 基因拷贝数<sup>[5]</sup>。然而,这种扩增在未接受 ADT 治疗的前列腺癌患者中并不常见。一项荧光原位杂交研究发现 AR 扩增在良性前列腺增生样本中不存在,仅在 2% 的原发性前列腺肿瘤中存在,但在 23.4% 的 mCRPC 中存在<sup>[6]</sup>。AR 过表达还可以通过增强 mRNA 或蛋白质的稳定性,或通过热休克蛋白 (heat-shock proteins, HSPs) 介导的转导率增加而发生,HSP40 和 HSP70 已被证明可以结合 NTD,然后与 LBD 相互作用,导致 AR 过表达<sup>[7]</sup>。

#### 1.1.2 雄激素的从头合成

肿瘤内雄激素的从头合成也有助于 AR 激活和 mCRPC 的进展<sup>[8]</sup>。即使在 ADT 治疗后,

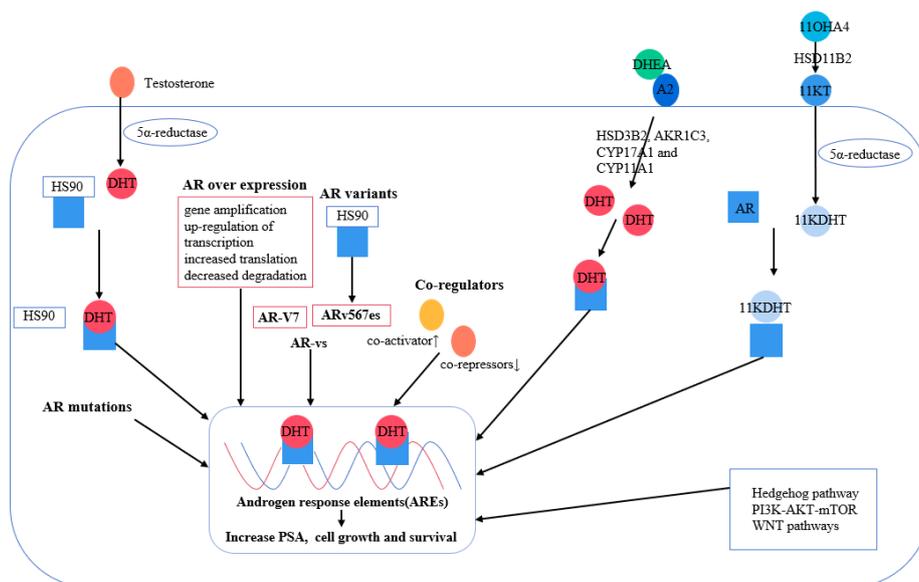


图1 转移性前列腺癌的去势抵抗机制

Figure1. Castration-resistant mechanisms of metastatic prostate cancer

注: Testosterone.睾酮; 5α-reductase.5α-还原酶; DHT.二氢睾酮; HS90.热休克蛋白90; AR.雄激素受体; AR-Vs.AR剪切变异体; DHEA.脱氢表雄酮; A2.雄烯二酮; 11OH A4.11-氧合雄激素; 11-KT.11-酮基睾酮; 11-KDHT.11-酮基二氢睾酮; 绘图软件为PowerPoint。

前列腺组织中的二氢睾酮 (dihydrotestosterone, DHT) 水平仍保持在基线的 25% 左右, 并足以通过肿瘤上皮细胞信号传导驱动基因表达改变和肿瘤进展。Nishiyama 等<sup>[9]</sup>对 CRPC 患者进行 Gleason 评分分析, 发现低水平 DHT 足以促进 AR 受体激活和肿瘤进展。

当多种类固醇 (HSD3B2、AKR1C3、CYP17A1 和 CYP11A1) 存在时, 肾上腺雄激素前体可通过 5 $\alpha$ -二酮途径促进肿瘤内 DHT 合成, 导致脱氢表雄酮和雄烯二酮转化为 DHT, 而不需要睾酮的参与<sup>[10]</sup>。阿比特龙是 CYP17A1 的特异性抑制剂, 可以阻断睾丸、肾上腺和前列腺癌肿瘤细胞产生的雄激素。

11-氧合雄激素也被确定为肿瘤内雄激素产生的一个重要来源, 作为外周活性雄激素 11-酮基睾酮 (11-ketotestosterone, 11-KT) 和 11-酮基二氢睾酮 (11-ketodihydrotestosterone, 11-KDHT) 产生的前体。11-KT 介导的 AR 激活已被证明与睾酮介导的 AR 激活相似, 11-KT 和 11-KDHT 与 AR 受体结合的亲和力分别与睾酮和 DHT 相当。Pretorius 等<sup>[11]</sup>发现, 在 LNCaP 和 VCaP 细胞系中, 11-KT 和 11-KDHT 能够通过上调 AR 调控基因 (*KLK3*、*TMPRSS2* 和 *FKBP5*) 驱动细胞生长。体外实验也表明 11-KT 和 11-KDHT 在 LNCaP 和 VCaP 细胞中的存在时间比睾酮和 DHT 更长<sup>[11]</sup>。

### 1.1.3 AR 共调节因子

迄今为止, 已经鉴定出 180 多种 AR 共调节因子可以通过调节转录、RNA 剪切和表观遗传调控机制影响前列腺癌的进展。值得注意的是, 即使在低水平雄激素下, 这些共调节因子也能促进 AR 的持续转录。

特异性共激活蛋白 (包括 JMJD2C、LSD1、37CBP/P300、p160/SRC 和 SUV39H2) 与 AR 的相互作用, 可以驱动 AR 激活, 促进肿瘤生长<sup>[12]</sup>。SUV39H2 可在低雄激素条件下与 MAGE-A11 和 AR 相互作用增强其雄激素依赖性转录调控活性。此外, 研究发现编码调节蛋白  $\beta$ Arr1 的 *AEEBI* 基因在 CRPC 组织中表达上调<sup>[13]</sup>。与 HSPC 相比, CRPC 细胞中 CK $\beta$ BP2/CRIF1 的表达水平下降, 而共激活蛋白 STAT3 的表达增加, 从而促进了 AR 信号的增强。共抑制蛋白的作用与共激活蛋白相反, 共抑制蛋白的下调和共激活蛋白的上调可促进 mCRPC 的发生和进展<sup>[6]</sup>。

## 1.2 AR 通路异常激活

### 1.2.1 AR 突变

10%~30% 的 CRPC 患者携带改变 AR 构象的点突变。突变最常出现在 AR 的 LBD, 例如, *T878A*、*L702H*、*H875Y*、*F876L* 和 *T877A*<sup>[14]</sup>, 而 NTD 和 DBD 较少发生此类突变。在应用 AR 拮抗剂后, mCRPC 在低雄激素条件下更容易发生 LBD 突变, 其中 *F877L* 等突变有助于将恩杂鲁胺或阿帕他胺转变为 AR 激动剂<sup>[15]</sup>。同样, *W741L/C* 和 *ARH874Y/ART877A* 突变可以将氟他胺和比卡鲁胺转变为 AR 激动剂。这些突变可以通过增加 AR 对其他类固醇激素的敏感性和抗雄激素药物对 AR 的激动作用促进 CRPC 的进展。

### 1.2.2 AR 剪切变异体表达

AR 剪切变异体 (AR splice variants, AR-Vs) 与野生型全长 AR (wild-type full-length AR, AR-FL) 相比, 缺少 LBD<sup>[16]</sup>, 而 LBD 是许多抗雄激素药物 (包括阿比特龙、恩杂鲁胺、阿帕鲁胺和达罗他胺) 的靶点, AR-Vs 的形成可在 ADT 或低雄激素水平下发生, 导致 CRPC 和相关疾病进展。

在持续 ADT 治疗条件下, AR 信号可以驱动 CRPC 的发生。在 CRPC 中, AR-Vs 作为 AR-FL 的替代, 作用方式与其他 AR 亚型不同<sup>[17]</sup>。AR-V7 已被确定为最具临床相关性的 AR-V, 它缺乏 LBD, 但能够在低雄激素条件下保持活性, 在 75% 的 CRPC 患者中可观察到 AR-V7 的高表达水平。AR-V7、AR-V3 和 AR-V9 在阿比特龙治疗后的前列腺癌细胞中被检测到高表达, 以不依赖于雄激素的方式促进 CRPC 进展<sup>[18]</sup>。

AR-V567es 是一种常见的 AR-V, 缺乏编码 LBD 的外显子 5~7, 但保留了参与受体核定位的外显子 4 编码的铰链区<sup>[17]</sup>。与 AR-V7 不同, AR-V567es 仅在晚期前列腺癌中检测到, 包括 mCRPC。将 AR-V567es 转入小鼠基因组中, 发现致癌基因 *K-RAS*、*FLII*、*STK33*、*NF- $\kappa$ B* 表达显著增加, 表明 AR-V567es 既可以驱动肿瘤生长, 也可以诱导去势抗性<sup>[19]</sup>。

## 2 非雄激素受体相关机制

### 2.1 Hedgehog 通路

有报道称, 在接受治疗的前列腺癌细胞中, Hedgehog (Hh) 通路被抑制, 促进了 mCRPC 的进

展<sup>[20]</sup>。在 mCRPC 细胞中, 较高水平的 Hh 通路配体 (Shh、Ihh、Dhh) 导致 Smo 的激活, 进而激活转录因子 Glid<sup>[21]</sup>。Hh 通路在前列腺肿瘤干细胞中发挥核心作用, 促进干细胞的发育, 这可能导致前列腺癌的进展、转移和耐药。在低雄激素条件下, 上皮细胞内异常的 GLI 信号传导导致 p63 表达水平升高, 肿瘤干细胞活性增强, 促进肿瘤细胞增殖、转移和耐药<sup>[22]</sup>。Gli1-3 通过交叉调控促进 AR-Vs 激活, 连接 AR 和 Hh 通路, 促进 mCRPC 进展。GLI2 的表达对于 CRPC 生长至关重要, 动物实验表明 GLI2 的敲低足以阻止 CRPC 的发展。GLI3 也被报道与 AR 相互作用, 以一种有利于 mCRPC 进展的方式影响 AR 基因表达<sup>[23]</sup>。

## 2.2 PI3K-AKT-mTOR 通路

大多数 mCRPC 存在 PI3K-AKT-mTOR 通路的激活<sup>[23]</sup>, 该通路调控细胞凋亡等多种生物过程。例如, AKT 激活可导致促凋亡 Bad 失活, 抗凋亡 Bcl-2 和 Bcl-XL 活化, 从而抑制细胞凋亡。PI3K-AKT-mTOR 通路活性的增强可以部分补偿 ADT 治疗下前列腺癌细胞中 AR 信号的下调, 促进了 mCRPC 的发展<sup>[24]</sup>。

在 ADT 治疗或缺乏雄激素的情况下, *PTEN* 表达的降低导致 PI3K 活化和下游 AKT/mTOR 活化, 这在 63% 的 CRPC 中表现明显。在 AR 抑制或 AR 缺乏的情况下, 肿瘤可下调 FKBP5, 导致 PHLPP 和 PI3K-AKT-mTOR 信号通路的下调。因此, PI3K-AKT-mTOR 通路有助于肿瘤细胞的增殖和获得去势抗性。AR、PI3K-AKT-mTOR、丝裂原活化蛋白激酶和 Wnt 信号通路间也被证明存在相互作用, 促进 mCRPC 细胞的增殖和耐药<sup>[25]</sup>。

## 2.3 Wnt 通路

Wnt 共刺激已被确定为晚期前列腺癌进展的关键驱动因素, 18% 的 CRPC 中存在 Wnt 通路改变。Zi 等<sup>[26]</sup>通过 RNA 测序和微阵列分析检测了 CRPC 中 Wnt 通路的激活, KEGG 通路富集分析证实了 ADT 后 Wnt 通路上调。Wnt 通路分为经典的 Wnt/ $\beta$ -连接蛋白通路和非经典的  $\beta$ -连接蛋白独立通路。在低雄激素环境下, 研究发现 AR 与经典通路相互作用, 促进 Wnt 通路激活<sup>[27]</sup>。一方面, Wnt 和 AR 存在调控机制, 其中一个的增加或减少会导致另一个的减少或增加。在恩杂鲁胺处理或暴露于低雄激素水平后, LNCaP 细胞中

的 AR 通路激活减少, 而 Wnt/ $\beta$ -连接蛋白转录活性增强, 导致肿瘤细胞生长更加迅速<sup>[28]</sup>。另一方面, Wnt 可以与 AR 相互作用。例如,  $\beta$ -连接蛋白也被确定为 AR 的共激活蛋白, 是 AR 转录复合物形成不可或缺的一部分, 促进 mHSPC 转变为 mCRPC<sup>[27]</sup>。

非经典 Wnt 通路也被发现是 mCRPC 肿瘤细胞生长的重要调节因素。在对 1 519 个前列腺癌样本的分析中发现, 非经典通路与肿瘤侵袭性有关<sup>[29]</sup>。在机制上, Wnt5a 是非经典通路的重要激活因子。组织微阵列和模型研究发现, Wnt5a 能够激活 ERK 通路, 诱导 mHSPC 内 *CCL2* 的表达, 促进巨噬细胞浸润和 mCRPC 的发生<sup>[30]</sup>。

## 2.4 TGF- $\beta$ 通路

转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 在前列腺发育和前列腺癌发病中起着重要的作用。TGF- $\beta$  是一种多用途细胞因子, 可调节细胞增殖、分化、侵袭和血管生成<sup>[31]</sup>。在正常情况下, 间质细胞分泌 TGF- $\beta$  抑制前列腺上皮细胞的增殖, 促进分化后的上皮细胞凋亡, 维持体内稳态。TGF- $\beta$  和 AR 之间的旁分泌信号对于正常的前列腺形态发生至关重要, 其相互作用的失调有助于前列腺癌的进展。CRPC 患者 TGF- $\beta$ 1 水平升高, 提示 TGF- $\beta$ 1 配体在前列腺癌中的致癌作用。然而, 小鼠的转化生长因子- $\beta$  受体 II (transforming growth factor- $\beta$  receptor II, *TGF $\beta$ RII*) 的条件敲除可导致前列腺肿瘤, 表明 *TGF $\beta$ RII* 具有抑瘤作用<sup>[32]</sup>。去势时 TGF- $\beta$  通路通过激活 AR 和  $\beta$ -连环蛋白通路, 导致 CRPC 的出现。此外, *TGF $\beta$ RII* 的下调和单核苷酸多态性是 ADT 耐药和 CRPC 发生的危险因素。在癌变过程中, TGF- $\beta$  对上皮细胞的抗增殖作用丧失, 导致上皮细胞增殖失控。

## 2.5 非编码 RNA

非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 是一类缺乏蛋白质编码能力的 RNA, 又分为微 RNA (microRNA, miRNA)、小核 RNA (small nuclear RNA, snRNA)、Piwi 相互作用 RNA (PIWI-interacting RNA, piRNA) 和长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA)。ncRNA 可以作为分化、代谢和凋亡等过程的调节因子发挥多种作用<sup>[33]</sup>。特定 ncRNA 的异常可以促进前列腺癌的发生和发展, 因此许多研究探索了前列

腺癌不同阶段 ncRNA 的不同表达模式。越来越多的 ncRNA 通过高通量测序技术被鉴定出来, 通过各种机制在 mCRPC 的发展中发挥重要作用<sup>[33]</sup>。其中, miRNA 和 lncRNA 作为生物标志物和治疗靶点具有较大潜力。

#### 2.5.1 miRNA

超过 20 种 miRNA 与 mCRPC 的发展相关, 并控制肿瘤细胞的存活、迁移、增殖和凋亡。例如, miR-32、miR-21 和 miR-125b 在肿瘤中表达增加, 并抑制抑癌基因表达<sup>[34]</sup>; miR-212、miR-135a 和 miR-488, 它们在肿瘤中表达减少, 导致原癌基因表达<sup>[35]</sup>。

值得注意的是, qPCR 分析发现, miR-4719 和 miR-6756-5p 的过表达与细胞内 IL-24 表达的显著降低相关, 而 IL-24 可以通过多种机制促进肿瘤细胞死亡<sup>[36]</sup>。茎环 qPCR 分析发现, CRPC 组织中 miR3195、miR-3687 和 miR-4417 的表达水平明显高于 HSPC 组织中的水平<sup>[33]</sup>。因此, 上述 miRNA 可能在 CRPC 的发展过程中发挥关键作用。

#### 2.5.2 lncRNA

lncRNA 与肿瘤细胞的凋亡、迁移、侵袭和增殖有关, 已有 lncRNA 被确定为前列腺癌获得去势抗性的关键调节因子。例如, KDM4A-AS1 是一种在 CRPC 细胞中上调的 lncRNA, 它可以使 AR/AR-V 去泛素化, 促进肿瘤细胞迁移和增殖<sup>[37]</sup>。PCBP1-AS1 也被证明可以通过与受体蛋白的 NTD 结合来阻止泛素蛋白酶途径介导的 AR/AR-V7 降解。PCBP1-AS1 与 mCRPC 对恩杂鲁胺的耐药有关<sup>[38]</sup>。

lncRNA 和 miRNA 之间的相互作用也被证明在 CRPC 中具有重要的作用。例如, CCAT1 能够与 DDX5P68 相互作用, 激活 *UBE2C* 和 *PSA* 基因, 促进 CRPC 的发生和进展。该 lncRNA 还可以干扰 miR-28-5p 抑制肿瘤进展的作用<sup>[39]</sup>。

### 3 糖皮质激素受体介导的AR旁路激活

糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 和 AR 是高度同源的类固醇受体, 特别是在 DBD 结构域内。由于 GR 和 AR 具有相同的染色体结合位点, 因此 GR 可以调控大量 AR 相关基因的表达<sup>[40]</sup>。在 mHSPC 中, GR 可抑制肿瘤增殖, 而在 mCRPC 中, GR 可导致肿瘤进展。AR 拮抗

剂可降低 AR 对 GR 表达的抑制作用, 增加前列腺癌组织中 GR 的表达, 促进细胞增殖和 mHSPC 向 mCRPC 的转变。研究发现 GR 抑制剂可以恢复患者对恩杂鲁胺的敏感性<sup>[41]</sup>。Hoshi 等<sup>[42]</sup> 研究证实 GR 介导的 GLUT4 上调与 CRPC 的进展有关。Purayil 等<sup>[43]</sup> 研究发现  $\beta$ Arr1 可通过与 GR 结合启动有丝分裂, 在 mHSPC 向 mCRPC 的转变中发挥作用。因此, GR 可以绕过 AR 途径, 促进 mCRPC 的进展。

### 4 DNA损伤修复

DNA 修复基因的缺陷在前列腺癌患者中较为常见, 这些缺陷与 CRPC 的发生、侵袭和进展密切相关, 在 20%~25% 的 CRPC 患者中存在明显的 DNA 修复基因改变。DNA 修复基因 (如 *BER*、*NER*、*MMR*) 中的单核苷酸多态性已被证明与 CRPC 进展相关。最常见的突变位于同源重组修复 (homologous recombination repair, *HRR*) 基因, 如 *BRCA2* 和 *RBI* 的缺陷常影响 DNA 修复并诱导去势抗性。Chakraborty 等<sup>[44]</sup> 利用 LNCaP 和 LAPC4 细胞证明, *CRCA2* 可诱导去势抗性, 前列腺癌细胞中 *BRCA2* 和 *RBI* 的缺失促进了上皮细胞-基质细胞转化, 这与 mCRPC 的侵袭性密切相关。

### 5 SPOP突变

E3 泛素连接酶斑点型锌指结构蛋白 (speckle-type POZ protein, SPOP) 与 SRC-3、AR、ERG 和 BET 蛋白 (BRD2、BRD3 和 BRD4) 等多种底物的泛素化和降解有关。然而, 由于大多数 AR 变异体缺乏功能性铰链区, 它们往往会逃避 SPOP 介导的降解, 从而促进 AR 介导的基因转录和前列腺癌细胞生长。此外, SPOP 突变体不能与 AR 结合并导致 AR 泛素化和降解, 而雄激素可拮抗 SPOP 介导的 AR 降解, 这意味着该途径可能在抗雄激素药物的耐药性中发挥重要作用。SPOP 突变的发生在前列腺癌中占 15%, 并驱动与前列腺癌发生和进展相关的分子事件。SPOP 突变作为前列腺癌的一个亚型, 具有几个显著的分子特征, 包括 *ERG* 重排阴性、DNA 高甲基化、*CHDI* 缺失和 *SPINK1* 过表达<sup>[45]</sup>。一项临床试验发现, 同时发生 SPOP 突变和 *CHDI* 缺失的前列腺癌患者对阿比特龙高度敏感<sup>[46]</sup>。在一项针对 mCRPC 的单中

心研究中,接受阿比特龙治疗的 SPOP 突变患者的 PSA 反应率比野生型提高了约 50%,并且阿比特龙治疗的时间更长<sup>[46]</sup>。

## 6 免疫调节

### 6.1 PD-1/PD-L1通路

程序性细胞死亡受体-1 (programmed cell death protein-1, PD-1) 是一种存在于免疫细胞 (如 T 细胞、B 细胞和 NK 细胞) 表面的抑制性受体。程序性细胞死亡配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 在多种细胞中广泛表达。PD-1 和 PD-L1 之间的相互作用触发下游信号通路,抑制 T 细胞受体和 CD28 共刺激信号,抑制 T 细胞增殖和细胞因子的产生<sup>[47]</sup>。肿瘤细胞在肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 中利用它来逃避免疫监测。PD-L1 在肿瘤细胞高表达,与 T 细胞上的 PD-1 结合,有效抑制 T 细胞抗肿瘤活性,促进肿瘤生长和进展。此外,PD-L1 可以通过外泌体释放,通过与 PD-1 结合进一步增强其抑制作用<sup>[48]</sup>。这种免疫逃逸机制使肿瘤逃避宿主免疫监视。PD-L1 不局限于肿瘤细胞,也可以在肿瘤周围的基质细胞中表达,基质细胞通过分泌细胞因子和生长因子诱导 PD-L1 表达<sup>[49]</sup>。除了在肿瘤细胞中发挥作用外,PD-1/PD-L1 通路在免疫细胞相互作用中也起着关键作用<sup>[50]</sup>。

Gevensleben 等<sup>[51]</sup>评估了 873 个根治性前列腺切除标本中 PD-L1 的表达,发现 PD-L1 高表达与 Ki-67 和 AR 表达相关,且显著缩短了无生化复发生存期。PD-L1 表达的不良预后证实了 PD-L1 通过耗尽抗肿瘤免疫促进肿瘤复发的能力。值得注意的是,对恩杂鲁胺耐药的 mCRPC 患者血液循环中 PD-L1 阳性树突状细胞水平升高。此外,介导 mCRPC 对恩杂鲁胺耐药的机制可能取决于树突状细胞中 PD-L1 的表达。在恩杂鲁胺耐药的 mCRPC 中,肿瘤细胞的 PD-L1 表达没有表现出典型的 AR 激活,这表明 PD-L1 驱动的恩杂鲁胺耐药不依赖于 AR<sup>[52]</sup>。此外,TME 在负向调节抗肿瘤免疫中起关键作用。在前列腺癌病灶附近检测到与 T 细胞抑制和衰竭相关的 FOXP3+、PD-1+ 和 B7-H1+ 淋巴细胞,从而导致无效的抗肿瘤免疫反应。此外,肿瘤相关基质肌成纤维细胞通过释放基质因子 (CCL2、IL-6 和 TGF- $\beta$ ),诱导单核细胞分化为具有免疫抑制表

型 (CD14+, PD-L1+) 的树突状细胞,在很大程度上促进了前列腺癌 TME 的免疫抑制状态<sup>[53]</sup>。

### 6.2 Tregs

调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Tregs) 表现出多方面的机制来抑制免疫反应:分泌细胞因子,如 TGF- $\beta$ 、IL-10 和 IL-35;在靶细胞中通过穿孔素/颗粒酶 B、Fas/FasL 和半乳糖-1 诱导细胞毒性作用;通过 CD39/CD73 的酶促作用将 ATP 代谢成腺苷。调控 Tregs 功能的主要基因是转录因子 FOXP3。FOXP3+ 肿瘤细胞浸润与肿瘤的不良预后相关<sup>[54]</sup>。C-C 趋化因子受体 4 (C-C chemokine receptor 4, CCR4) 主要在 Tregs 上表达,在 Tregs 向肿瘤组织迁移中起关键作用。Watanabe 等<sup>[55]</sup>研究发现,存在高水平 CCR4+ Tregs 浸润的前列腺癌患者预后较差,浸润程度与患者预后直接相关。此外,这些患者进展为 CRPC 的可能性增加。

### 6.3 TAMs

肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs) 是前列腺肿瘤中主要的非肿瘤细胞群,可占肿瘤浸润细胞的 50%,这体现了它们在 TME 中的重要作用。TAMs 水平升高通常与不良预后相关<sup>[56]</sup>。然而,TAMs 具有抗肿瘤和促进肿瘤生长的能力,这取决于 TME 中的组织特异性调节因子和肿瘤进展阶段。研究表明,增加的 TAMs 负荷可促进 mCRPC 的转移、扩散和肿瘤生长。此外,TAMs 有助于 TME 内的免疫抑制和肿瘤耐药。研究表明,升高的 TAMs 可以作为 mCRPC 进展的标志物<sup>[57]</sup>。在 Gleason 评分升高的病例中,观察到 CD68+ 巨噬细胞密度显著升高,整个肿瘤组织中 CD68+ TAMs 的数量与 TNM 分期负相关,而在癌细胞区域内,TAMs 数量与 Gleason 评分呈正相关<sup>[58]</sup>。

## 7 表观遗传修饰

表观遗传调控是一个动态和可逆的过程,涉及表观遗传标记添加到组蛋白或 DNA 上,以及这些标记的识别、招募和去除。CRPC 与 DNA 甲基化、组蛋白修饰和染色质三维结构的改变有关。这些变化通过影响基因表达,在治疗压力下促进 CRPC 的发生和进展。异常组蛋白修饰可导致原癌基因的上调或肿瘤抑制基因的下调。值得注意的是,组蛋白甲基化/乙酰化和 DNA 甲基化共同调控基因表达,从而促进前列腺癌的进展和转

移<sup>[59]</sup>。染色质调控因子如 EZH2 在前列腺癌的表现遗传重编程中发挥关键作用，在 CRPC 中显著过表达。

### 7.1 DNA甲基化

大约 22% 的前列腺癌与高甲基化有关。DNA 甲基化与基因沉默有关，DNA 甲基转移酶催化 5-甲基胞嘧啶添加到 DNA 中，可通过 TET 家族的 DNA 去甲基酶去除。此外，大约 60% 的基因启动子与 CpG 岛相关。因此，CpG 岛的高甲基化可导致基因沉默，包括肿瘤抑制基因的失活。TET2 的下调与 AR 信号的调控和前列腺癌的发生有关。TET2 和 5-羟甲基胞嘧啶的表达减少与前列腺癌进展相关，已被确定为潜在的生物标志物<sup>[60]</sup>。

GSTP1 附近调节序列的胞苷甲基化与前列腺肿瘤发生有关，GSTP1 编码一种保护 DNA 免受氧化剂和致癌物损害的酶。在前列腺癌中，GSTP1 启动子区域发生甲基化，导致 GSTP1 在肿瘤细胞中的表达减少。在局限性前列腺癌患者中，术前血浆中甲基化 GSTP1 水平已被证明可预测 PSA 复发和肿瘤侵袭性<sup>[61]</sup>。

启动子高甲基化不仅会导致肿瘤抑制基因的沉默，还会导致关键受体（AR 和 ESR1）的基因沉默。此外，细胞粘附基因（*CD44* 和 *CDH1*）、细胞周期基因（*CCND2*、*CDKN1B* 和 *SFN*）和凋亡相关基因（*ASC*、*BCL2*、*DAPK* 和 *PTGS2*）也会受到影响。值得注意的是，22% 的 mCRPC 表现出明显的高甲基化和涉及 *TET2*、*DNMT3B*、*IDH1* 和 *BRAF* 的体细胞突变富集<sup>[62]</sup>。

### 7.2 组蛋白甲基化

甲基化组蛋白，如 H3K4me1、H3K9me2 和 H3K9me3，在前列腺癌组织中水平降低。然而，与局限性前列腺癌和正常前列腺组织相比，转移性前列腺癌中肿瘤抑制基因启动子区域的 H3K27me3 强烈富集<sup>[59]</sup>。转移性前列腺癌中 H3K27me3 的增加主要归因于组蛋白甲基转移酶 EZH2 的过度表达。EZH2 在促进谱系可塑性和细胞分化中起关键作用，与神经内分泌前列腺癌密切相关。

相反，组蛋白去甲基化酶是负责从组蛋白中去除甲基的酶。LSD1 是一种组蛋白去甲基化酶，在晚期前列腺癌患者中过表达。LSD1 特异性地去甲基化 H3K4me1 和 H3K4me2，与 AR 相互作用<sup>[63]</sup>。一种小分子 LSD1 抑制剂 SP2509 已被证

明可以减缓 CRPC 异种移植模型中的肿瘤生长。抑制 LSD1 会破坏 AR 转录因子 FOXA1 的染色质结合。通过调节 AR 结合和基因表达，LSD1 的下调不仅可以抑制肿瘤生长，而且在 CRPC 模型中与恩杂鲁胺表现出协同作用<sup>[64]</sup>。这些发现为 LSD1 作为潜在的治疗靶点提供了支持。

### 7.3 组蛋白乙酰化

组蛋白乙酰化通常与转录激活有关，而组蛋白去乙酰化通常与基因沉默有关。超级增强子是一组 H3K27ac 水平较高的增强子，在 mCRPC 发生中起着至关重要的驱动作用<sup>[65]</sup>。组蛋白乙酰转移酶（p300 和 CREB-结合蛋白）的激活与 H3K27ac 的增加密切相关。针对 p300 和 CREB-结合蛋白的抑制剂，包括 CCS1477、A-485 和 FT-7051 已经被开发出来。

组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylases, HDACs）抑制剂在 CRPC 治疗中的作用也被研究过。到目前为止，已经在人类中发现了几种类型的 HDACs。HDAC 过表达已在 mCRPC 中被观察到。值得注意的是，HDAC1 和 HDAC2 的表达与 Gleason 评分呈正相关，而 HDAC1/2/3 的表达与增殖标志物 Ki67 呈正相关<sup>[66]</sup>。与此同时，HDAC 表达与 mCRPC 不良临床结局相关，HDACs 抑制剂被视为潜在的治疗选择<sup>[66]</sup>。

## 8 结语

前列腺癌仍然是男性癌症相关死亡的主要原因之一，但 CRPC 发生的机制仍不完全清楚。虽然 AR 通路很重要，但越来越多的证据支持其他独立于 AR 通路的机制和途径作为 mHSPC 出现去势抗性的驱动因素，ncRNA、免疫调节和表观遗传修饰的作用是近年来研究逐渐增多的领域。这些 AR 和非 AR 通路的作用也密切交织在一起。在治疗方面，ADT 仍然是晚期前列腺癌的主要治疗方法，该策略与其他药物联合使用可能会给患者带来额外的获益，例如，AR-Vs、Gli3 和 FKBP5 等抑制剂与 ADT 联合已被证明可以改善患者的总体生存。此外，作用于 miRNA 和 lncRNA 的分子，如 cat1 和 kdm4a-as1，也值得进一步研究其临床意义。

伦理声明：不适用

作者贡献：查阅文献：毛云、金坤；论文撰写：毛

云; 论文修改: 毛云、金坤、李晴、李树人; 论文  
审定: 杨杰、李文泽

数据获取: 不适用

利益冲突声明: 无

致谢: 不适用

## 参考文献

- 1 中国前列腺癌研究协作组. 前列腺癌药物去势治疗随访管理中国专家共识(2024版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(4): 285–295. [Chinese Prostate Cancer Consortium. Chinese expert consensus on the follow-up management of patients with prostate cancer receiving medical castration therapy (2024 edition)[J]. Chinese Journal of Oncology, 2024, 46(4): 285–295.] DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20240206-00067.
- 2 Wang F, Wang C, Xia H, et al. Burden of prostate cancer in China, 1990–2019: findings from the 2019 Global Burden of Disease Study[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 853623. DOI: 10.3389/fendo.2022.853623.
- 3 Morote J, Aguilar A, Planas J, et al. Definition of castrate resistant prostate cancer: new insights[J]. Biomedicines, 2022, 10(3): 689. DOI: 10.3390/biomedicines10030689.
- 4 Van-Duyne G, Blair IA, Sprenger C, et al. The androgen receptor[J]. Vitam Horm, 2023, 123: 439–481. DOI: 10.1016/bs.vh.2023.01.001.
- 5 Yang M, Li JC, Tao C, et al. PAQR6 upregulation is associated with AR signaling and unfavorable prognosis in prostate cancers[J]. Biomolecules, 2021, 11(9): 1383. DOI: 10.3390/biom11091383.
- 6 Crowley F, Sterpi M, Buckley C, et al. A review of the pathophysiological mechanisms underlying castration-resistant prostate cancer[J]. Res Rep Urol, 2021, 13: 457–472. DOI: 10.2147/rru.S264722.
- 7 Ratajczak W, Lubkowski M, Lubkowska A. Heat shock proteins in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(2): 897. DOI: 10.3390/ijms23020897.
- 8 Gu Y, Wu S, Chong Y, et al. DAB2IP regulates intratumoral testosterone synthesis and CRPC tumor growth by ETS1/AKR1C3 signaling[J]. Cell Signal, 2022, 95: 110336. DOI: 10.1016/j.cellsig.2022.110336.
- 9 Nishiyama T, Ikarashi T, Hashimoto Y, et al. The change in the dihydrotestosterone level in the prostate before and after androgen deprivation therapy in connection with prostate cancer aggressiveness using the Gleason score[J]. J Urol, 2007, 178(4 Pt 1): 1282–1288. DOI: 10.1016/j.juro.2007.05.138.
- 10 Xu Z, Ma T, Zhou J, et al. Nuclear receptor ERR $\alpha$  contributes to castration-resistant growth of prostate cancer via its regulation of intratumoral androgen biosynthesis[J]. Theranostics, 2020, 10(9): 4201–4216. DOI: 10.7150/thno.35589.
- 11 Pretorius E, Africander DJ, Vlok M, et al. 11-Ketotestosterone and 11-Ketodihydrotestosterone in castration resistant prostate cancer: potent androgens which can no longer be ignored[J]. PLoS One, 2016, 11(7): e0159867. DOI: 10.1371/journal.pone.0159867.
- 12 De Silva D, Zhang Z, Liu Y, et al. Interaction between androgen receptor and coregulator SLIRP is regulated by Ack1 tyrosine kinase and androgen[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 18637. DOI: 10.1038/s41598-019-55057-2.
- 13 Purayil HT, Zhang Y, Black JB, et al. Nuclear  $\beta$ Arrestin1 regulates androgen receptor function in castration resistant prostate cancer[J]. Oncogene, 2021, 40(14): 2610–2620. DOI: 10.1038/s41388-021-01730-8.
- 14 Fujita K, Nonomura N. Role of androgen receptor in prostate cancer: a review[J]. World J Mens Health, 2019, 37(3): 288–295. DOI: 10.5534/wjmh.180040.
- 15 Zhang Z, Connolly PJ, Lim HK, et al. Discovery of JNJ-63576253: a clinical stage androgen receptor antagonist for F877L mutant and wild-type castration-resistant prostate cancer (mCRPC)[J]. J Med Chem, 2021, 64(2): 909–924. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c01563.
- 16 Messner EA, Steele TM, Tsamouri MM, et al. The androgen receptor in prostate cancer: effect of structure, ligands and spliced variants on therapy[J]. Biomedicines, 2020, 8(10): 422. DOI: 10.3390/biomedicines8100422.
- 17 Nagandla H, Robertson MJ, Putluri V, et al. Isoform-specific activities of androgen receptor and its splice variants in prostate cancer cells[J]. Endocrinology, 2021, 162(3): bqaa227. DOI: 10.1210/endo/bqaa227.
- 18 Simon I, Perales S, Casado-medina L, et al. Cross-resistance to abiraterone and enzalutamide in castration resistance prostate cancer cellular models is mediated by AR transcriptional reactivation[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(6): 1483. DOI: 10.3390/cancers13061483.
- 19 Liu G, Sprenger C, Sun S, et al. AR variant ARv567es induces carcinogenesis in a novel transgenic mouse model of prostate cancer[J]. Neoplasia, 2013, 15(9): 1009–1017. DOI: 10.1593/neo.13784.
- 20 Mimeault M, Rachagani S, Muniyan S, et al. Inhibition of hedgehog signaling improves the anti-carcinogenic effects of docetaxel in prostate cancer[J]. Oncotarget, 2015, 6(6): 3887–3903. DOI: 10.18632/oncotarget.2932.
- 21 Li Q, Alsaidan OA, Rai S, et al. Stromal Gli signaling regulates the activity and differentiation of prostate stem and progenitor cells[J]. J Biol Chem, 2018, 293(27): 10547–10560. DOI: 10.1074/jbc.RA118.003255.
- 22 Shen YA, Pan SC, Chu I, et al. Targeting cancer stem cells from a metabolic perspective[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2020, 245(5): 465–476. DOI: 10.1177/1535370220909309.
- 23 Burleson M, Deng JJ, Qin T, et al. GLI3 is stabilized by SPOP Mutations and promotes castration resistance via functional cooperation with androgen receptor in prostate cancer[J]. Mol Cancer Res, 2022, 20(1): 62–76. DOI: 10.1158/1541-7786.Mcr-21-0108.
- 24 Kwan EM, Dai C, Fettke H, et al. Plasma cell-free DNA profiling of PTEN–PI3K–AKT pathway aberrations in metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. JCO Precis Oncol, 2021, 5:

- PO.20.00424. DOI: [10.1200/po.20.00424](https://doi.org/10.1200/po.20.00424).
- 25 Shorning BY, Dass MS, Smalley MJ, et al. The PI3K-AKT-mTOR pathway and prostate cancer: at the crossroads of AR, MAPK, and WNT signaling[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4507. DOI: [10.3390/ijms21124507](https://doi.org/10.3390/ijms21124507).
- 26 Zi X, Guo Y, Simoneau AR, et al. Expression of Frzb/secreted Frizzled-related protein 3, a secreted Wnt antagonist, in human androgen-independent prostate cancer PC-3 cells suppresses tumor growth and cellular invasiveness[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(21): 9762-9770. DOI: [10.1158/0008-5472.Can-05-0103](https://doi.org/10.1158/0008-5472.Can-05-0103).
- 27 Koushyar S, Meniel VS, Pheesse TJ, et al. Exploring the Wnt pathway as a therapeutic target for prostate cancer[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(2): 309. DOI: [10.3390/biom12020309](https://doi.org/10.3390/biom12020309).
- 28 Lee E, Ha S, Logan SK. Divergent androgen receptor and beta-catenin signaling in prostate cancer cells[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0141589. DOI: [10.1371/journal.pone.0141589](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141589).
- 29 Korinek V, Barker N, Morin PJ, et al. Constitutive transcriptional activation by a beta-catenin-Tcf complex in APC-/- colon carcinoma[J]. *Science*, 1997, 275(5307): 1784-1787. DOI: [10.1126/science.275.5307.1784](https://doi.org/10.1126/science.275.5307.1784).
- 30 Minami Y, Oishi I, Endo M, et al. Ror-family receptor tyrosine kinases in noncanonical Wnt signaling: their implications in developmental morphogenesis and human diseases[J]. *Dev Dyn*, 2010, 239(1): 1-15. DOI: [10.1002/dvdy.21991](https://doi.org/10.1002/dvdy.21991).
- 31 Tzavlaki K, Moustakas A. TGF-beta signaling[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(3): 487. DOI: [10.3390/biom10030487](https://doi.org/10.3390/biom10030487).
- 32 Li X, Placencio V, Iturregui JM, et al. Prostate tumor progression is mediated by a paracrine TGF-beta/Wnt3a signaling axis[J]. *Oncogene*, 2008, 27(56): 7118-7130. DOI: [10.1038/onc.2008.293](https://doi.org/10.1038/onc.2008.293).
- 33 谢国平. 非编码RNAs在去势抵抗性前列腺癌中的研究进展[J]. *中华男科学杂志*, 2015, 21(11): 1014-1019. [Xie GP. Non-coding RNAs in castration-resistant prostate cancer[J]. *National Journal of Andrology*, 2015, 21(11): 1014-1019.] DOI: [10.13263/j.cnki.nja.2015.11.012](https://doi.org/10.13263/j.cnki.nja.2015.11.012).
- 34 Guo T, Wang Y, Jia J, et al. The identification of plasma exosomal miR-423-3p as a potential predictive biomarker for prostate cancer castration-resistance development by plasma exosomal miRNA sequencing[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 8: 602493. DOI: [10.3389/fcell.2020.602493](https://doi.org/10.3389/fcell.2020.602493).
- 35 Lo UG, Lee CF, Lee MS, et al. The role and mechanism of epithelial-to-mesenchymal transition in prostate cancer progression[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10): 2079. DOI: [10.3390/ijms18102079](https://doi.org/10.3390/ijms18102079).
- 36 Sikand K, Slaibi JE, Singh R, et al. miR 488\* inhibits androgen receptor expression in prostate carcinoma cells[J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(4): 810-819. DOI: [10.1002/ijc.25753](https://doi.org/10.1002/ijc.25753).
- 37 Sowalsky AG, Xia Z, Wang L, et al. Whole transcriptome sequencing reveals extensive unspliced mRNA in metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Mol Cancer Res*, 2015, 13(1): 98-106. DOI: [10.1158/1541-7786.MCR-14-0273](https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-14-0273).
- 38 Zhang B, Zhang M, Shen C, et al. LncRNA PCBP1-AS1-mediated AR/AR-V7 deubiquitination enhances prostate cancer enzalutamide resistance[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(10): 856. DOI: [10.1038/s41419-021-04144-2](https://doi.org/10.1038/s41419-021-04144-2).
- 39 You Z, Liu C, Wang C, et al. LncRNA CCAT1 promotes prostate cancer cell proliferation by interacting with DDX5 and MIR-28-5P[J]. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(12): 2469-2479. DOI: [10.1158/1535-7163.Mct-19-0095](https://doi.org/10.1158/1535-7163.Mct-19-0095).
- 40 Kumar R. Emerging role of glucocorticoid receptor in castration resistant prostate cancer: a potential therapeutic target[J]. *J Cancer*, 2020, 11(3): 696-701. DOI: [10.7150/jca.32497](https://doi.org/10.7150/jca.32497).
- 41 Arora VK, Schenkein E, Murali R, et al. Glucocorticoid receptor confers resistance to antiandrogens by bypassing androgen receptor blockade[J]. *Cell*, 2013, 155(6): 1309-1322. DOI: [10.1016/j.cell.2013.11.012](https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.11.012).
- 42 Hoshi S, Meguro S, Imai H, et al. Upregulation of glucocorticoid receptor-mediated glucose transporter 4 in enzalutamide-resistant prostate cancer[J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(5): 1899-1910. DOI: [10.1111/cas.14865](https://doi.org/10.1111/cas.14865).
- 43 Purayil HT, Daaka Y. beta-Arrestin1 regulates glucocorticoid receptor mitogenic signaling in castration-resistant prostate cancer[J]. *Prostate*, 2022, 82(7): 816-825. DOI: [10.1002/pros.24324](https://doi.org/10.1002/pros.24324).
- 44 Chakraborty G, Patail NK, Hirani R, et al. Attenuation of SRC kinase activity augments PARP inhibitor-mediated synthetic lethality in BRCA2-altered prostate tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(6): 1792-1806. DOI: [10.1158/1078-0432.Ccr-20-2483](https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-20-2483).
- 45 Shi Q, Zhu Y, Ma J, et al. Prostate cancer-associated SPOP mutations enhance cancer cell survival and docetaxel resistance by upregulating Caprin1-dependent stress granule assembly[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 170. DOI: [10.1186/s12943-019-1096-x](https://doi.org/10.1186/s12943-019-1096-x).
- 46 Boysen G, Rodrigues DN, Rescigno P, et al. SPOP-mutated/CHD1-deleted lethal prostate cancer and abiraterone sensitivity[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(22): 5585-5593. DOI: [10.1158/1078-0432.Ccr-18-0937](https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-18-0937).
- 47 Pulanco MC, Madsen AT, Tanwar A, et al. Recent advancements in the B7/CD28 immune checkpoint families: new biology and clinical therapeutic strategies[J]. *Cell Mol Immunol*, 2023, 20(7): 694-713. DOI: [10.1038/s41423-023-01019-8](https://doi.org/10.1038/s41423-023-01019-8).
- 48 Lu MM, Yang Y. Exosomal PD-L1 in cancer and other fields: recent advances and perspectives[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1395332. DOI: [10.3389/fimmu.2024.1395332](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1395332).
- 49 Fan Z, Wu C, Chen M, et al. The generation of PD-L1 and PD-L2 in cancer cells: from nuclear chromatin reorganization to extracellular presentation[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(3): 1041-1053. DOI: [10.1016/j.apsb.2021.09.010](https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.09.010).
- 50 Dong S, Guo X, Han F, et al. Emerging role of natural products in cancer immunotherapy[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(3): 1163-1185. DOI: [10.1016/j.apsb.2021.08.020](https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.08.020).
- 51 Gevensleben H, Dietrich D, Golletz C, et al. The immune checkpoint regulator PD-L1 is highly expressed in aggressive primary prostate cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(8): 1969-1977. DOI: [10.1158/1078-0432.Ccr-15-2042](https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-15-2042).

- 52 Ebel K, Babaryka G, Frankenberger B, et al. Prostate cancer lesions are surrounded by FOXP3+, PD-1+ and B7-H1+ lymphocyte clusters[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(9): 1664–1672. DOI: [10.1016/j.ejca.2009.02.015](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.02.015).
- 53 Bishop JL, Sio A, Angeles A, et al. PD-L1 is highly expressed in Enzalutamide resistant prostate cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(1): 234–242. DOI: [10.18632/oncotarget.2703](https://doi.org/10.18632/oncotarget.2703).
- 54 Saito T, Nishikawa H, Wada H, et al. Two FOXP3(+)/CD4(+) T cell subpopulations distinctly control the prognosis of colorectal cancers[J]. *Nat Med*, 2016, 22(6): 679–684. DOI: [10.1038/nm.4086](https://doi.org/10.1038/nm.4086).
- 55 Watanabe M, Kanao K, Suzuki S, et al. Increased infiltration of CCR4-positive regulatory T cells in prostate cancer tissue is associated with a poor prognosis[J]. *Prostate*, 2019, 79(14): 1658–1665. DOI: [10.1002/pros.23890](https://doi.org/10.1002/pros.23890).
- 56 Shikanai S, Yamada N, Yanagawa N, et al. Prognostic impact of tumor-associated macrophage-related markers in patients with adenocarcinoma of the lung[J]. *Ann Surg Oncol*, 2023, 30(12): 7527–7537. DOI: [10.1245/s10434-023-13384-9](https://doi.org/10.1245/s10434-023-13384-9).
- 57 Larionova I, Tuguzbaeva G, Ponomaryova A, et al. Tumor-associated macrophages in human breast, colorectal, lung, ovarian and prostate cancers[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 566511. DOI: [10.3389/fonc.2020.566511](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.566511).
- 58 Lissbrant IF, Stattin P, Wikstrom P, et al. Tumor associated macrophages in human prostate cancer: relation to clinicopathological variables and survival[J]. *Int J Oncol*, 2000, 17(3): 445–451. DOI: [10.3892/ijo.17.3.445](https://doi.org/10.3892/ijo.17.3.445).
- 59 Sugiura M, Sato H, Kanesaka M, et al. Epigenetic modifications in prostate cancer[J]. *Int J Urol*, 2021, 28(2): 140–149. DOI: [10.1111/iju.14406](https://doi.org/10.1111/iju.14406).
- 60 Takayama K, Misawa A, Suzuki T, et al. TET2 repression by androgen hormone regulates global hydroxymethylation status and prostate cancer progression[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 8219. DOI: [10.1038/ncomms9219](https://doi.org/10.1038/ncomms9219).
- 61 Mahon KL, Qu W, Devaney J, et al. Methylated Glutathione S-transferase 1 (mGSTP1) is a potential plasma free DNA epigenetic marker of prognosis and response to chemotherapy in castrate-resistant prostate cancer[J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(9): 1802–1809. DOI: [10.1038/bjc.2014.463](https://doi.org/10.1038/bjc.2014.463).
- 62 Zhao SG, Chen WS, Li H, et al. The DNA methylation landscape of advanced prostate cancer[J]. *Nat Genet*, 2020, 52(8): 778–789. DOI: [10.1038/s41588-020-0648-8](https://doi.org/10.1038/s41588-020-0648-8).
- 63 Liang Y, Ahmed M, Guo H, et al. LSD1-mediated epigenetic reprogramming drives CENPE expression and prostate cancer progression[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(20): 5479–5490. DOI: [10.1158/0008-5472.Can-17-0496](https://doi.org/10.1158/0008-5472.Can-17-0496).
- 64 Sehrawat A, Gao L, Wang Y, et al. LSD1 activates a lethal prostate cancer gene network independently of its demethylase function[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(18): E4179–E4188. DOI: [10.1073/pnas.1719168115](https://doi.org/10.1073/pnas.1719168115).
- 65 Wen S, He Y, Wang L, et al. Aberrant activation of super enhancer and choline metabolism drive antiandrogen therapy resistance in prostate cancer[J]. *Oncogene*, 2020, 39(42): 6556–6571. DOI: [10.1038/s41388-020-01456-z](https://doi.org/10.1038/s41388-020-01456-z).
- 66 Weichert W, Röske A, Gekeler V, et al. Histone deacetylases 1, 2 and 3 are highly expressed in prostate cancer and HDAC2 expression is associated with shorter PSA relapse time after radical prostatectomy[J]. *Br J Cancer*, 2008, 98(3): 604–610. DOI: [10.1038/sj.bjc.6604199](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604199).

收稿日期: 2024 年 09 月 29 日 修回日期: 2024 年 12 月 06 日  
本文编辑: 李绪辉 曹越

引用本文: 毛云, 杨杰, 金坤, 等. 转移性激素敏感性前列腺癌转变为转移性去势抵抗性前列腺癌机制的研究进展[J]. 医学新知, 2025, 35(2): 222–231. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202409157](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202409157).

Mao Y, Yang J, Jin K, et al. Research progress on the transition mechanism of metastatic hormone-sensitive prostate cancer to metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2025, 35(2): 222–231. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202409157](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202409157).