

前列腺癌内分泌治疗抵抗机制的研究进展



戚子昊^{1, 2, 3}, 王雷杰³, 吴林杰³, 白小杰³, 樊九铭^{1, 2}, 王天堃^{1, 2}, 韩雨桐^{1, 2}, 于 营³,
郭中强³, 曾宪涛^{1, 2, 3}

1. 河南大学医学院 (河南开封 475004)
2. 武汉大学中南医院循证与转化医学中心 (武汉 430071)
3. 武汉大学中南医院泌尿外科 (武汉 430071)

【摘要】前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 是全球男性中发病率最高的恶性肿瘤之一, 也是导致肿瘤相关性死亡的重要原因之一。PCa 是依赖于雄激素的男性生殖系统肿瘤, 雄激素剥夺治疗和第二代雄激素受体拮抗剂 (如恩杂鲁胺和阿帕他胺) 显著延长了患者的无进展生存期, 但大多数患者治疗后会发展为去势抵抗性前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC), 对药物产生耐药性。CRPC 的耐药机制具有生物复杂性, 其中包括雄激素受体 (androgen receptor, AR) 信号轴异常、DNA 修复缺陷、肿瘤微环境变化及代谢重编程等。近年来, 针对这些机制的靶向治疗策略取得了重要进展, 如 PARP 抑制剂 (如奥拉帕利) 对 DNA 修复缺陷患者具有显著疗效, PROTAC 技术通过降解 AR 及其变异体逆转了 AR 信号通路异常激活诱导的去势抵抗。本文系统阐述了 CRPC 的主要耐药机制, 深入探讨了靶向治疗和免疫治疗在 CRPC 中的最新进展, 并展望未来通过多学科交叉、多靶点联合治疗以逆转 PCa 去势抵抗的潜力, 为 CRPC 的治疗策略和治疗靶点开发提供参考。

【关键词】前列腺癌; 雄激素受体; 雄激素剥夺治疗; 去势抵抗; 耐药机制

【中图分类号】R 737.25 **【文献标识码】**A

Research progress on mechanisms of endocrine therapy resistance in prostate cancer

QI Zihao^{1,2,3}, WANG Leijie³, WU Linjie³, BAI Xiaojie³, FAN Jiuming^{1,2}, WANG Tiankun^{1,2}, HAN Yutong^{1,2},
YU Ying³, GUO Zhongqiang³, ZENG Xiantao^{1,2,3}

1. School of Clinical Medicine, Henan University, Kaifeng 475004, Henan Province, China
 2. Center for Evidence-Based and Translational Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China
 3. Department of Urology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China
- Corresponding authors: YU Ying, Email: 00033705@whu.edu.cn; GUO Zhongqiang, Email: guozhongqiang@whu.edu.cn; ZENG Xiantao, Email: zengxiantao1128@163.com

【Abstract】 Prostate cancer (PCa) is one of the most prevalent malignancies among men worldwide and a leading cause of cancer-related deaths. As an androgen-dependent tumor of the male reproductive system, PCa initially responds well to androgen deprivation therapy (ADT) and

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202502012

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (8217113347); 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82403905)

通信作者: 于营, 博士, 副研究员, 主治医师, Email: 00033705@whu.edu.cn

郭中强, 博士, 副教授, 副主任医师, 硕士研究生导师, Email: guozhongqiang@whu.edu.cn

曾宪涛, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, Email: zengxiantao1128@163.com

second-generation androgen receptor (AR) antagonists (enzalutamide and apalutamide), which significantly extend progression-free survival. However, Most patients would developed into castration-resistant prostate cancer (CRPC), resulting in the resistant to ADT. The mechanisms driving resistance to novel endocrine therapies exhibit biological complexity, including abnormalities in the AR signaling axis, defects in DNA damage repair, alterations in the tumor microenvironment, and metabolic reprogramming. In recent years, important advances have been made in targeted therapeutic strategies. For instance, PARP inhibitors (olaparib) have demonstrated remarkable efficacy in patients with defects in DNA damage repair, PROTAC technology has shown potential in reversing castration resistance by degrading AR and its variants, thereby countering aberrant activation of the AR signaling pathway. This review systematically elucidates the major resistance mechanisms of CRPC, explores the latest advances in targeted and immunotherapy for CRPC, and envisions the potential of multidisciplinary, multi-target combination therapies to reverse castration resistance in PCa, providing novel therapeutic strategies and targets for CRPC.

【Keywords】 Prostate cancer; Androgen receptor; Androgen deprivation therapy; Castration resistance; Drug resistance mechanism

前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 是全球男性中发病率和死亡率最高的肿瘤之一, 尤其在欧美国家, PCa 已经成为仅次于肺癌的第二大致死性实体肿瘤^[1]。根据全球癌症观察 (Global Cancer Observatory, GLOBOCAN) 最新报告, 全球每年新发 PCa 病例超过 140 万例, 死亡病例约为 37 万例^[2]。并且随着人口老龄化和生活方式的变化, PCa 的发病率在全球范围内呈上升趋势。尤其是在一些发展中国家, 随着生活条件的改善和医学技术的普及, PCa 的诊断率逐年增加。2019 年我国 PCa 的发病率为 17.3/10 万^[3], 发病率和死亡率在男性恶性肿瘤中分别排名第 6 和第 7 位^[4]。

PCa 的发生机制复杂, 涉及遗传、环境及饮食等多个因素。最为显著的机制是雄激素受体 (androgen receptor, AR) 信号轴的异常^[5-6]。AR 信号轴是 PCa 的主要驱动通路, 雄激素通过与 AR 结合, 调控前列腺细胞的生长和分化^[7]。在 PCa 中, AR 的突变、扩增或变体 (如 AR-V7) 常常导致其对雄激素剥夺治疗 (androgen deprivation therapy, ADT) 不再敏感^[8], 使肿瘤细胞能在低雄激素环境下继续增殖。ADT 治疗是目前治疗转移性激素敏感性 PCa 的首选治疗方案^[9], 经 ADT 治疗后大多数患者都可控制病情。然而经过 ADT 治疗后, 绝大多数患者最终会发展为去势抵抗性前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC)^[10]。对于低瘤负荷患者, CRPC 的发生通常较为缓慢, 而对于高瘤负荷患者, CRPC 的发生则更加迅速^[11]。内分泌治疗药物,

如阿比特龙、恩杂鲁胺、瑞维鲁胺、达罗他胺和阿帕他胺, 在一定程度上克服了 AR 突变和变体带来的耐药性, 显著延长了无进展生存期^[12-13]。但随着治疗的进展, 大部分患者仍然会发展至 CRPC 阶段。

CRPC 的耐药性一直是临床治疗的主要挑战之一, 其机制复杂多样, 涉及 AR 信号轴的异常、DNA 修复缺陷、肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 的变化及代谢重编程等多方面因素^[14]。尽管现有治疗方法取得了显著进展, PCa 的去势抵抗仍是一个不可忽视的问题。近年来, 除了传统的抗雄激素治疗和化疗外, 核素治疗作为一种新兴的治疗方式, 也逐渐在 CRPC 的治疗中展现出潜力。以镭-223 (Ra-223)、镥-177 (Lu-177) 和锕-225 (Ac-225) 等放射性同位素为基础的治疗^[15-17], 能够靶向骨转移灶并释放放射性物质, 精确杀伤肿瘤细胞。这些核素治疗已经在临床研究中取得了一定进展, 且在改善患者的生存期和缓解骨痛等方面显示了良好的疗效。随着核素治疗的技术不断发展和应用的深入, 未来有望为 CRPC 患者提供更多的治疗选择。

本研究全面论述 CRPC 的主要耐药机制, 并深入分析了 CRPC 治疗的最新研究进展, 以期 CRPC 的治疗策略和新药开发提供参考。

1 AR通路异常激活

CRPC 的耐药机制复杂多样, 其中 AR 的突

变被认为是最关键的推动因素之一^[18]。AR 是一种核受体转录因子，通过结合雄激素（如睾酮和二氢睾酮）调控基因表达，广泛参与男性生殖器官的发育、男性次级性征的维持，以及骨骼、肌肉、代谢和皮肤等多系统功能的调节^[19]。AR 是调控前列腺腺体生长和分泌的核心驱动因素，同时在维持骨密度、肌肉质量、脂质代谢和皮脂分泌中发挥重要作用。AR 在 CRPC 中的作用不仅限于其作为转录因子的功能，还包括在低雄激素环境下通过基因突变、基因扩增和泛素化修饰等其他调控机制维持活性^[20]。AR 基因突变显著改变其功能，使其能在去势治疗压力下维持癌细胞存活和增殖。特别是 AR 配体结合区（ligand binding domain, LBD）的突变^[21]，降低了 AR 对雄激素药物的敏感性，甚至使某些药物表现出部分激动剂特性，导致治疗失败。突变的 LBD 允许 AR 在无雄激素情况下激活下游基因，支持肿瘤生长。AR 剪接变体 7（androgen receptor splice variant 7, AR-V7）的出现也是 CRPC 的一个显著现象^[22]，它能在无雄激素情况下驱动基因表达，赋予肿瘤细胞抗治疗能力，并与不良预后相关。AR-V7 表达是预测抗雄激素治疗失败的重要生物标志物^[23]。AR 基因扩增是 CRPC 耐药的另—关键机制，导致 AR 表达水平提高，使肿瘤细胞在极低雄激素浓度下维持生长。AR 高表达增强了信号通路活性，使肿瘤细胞在治疗压力下保持适应性和增殖能力^[24]。此外，AR 的非蛋白水解泛素化修饰增强了其转录活性，促进了 CRPC 进展和治疗耐药性。这表明干预 AR 泛素化修饰可能是 CRPC 治疗的新方向^[25]。

基于上述机制，靶向 AR 变体、AR 基因扩增、AR 泛素化修饰以及 AR 剪接体的治疗策略正在被逐步探索^[19]。例如，PROTAC 技术已被用来设计专门降解 AR 及其变体的药物，这些药物通过诱导 AR 蛋白降解，显著降低了肿瘤细胞对抗雄激素治疗的耐药性^[26]。此外，靶向 AR-V7 的特异性抑制剂^[22]，以及通过基因编辑技术降低 AR 扩增的策略，正在成为治疗 CRPC 的新兴热点。综上所述，AR 的突变和调控在 CRPC 的耐药性中起着至关重要的作用。未来的研究应聚焦于进一步解析 AR 调控的分子机制，开发针对 AR 信号轴的多靶点联合治疗方案，以克服当前治疗的局限性并显著改善 CRPC 患者的预后。

2 肿瘤微环境变化

TME 是由肿瘤细胞、免疫细胞、肿瘤相关成纤维细胞（cancer-associated fibroblasts, CAFs）、血管内皮细胞以及多种细胞因子和生长因子共同组成的复杂生态系统^[27]。这些成分之间通过复杂的相互作用，显著影响肿瘤的生长、侵袭、转移以及对治疗的反应。在 CRPC 中，TME 通过物理屏障和调节免疫反应促进耐药性^[28]。TME 分泌免疫抑制因子，如转化生长因子- β （transforming growth factor- β , TGF- β ），干扰免疫细胞功能，增强肿瘤免疫逃逸。TGF- β 阻断可恢复 Th1 细胞功能，提升免疫检查点抑制剂疗效^[29]。肿瘤来源外泌体携带促癌因子，影响远端器官微环境，促进转移和耐药性。CAF 分泌促癌因子，如神经调节蛋白 1 和肝细胞生长因子^[30]，影响 CRPC 进展。CAF 的异质性为理解 TME 作用提供新视角，提示其作为治疗靶点的潜力。肿瘤衰退阶段，TME 成分动态变化加剧耐药性，如气味结合蛋白 2A 促进骨髓来源的抑制性细胞浸润，增强免疫逃逸^[31]。TME 的动态变化还包括血管生成重塑和肿瘤相关巨噬细胞的功能转变^[32]，推动耐药性和侵袭能力。CRPC 中的 TME 是一个动态复杂的系统，对肿瘤生长和耐药性有重要调控作用。针对 TME 的治疗策略正在逐步发展，例如 TGF- β 抑制剂、靶向 CAFs 的治疗以及阻断外泌体信号通路的药物等，均展现出巨大的潜力^[33]。未来研究应深入探索 TME 中各成分的功能机制及其动态变化，以开发更加精准的治疗手段来克服 CRPC 的耐药性。

3 DNA 修复异常

CRPC 的发生发展与 DNA 修复通路密切相关。DNA 损伤修复缺陷（DNA-damage response, DDR）是指细胞在修复 DNA 损伤过程中关键基因的功能受损，从而导致基因组的不稳定性和肿瘤的恶性进展^[34]。研究显示，20%~30% 的 CRPC 患者有 DDR 相关基因突变，特别是 *BRCA1/2*、*ATM* 和 *CHEK2* 基因突变^[35]。这些基因异常影响肿瘤特性及治疗敏感性和预后。*BRCA2* 突变与肿瘤侵袭性、转移性和耐药性相关^[36]。AR 信号轴在 DNA 修复中起核心作用，AR 通过调控 *BRCA1* 和 *RAD51* 等基因表达促进同源重组修复

(homologous recombination repair, HRR), 增强肿瘤细胞存活和放射抗性。抗雄激素治疗如恩杂鲁胺通过抑制 AR 信号和 DNA 修复通路活性, 提高癌细胞对化疗和放疗的敏感性^[37]。CBP/p300 (CREB binding protein/ recombinant E1A binding protein P300) 作为 AR 共激活因子, 在 HRR 中也起重要作用, 抑制 CBP/p300 可减少 DNA 修复蛋白表达, 削弱癌细胞 DNA 修复能力, 增强治疗效果, 为 CRPC 提供新治疗靶点^[38]。

DDR 靶向治疗中, PARP 抑制剂已显示显著疗效。研究显示, *BRCA* 突变患者对 PARP 抑制剂 (如尼拉帕利和卢卡帕尼) 治疗表现出良好的响应率, 其中 *BRCA* 突变患者的客观缓解率可达 34%~46%, 显著高于非突变患者^[39]。PARP 抑制剂通过阻断单链 DNA 损伤修复通路 (基础切除修复), 进一步累积双链断裂损伤, 导致 DDR 缺陷细胞的凋亡, 从而实现选择性杀伤肿瘤细胞的效果^[40]。此外, 其他靶向 DDR 的药物, 如组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 抑制剂, 也显示出良好的治疗潜力。HDAC 抑制剂 (如伏立诺他) 通过抑制 DNA 修复相关蛋白 (如 Ku70/Ku80)^[41], 削弱了肿瘤细胞的非同源末端连接修复能力, 从而显著增强了铂类药物 (如顺铂) 的抗肿瘤活性^[42]。这种联合策略在临床前和临床研究中均表现出良好的协同作用, 特别是在 *BRCA2* 突变患者中, 铂类化疗展现了显著的治疗效果^[43]。综上所述, DDR 在 CRPC 的进展和治疗中扮演了至关重要的角色。靶向 DDR 的治疗策略, 包括 PARP 抑制剂和铂类药物的应用, 已在临床实践中展现出显著疗效, 尤其是在 *BRCA* 突变患者中。未来的研究应进一步探索 DDR 与 CRPC 治疗耐药性之间的分子关联, 优化靶向 DDR 的联合治疗方案, 并评估这些策略在不同分子亚型患者中的疗效, 以改善 CRPC 患者的临床预后。

4 代谢重编程

代谢重编程是肿瘤细胞适应 TME、逃避治疗和维持生存的关键机制之一, 是发生肿瘤的重要特征, 与多种癌症类型密切相关^[44]。癌细胞通过改变葡萄糖代谢、脂质代谢和氨基酸代谢来满足快速增殖和适应 TME 的需求。这种代谢适应性支持癌细胞的生长、侵袭和转移, 同时增强其对化疗、放疗和免疫治疗的耐受性^[45]。在 CRPC 中,

肿瘤细胞通过代谢途径的重新编程, 更高效地利用能量和营养物质, 增强增殖和存活能力, 这些变化与耐药性密切相关^[46]。CRPC 细胞通过激活线粒体三羧酸循环, 将柠檬酸转化为异柠檬酸, 为肿瘤生长提供 ATP 和生物合成前体。乳酸代谢增加, 可能增强细胞对治疗的耐受性^[47]。脂肪酸代谢在 CRPC 中也显著增强, 为肿瘤细胞膜构建提供原料, 并作为主要能量来源^[48]。氨基酸代谢, 特别是谷氨酰胺代谢, 在 CRPC 代谢重编程中起关键作用, 为肿瘤细胞提供额外能量来源^[49]。代谢重编程还包括对溶质转运基因的重新调控, 促进乳酸和柠檬酸的摄取, 减少葡萄糖消耗。单细胞代谢分析揭示了 CRPC 中显著的代谢异质性, 肿瘤细胞展现出高度的代谢灵活性, 为应对治疗压力提供适应能力^[50]。

目前已有针对代谢重编程关键通路和分子靶点的药物。如脂肪酸合成抑制剂, 能够有效抑制 PCa 细胞的增殖, 并增强对其他治疗的敏感性^[51]。线粒体靶向治疗药物如二甲双胍, 通过调节线粒体代谢路径, 减少肿瘤细胞对糖类和脂肪酸的依赖, 抑制肿瘤的能量供给, 从而抑制肿瘤细胞的生长^[52]。综上所述, 代谢重编程是发生 CRPC 的重要因素, 通过多层次的代谢调节赋予肿瘤细胞更强的存活和适应能力。针对代谢重编程的关键通路和分子靶点可能为开发新的治疗策略提供重要方向。未来的研究应进一步探索代谢重编程与其他耐药机制的交互作用, 以全面了解 CRPC 的机制并开发有效的组合治疗方案。

5 肿瘤细胞免疫

在 CRPC 的耐药机制中, 肿瘤免疫应答的改变是其重要特点之一^[53]。CRPC 的 TME 表现出显著的免疫抑制性特征, 包括低肿瘤突变负担和有限的肿瘤浸润淋巴细胞, 使其成为典型的“冷”肿瘤^[53]。这些特性显著限制了免疫治疗的疗效。CRPC 的 TME 免疫抑制性由多种机制共同驱动。例如, 髓源抑制性细胞通过分泌免疫抑制因子, 如免疫检查点分子程序性死亡受体配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1), 有效抑制效应 T 细胞的活性, 进一步增强了 CRPC 的免疫逃逸能力^[54]。此外, 调节性 T 细胞的积累在 CRPC 中同样显著, 这些细胞通过分泌白介素 10 和 TGF- β 等抑制性细胞因子, 阻断效应 T 细胞

的功能,从而进一步巩固了免疫抑制性 TME。虽然免疫检查点抑制剂^[55],如抗程序性死亡受体 1 (programmed death receptor 1, PD-1) 和抗细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 抗体,在许多其他癌症中的疗效显著,但在 CRPC 中的效果仍然有限^[56]。疗效差的主要原因可能是 CRPC 中免疫原性较低以及免疫逃逸机制的复杂性。

然而,联合治疗方案展现了治疗潜力。例如,抗 PD-1 疗法与放射性配体或多激酶抑制剂(如卡博替尼)的联合^[57],显著改善了免疫微环境,抑制了髓源抑制性细胞功能并增强了 T 细胞的浸润和活性。此外,Sipuleucel-T (PCa 疫苗)作为唯一被食品药品监督管理局批准用于 CRPC 的免疫治疗,通过激活树突状细胞诱导的抗肿瘤免疫反应,在延长患者总体生存期方面取得了一定成果^[58]。然而,由于其疗效较为有限,优化患者筛选标准和治疗组合策略仍是当前研究的重点。新兴免疫疗法如嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)疗法在 CRPC 中的研究也逐渐展开。针对前列腺特异性膜抗原和前列腺干细胞抗原的 CAR-T 细胞疗法已显示出增强 T 细胞活性的潜力^[59]。然而,治疗相关的安全性和耐受性问题仍需进一步优化。综上所述,CRPC 的肿瘤免疫系统改变是其耐药的核心机制之一。尽管当前单一的免疫治疗在 CRPC 中的效果有限,通过联合治疗、优化治疗组合以及开发新型免疫疗法,有望显著改善患者预后。未来研究应进一步聚焦于揭示 CRPC 免疫逃逸的分子机制,并探索精准化免疫治疗的可能性。

6 长链非编码 RNA 调控

长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 是一类长度超过 200 个核苷酸且不编码蛋白质的 RNA 分子,在调控基因表达、表观遗传调控以及细胞信号传导中发挥着重要作用^[60]。在 CRPC 中,lncRNA 通过多种机制参与肿瘤的发生发展、治疗抵抗以及疾病进展^[61]。lncRNA 在 CRPC 中的异常表达与其通过调控肿瘤代谢和细胞存活的能力密切相关。lncRNA 通过调控肿瘤代谢、细胞存活和关键信号通路发挥重要作用。例如,lncRNA SNHG3 通过解除对 PKM2 的抑制促进糖酵解^[62],增强肿瘤侵袭性和耐药性;lncRNA FALEC 通过与 PARP 相互作

用促进 DNA 损伤修复^[63],增强肿瘤细胞生存和耐药性;lncRNA HOTAIR 促进 CRPC 中的神经内分泌分化,增强肿瘤侵袭性和化疗耐药性^[64];lncRNA NAALADL2-AS2 通过促进细胞周期调控基因表达,在低雄激素环境下增强肿瘤细胞生存能力^[65]。

值得一提的是,某些 lncRNA 还可以通过影响细胞凋亡途径对肿瘤耐药性产生重要影响。例如,lncRNA MEG3 被认为可以通过促进磷酸化蛋白 53 的表达来抑制 CRPC 细胞增殖^[66],并显著提高治疗的敏感性。综上所述,lncRNA 在 CRPC 的多重耐药机制中起着不可或缺的作用,包括代谢重编程、信号通路调控、DNA 修复及细胞存活的调节^[67-68]。深入研究 lncRNA 在 CRPC 中的分子机制,不仅有助于理解耐药性的发展,还为开发新型治疗策略提供了可能的靶点。未来的研究应进一步探索 lncRNA 与其他分子通路之间的交互作用,以推动 CRPC 治疗的精准化和个性化发展。

7 其他机制

CRPC 的发生机制涉及多方面的生物学过程,除上述主要机制外,也有研究揭示了其它关键的耐药机制,这些机制为进一步理解 CRPC 耐药性提供了新的视角。神经内分泌分化(neuroendocrine differentiation, NED)是一种 CRPC 中的独特适应性机制,NED 指部分肿瘤细胞在治疗压力下转变为神经内分泌样表型^[69]。这些神经内分泌肿瘤细胞通过表达神经特异性标志物,逃避了雄激素依赖性生长,同时表现出对传统抗雄激素治疗的耐药性。综上所述,CRPC 的耐药机制涉及多个层次的生物学改变,包括 NED、信号通路重编程、表观遗传调控、干细胞特性、转录调控异常以及细胞周期调控等^[70-71]。这些机制的单独或协同作用不仅为肿瘤提供了适应治疗压力的能力,也为开发新型治疗靶点提供了理论依据。另外,核素治疗,尤其是基于放射性同位素的治疗方法,通过释放具有放射性的粒子,精准靶向并杀伤转移灶,尤其是在骨转移的患者中显示出良好的疗效。Ra-223 等同位素通过释放 α 粒子来直接辐射骨转移灶中的肿瘤细胞^[17],且其具有较强的局部辐射作用,可以显著减少对正常组织的损伤。此类治疗不仅

能够减轻骨痛,改善患者的生活质量,还可能在一定程度上延长患者的生存期。随着核素治疗技术的不断发展,未来可能结合其他治疗策略,如靶向治疗、免疫治疗和化疗,从而提供更多的治疗选择,并可能为克服 CRPC 耐药提供新的突破口。

8 结语

CRPC 的耐药机制复杂多样,涉及多层次的分子调控和适应性改变,这为其治疗带来了重大挑战。近年来,随着对 CRPC 分子病理机制认识的深入,针对这些机制的新型治疗策略不断涌现。PARP 抑制剂、PROTAC 技术以及代谢靶点药物等精准治疗手段在临床试验中表现出显著疗效,特别是在 DDR 缺陷或 AR 变体患者中。免疫治疗策略虽然在 CRPC 中的整体疗效有限,但联合治疗(如免疫检查点抑制剂与放射性配体、化疗或多激酶抑制剂的组合)逐步展现出改善患者预后的潜力。此外,靶向 lncRNA、表观遗传修饰以及调控信号通路的创新疗法正在为 CRPC 的治疗提供新的可能性。

尽管如此,CRPC 的治疗仍面临多重挑战,包括肿瘤的异质性、治疗的耐受性以及精准患者分型的复杂性。未来研究应进一步聚焦于以下领域,如揭示耐药机制间的相互作用,开发多靶点联合治疗方案;探索耐药相关生物标志物,以实现个体化精准治疗;推动新型药物和技术的临床转化,最终改善 CRPC 患者的生存质量和治疗结局。

伦理声明:不适用

作者贡献:查阅文献:戚子昊、王雷杰、吴林杰;论文撰写:戚子昊;论文修改:白小杰、樊九铭、王天堃、韩雨桐、于营;论文审定:郭中强、曾宪涛

数据获取:不适用

利益冲突声明:无

致谢:不适用

参考文献

- 1 Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(1): 12–49. DOI: [10.3322/caac.21820](#).
- 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. DOI: [10.3322/caac.21660](#).
- 3 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](#).
 - 4 赫捷,陈万青,李霓,等.中国前列腺癌筛查与早诊早治指南(2022,北京)[J].*中国肿瘤*, 2022, 31(1): 1–30. [He J, Chen WQ, Li N, et al. China guideline for the screening and early detection of prostate cancer (2022, Beijing)[J]. *China Cancer*, 2022, 31(1): 1–30.] DOI: [10.11735/j.issn.1004-0242.2022.01.A001](#).
 - 5 Shafi AA, Yen AE, Weigel NL. Androgen receptors in hormone-dependent and castration-resistant prostate cancer[J]. *Pharmacol Ther*, 2013, 140(3): 223–238. DOI: [10.1016/j.pharmthera.2013.07.003](#).
 - 6 Somasekharan SP, Saxena N, Zhang F, et al. Regulation of ar mRNA translation in response to acute AR pathway inhibition[J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(2): 1069–1091. DOI: [10.1093/nar/gkab1247](#).
 - 7 Jamroze A, Chatta G, Tang DG. Androgen receptor (AR) heterogeneity in prostate cancer and therapy resistance[J]. *Cancer Lett*, 2021, 518: 1–9. DOI: [10.1016/j.canlet.2021.06.006](#).
 - 8 Sobhani N, Neeli PK, D'Angelo A, et al. Ar-v7 in metastatic prostate cancer: a strategy beyond redemption[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5515. DOI: [10.3390/ijms22115515](#).
 - 9 Liu JM, Chen YT, Wu CT, et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer and the risk of thyroid diseases[J]. *Prostate*, 2022, 82(7): 809–815. DOI: [10.1002/pros.24323](#).
 - 10 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. [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](#).
 - 11 Liu P, Wang W, Wang F, et al. Alterations of plasma exosomal proteins and metabolites are associated with the progression of castration-resistant prostate cancer[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 40. DOI: [10.1186/s12967-022-03860-3](#).
 - 12 杨雷,王凤玲,黄玲,等.恩扎卢胺治疗转移性前列腺癌的成本-效果分析[J].*药物流行病学杂志*, 2024, 33(3): 269–276. [Yang L, Wang FL, Huang L, et al. Cost-effectiveness analysis of enzalutamide in the treatment of metastatic prostate cancer[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2024, 33(3): 269–276.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202304008](#).
 - 13 Boujonnier F, Lemaitre F, Scailteux LM. Pharmacokinetic interactions between abiraterone, Apalutamide, Darolutamide or Enzalutamide and antithrombotic drugs: prediction of clinical events and review of pharmacological information[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2024, 38(4): 757–767. DOI: [10.1007/s10557-023-07453-0](#).

- 14 Norz V, Rausch S. Treatment and resistance mechanisms in castration-resistant prostate cancer: new implications for clinical decision making?[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2021, 21(2): 149–163. DOI: [10.1080/14737140.2021.1843430](https://doi.org/10.1080/14737140.2021.1843430).
- 15 Parida GK, Panda RA, Bishnoi K, et al. Efficacy and safety of actinium-225 prostate-specific membrane antigen radioligand therapy in metastatic prostate cancer: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Med Princ Pract*, 2023, 32(3): 178–191. DOI: [10.1159/000531246](https://doi.org/10.1159/000531246).
- 16 Fallah J, Agrawal S, Gittleman H, et al. FDA approval summary: lutetium lu 177 vipivotide tetraxetan for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(9): 1651–1657. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-22-2875](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-2875).
- 17 Abramkovs A, Hariri M, Spiegelberg D, et al. Ra-223 induces clustered DNA damage and inhibits cell survival in several prostate cancer cell lines[J]. *Transl Oncol*, 2022, 26: 101543. DOI: [10.1016/j.tranon.2022.101543](https://doi.org/10.1016/j.tranon.2022.101543).
- 18 Zhu X, Farsh T, Vis D, et al. Genomic and transcriptomic features of androgen receptor signaling inhibitor resistance in metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(19): e178604. DOI: [10.1172/JCI178604](https://doi.org/10.1172/JCI178604).
- 19 Gucalp A, Traina TA. The androgen receptor: is it a promising target?[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(10): 2876–2880. DOI: [10.1245/s10434-017-5961-9](https://doi.org/10.1245/s10434-017-5961-9).
- 20 Schweizer MT, Yu EY. Persistent androgen receptor addiction in castration-resistant prostate cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2015, 8: 128. DOI: [10.1186/s13045-015-0225-2](https://doi.org/10.1186/s13045-015-0225-2).
- 21 Antonarakis ES, Zhang N, Saha J, et al. Prevalence and spectrum of AR ligand-binding domain mutations detected in circulating-tumor DNA across disease states in men with metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *JCO Precis Oncol*, 2024, 8: e2300330. DOI: [10.1200/PO.23.00330](https://doi.org/10.1200/PO.23.00330).
- 22 Thankan RS, Thomas E, Purushottamachar P, et al. Salinization dramatically enhance the anti-prostate cancer efficacies of AR/AR-v7 and mnk1/2 molecular glue degraders, galeterone and VNPP433-3 β which outperform docetaxel and enzalutamide in crpc CWR22Rv1 xenograft mouse model[J]. *Bioorg Chem*, 2023, 139: 106700. DOI: [10.1016/j.bioorg.2023.106700](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106700).
- 23 Tyagi A, Chandrasekaran B, Shukla V, et al. Nutraceuticals target androgen receptor-splice variants (AR-SV) to manage castration resistant prostate cancer (CRPC)[J]. *Pharmacol Ther*, 2024, 264: 108743. DOI: [10.1016/j.pharmthera.2024.108743](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2024.108743).
- 24 Özturan D, Morova T, Lack NA. Androgen receptor-mediated transcription in prostate cancer[J]. *Cells*, 2022, 11(5): 898. DOI: [10.3390/cells11050898](https://doi.org/10.3390/cells11050898).
- 25 Singh R, Meng H, Shen T, et al. TRAF4-mediated nonproteolytic ubiquitination of androgen receptor promotes castration-resistant prostate cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(20): e2218229120. DOI: [10.1073/pnas.2218229120](https://doi.org/10.1073/pnas.2218229120).
- 26 Ma B, Fan Y, Zhang D, et al. De novo design of an androgen receptor DNA binding domain-targeted peptide protac for prostate cancer therapy[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(28): e2201859. DOI: [10.1002/advs.202201859](https://doi.org/10.1002/advs.202201859).
- 27 de Visser KE, Joyce JA. The evolving tumor microenvironment: from cancer initiation to metastatic outgrowth[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3): 374–403. DOI: [10.1016/j.ccell.2023.02.016](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.02.016).
- 28 Cheng B, Huang H. Expanding horizons in overcoming therapeutic resistance in castration-resistant prostate cancer: targeting the androgen receptor-regulated tumor immune microenvironment[J]. *Cancer Biol Med*, 2023, 20(8): 568–574. DOI: [10.20892/j.issn.2095-3941.2023.0256](https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2023.0256).
- 29 Jiao S, Subudhi SK, Aparicio A, et al. Differences in tumor microenvironment dictate T helper lineage polarization and response to immune checkpoint therapy[J]. *Cell*, 2019, 179(5): 1177–1190. DOI: [10.1016/j.cell.2019.10.029](https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.029).
- 30 Zhang Z, Karthaus WR, Lee YS, et al. Tumor microenvironment-derived NRG1 promotes antiandrogen resistance in prostate cancer[J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(2): 279–296. e9. DOI: [10.1016/j.ccell.2020.06.005](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.06.005).
- 31 Jeong J, Zhong S, Li F, et al. Tumor-derived OBP2A promotes prostate cancer castration resistance[J]. *J Exp Med*, 2023, 220(3): e20211546. DOI: [10.1084/jem.20211546](https://doi.org/10.1084/jem.20211546).
- 32 Liao C, Huang Z, Liu J, et al. Role of extracellular vesicles in castration-resistant prostate cancer[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2024, 197: 104348. DOI: [10.1016/j.critrevonc.2024.104348](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2024.104348).
- 33 Zetrini AE, Lip H, Abbasi AZ, et al. Remodeling tumor immune microenvironment by using polymer-lipid-manganese dioxide nanoparticles with radiation therapy to boost immune response of castration-resistant prostate cancer[J]. *Research (Wash D C)*, 2023, 6: 0247. DOI: [10.34133/research.0247](https://doi.org/10.34133/research.0247).
- 34 Polkinghorn WR, Parker JS, Lee MX, et al. Androgen receptor signaling regulates dna repair in prostate cancers[J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(11): 1245–1253. DOI: [10.1158/2159-8290.CD-13-0172](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-13-0172).
- 35 Fettke H, Dai C, Kwan EM, et al. Brca-deficient metastatic prostate cancer has an adverse prognosis and distinct genomic phenotype[J]. *Ebiomedicine*, 2023, 95: 104738. DOI: [10.1016/j.ebiom.2023.104738](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104738).
- 36 Paschalis A, Sheehan B, Riisnaes R, et al. Prostate-specific membrane antigen heterogeneity and dna repair defects in prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 2019, 76(4): 469–478. DOI: [10.1016/j.eururo.2019.06.030](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.06.030).
- 37 Dong Q, Qiu H, Piao C, et al. LncRNA SNHG4 promotes prostate cancer cell survival and resistance to enzalutamide through a let-7a/RREB1 positive feedback loop and a ceRNA network[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 209. DOI: [10.1186/s13046-023-02774-2](https://doi.org/10.1186/s13046-023-02774-2).
- 38 Sardar S, McNair CM, Ravindranath L, et al. AR coactivators, CBP/p300, are critical mediators of DNA repair in prostate cancer[J]. *Oncogene*, 2024, 43(43): 3197–3213. DOI: [10.1038/s41388-024-03148-4](https://doi.org/10.1038/s41388-024-03148-4).
- 39 Smith MR, Scher HI, Sandhu S, et al. Niraparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and DNA repair gene defects (GALAHAD): a multicentre, open-label, phase

- 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(3): 362–373. DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00757-9](#).
- 40 Chang T, Lian Z, Ma S, et al. Combination with vorinostat enhances the antitumor activity of cisplatin in castration-resistant prostate cancer by inhibiting DNA damage repair pathway and detoxification of GSH[J]. *Prostate*, 2023, 83(5): 470–486. DOI: [10.1002/pros.24479](#).
- 41 Rana Z, Diermeier S, Hanif M, et al. Understanding failure and improving treatment using HDAC inhibitors for prostate cancer[J]. *Biomedicines*, 2020, 8(2): 22. DOI: [10.3390/biomedicines8020022](#).
- 42 Slootbeek PHJ, Duizer ML, van der Doelen MJ, et al. Impact of DNA damage repair defects and aggressive variant features on response to carboplatin-based chemotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Int J Cancer*, 2021, 148(2): 385–395. DOI: [10.1002/ijc.33306](#).
- 43 Abida W, Campbell D, Patnaik A, et al. Rucaparib for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer associated with a DNA damage repair gene alteration: final results from the phase 2 TRITON2 study[J]. *Eur Urol*, 2023, 84(3): 321–330. DOI: [10.1016/j.eururo.2023.05.021](#).
- 44 Faubert B, Solmonson A, DeBerardinis RJ. Metabolic reprogramming and cancer progression[J]. *Science*, 2020, 368(6487): eaaw5473. DOI: [10.1126/science.aaw5473](#).
- 45 Iannelli F, Lombardi R, Costantini S, et al. Integrated proteomics and metabolomics analyses reveal new insights into the antitumor effects of valproic acid plus simvastatin combination in a prostate cancer xenograft model associated with downmodulation of yap/taz signaling[J]. *Cancer Cell Int*, 2024, 24(1): 381. DOI: [10.1186/s12935-024-03573-1](#).
- 46 Beier AK, Pühr M, Stope MB, et al. Metabolic changes during prostate cancer development and progression[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(5): 2259–2270. DOI: [10.1007/s00432-022-04371-w](#).
- 47 Verma S, Shankar E, Chan ER, et al. Metabolic reprogramming and predominance of solute carrier genes during acquired enzalutamide resistance in prostate cancer[J]. *Cells*, 2020, 9(12): 2535. DOI: [10.3390/cells9122535](#).
- 48 Petrella G, Corsi F, Ciufolini G, et al. Metabolic reprogramming of castration-resistant prostate cancer cells as a response to chemotherapy[J]. *Metabolites*, 2022, 13(1): 65. DOI: [10.3390/metabo13010065](#).
- 49 Zhao B, Wang J, Chen L, et al. The role of glutamine metabolism in castration-resistant prostate cancer[J]. *Asian J Androl*, 2023, 25(2): 192–197. DOI: [10.4103/aja2022105](#).
- 50 Wang J, Ding HK, Xu HJ, et al. Single-cell analysis revealing the metabolic landscape of prostate cancer[J]. *Asian J Androl*, 2024, 26(5): 451–463. DOI: [10.4103/aja20243](#).
- 51 Guseva NV, Rokhlin OW, Glover RA, et al. Tofa (5-tetradecyloxy-2-furoic acid) reduces fatty acid synthesis, inhibits expression of AR, neuropilin-1 and Mcl-1 and kills prostate cancer cells independent of p53 status[J]. *Cancer Biol Ther*, 2011, 12(1): 80–85. DOI: [10.4161/cbt.12.1.15721](#).
- 52 Ye J, Cai S, Feng Y, et al. Metformin escape in prostate cancer by activating the PTGR1 transcriptional program through a novel super-enhancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 303. DOI: [10.1038/s41392-023-01516-2](#).
- 53 Sridaran D, Bradshaw E, DeSelm C, et al. Prostate cancer immunotherapy: improving clinical outcomes with a multi-pronged approach[J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(10): 101199. DOI: [10.1016/j.xcrm.2023.101199](#).
- 54 Hawley JE, Obradovic AZ, Dallos MC, et al. Anti-PD-1 immunotherapy with androgen deprivation therapy induces robust immune infiltration in metastatic castration-sensitive prostate cancer[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(11): 1972–1988. e5. DOI: [10.1016/j.ccell.2023.10.006](#).
- 55 Kelly WK, Danila DC, Lin CC, et al. Xaluritamig, a STEAP1 × CD3 XmAb 2+1 immune therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer: results from dose exploration in a first-in-human study[J]. *Cancer Discov*, 2024, 14(1): 76–89. DOI: [10.1158/2159-8290.CD-23-0964](#).
- 56 Hansen SB, Unal B, Kuzu OF, et al. Immunological facets of prostate cancer and the potential of immune checkpoint inhibition in disease management[J]. *Theranostics*, 2024, 14(18): 6913–6934. DOI: [10.7150/thno.100555](#).
- 57 Lu X, Horner JW, Paul E, et al. Effective combinatorial immunotherapy for castration-resistant prostate cancer[J]. *Nature*, 2017, 543(7647): 728–732. DOI: [10.1038/nature21676](#).
- 58 Klümper N, Grünwald V, Hartmann A, et al. The role of microsatellite instability/DNA mismatch repair deficiency and tumor mutational burden as biomarkers in predicting response to immunotherapy in castration-resistant prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 2024, 86(5): 388–390. DOI: [10.1016/j.eururo.2024.04.026](#).
- 59 Powles T, Yuen KC, Gillesen S, et al. Atezolizumab with enzalutamide versus enzalutamide alone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomized phase 3 trial[J]. *Nat Med*, 2022, 28(1): 144–153. DOI: [10.1038/s41591-021-01600-6](#).
- 60 Zhang Y. LncRNA-encoded peptides in cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2024, 17(1): 66. DOI: [10.1186/s13045-024-01591-0](#).
- 61 Lin Y, Tan H, Yu G, et al. Molecular mechanisms of noncoding RNA in the occurrence of castration-resistant prostate cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1305. DOI: [10.3390/ijms24021305](#).
- 62 Yao Y, Chen X, Wang X, et al. Glycolysis related lncRNA SNHG3/miR-139-5p/PKM2 axis promotes castration-resistant prostate cancer (CRPC) development and enzalutamide resistance[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 260(Pt 2): 129635. DOI: [10.1016/j.ijbiomac.2024.129635](#).
- 63 Shi F, Wu L, Cui D, et al. Lncfalec recruits ART5/PARP1 and promotes castration-resistant prostate cancer through enhancing PARP1-mediated self PARYlation[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2023, 46(3): 761–776. DOI: [10.1007/s13402-023-00783-z](#).
- 64 Chang YT, Lin TP, Tang JT, et al. HOTAIR is a REST-regulated lncRNA that promotes neuroendocrine differentiation in castration resistant prostate cancer[J]. *Cancer Lett*, 2018, 433: 43–52. DOI:

- 10.1016/j.canlet.2018.06.029.
- 65 Groen L, Yurevych V, Ramu H, et al. The androgen regulated lncRNA NAALADL2-AS2 promotes tumor cell survival in prostate cancer[J]. *Noncoding RNA*, 2022, 8(6): 81. DOI: [10.3390/ncrna8060081](#).
- 66 Tai Z, Ma J, Ding J, et al. Aptamer-functionalized dendrimer delivery of plasmid-encoding lncRNA MEG3 enhances gene therapy in castration-resistant prostate cancer[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 10305–10320. DOI: [10.2147/IJN.S282107](#).
- 67 Chen K, Zhang Y, Li C, et al. Clinical value of molecular subtypes identification based on anoikis-related lncRNAs in castration-resistant prostate cancer[J]. *Cell Signal*, 2024, 117: 111104. DOI: [10.1016/j.cellsig.2024.111104](#).
- 68 Ferraz RS, Cavalcante JVF, Magalhães L, et al. Revealing metastatic castration-resistant prostate cancer master regulator through lncRNAs-centered regulatory network[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(18): 19279–19290. DOI: [10.1002/cam4.6481](#).
- 69 Puca L, Vlachostergios PJ, Beltran H. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: emerging biology, models, and therapies[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2019, 9(2): a30593. DOI: [10.1101/cshperspect.a030593](#).
- 70 Kushwaha PP, Verma S, Kumar S, et al. Role of prostate cancer stem-like cells in the development of antiandrogen resistance[J]. *Cancer Drug Resist*, 2022, 5(2): 459–471. DOI: [10.20517/cdr.2022.07](#).
- 71 Ge R, Wang Z, Montironi R, et al. Epigenetic modulations and lineage plasticity in advanced prostate cancer[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(4): 470–479. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.02.002](#).
- 收稿日期: 2025 年 01 月 06 日 修回日期: 2025 年 03 月 26 日
本文编辑: 桂裕亮 曹 越

引用本文: 戚子昊, 王雷杰, 吴林杰, 等. 前列腺癌内分泌治疗抵抗机制的研究进展[J]. 医学新知, 2025, 35(4): 452–460. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202502012](#).

Qi ZH, Wang LJ, Wu LJ, et al. Research progress on mechanisms of endocrine therapy resistance in prostate cancer[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2025, 35(4): 452–460. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202502012](#).