

· 综 述 ·

去势抵抗性前列腺癌非 AR 相关信号转导通路及其靶向药物的研究进展

姚刚¹, 张立东¹, 王玉杰¹, 邓小虎², 安恒庆^{1,3}

(1. 新疆医科大学第一附属医院泌尿中心, 乌鲁木齐 830054; 2. 克拉玛依市人民医院泌尿外科, 克拉玛依 834000; 3. 新疆医科大学公共卫生与预防医学博士后流动站, 乌鲁木齐 830054)

摘要: 去势抵抗性前列腺癌(CRPC)的发生与发展机制较为复杂,细胞信号转导通路的异常是其发生发展的重要机制之一。目前除了研究较为明确的雄激素受体(AR)信号通路外,亦有研究表明一些非 AR 相关的信号通路包括 PI3K-Akt-mTOR、Wnt、Hippo、Hedgehog、Notch、HOXB13 以及 Jak2-Stat5a/b 等与 CRPC 的发生发展密切相关。本文就上述 7 种非 AR 相关的信号转导通路在 CRPC 发生发展中的作用机制及其靶向药物研究的最新进展作一简要概述,以期为全面深入了解 CRPC 的发生发展机制及其治疗新策略的提出作一参考。

关键词: 前列腺癌;雄激素受体;信号转导;去势抵抗性前列腺癌

中图分类号: R737.25

文献标志码: R

DOI: 10.3969/j.issn.1009-8291.2019.09.021

前列腺癌是世界范围内男性最常见的恶性肿瘤之一,发病率位居第 2^[1]。在美国男性恶性肿瘤中前列腺癌发病率居第 1 位(19%),病死率居第 2(9%),仅次于肺癌^[2]。在过去的 10 年中,我国男性癌症中前列腺癌的发病率显著增高,居于第 6 位,并已成为发病率增长最快的恶性肿瘤之一^[3]。

对前列腺癌患者而言,目前临床实践中所使用的大多数治疗方法都是对雄激素受体(androgen receptor, AR)信号通路进行调节,雄激素剥夺治疗(androgen deprive therapy, ADT)是其主要治疗手段之

一。然而在 ADT 治疗 18~36 个月后,大多数患者不可避免地发展为去势抵抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer, CRPC)^[4]。CRPC 发生及进展机制尚不明确,而除 AR 相关信号通路可能导致 CRPC 进展外,某些情况下非 AR 相关信号通路在 CRPC 的进展中亦发挥着重要作用。对这些信号通路及其靶向药物的研究将为 CRPC 的治疗提供新的方向。现就 7 种非 AR 相关信号通路(图 1)及其靶向药物在 CRPC 中的最新研究进展进行综述。

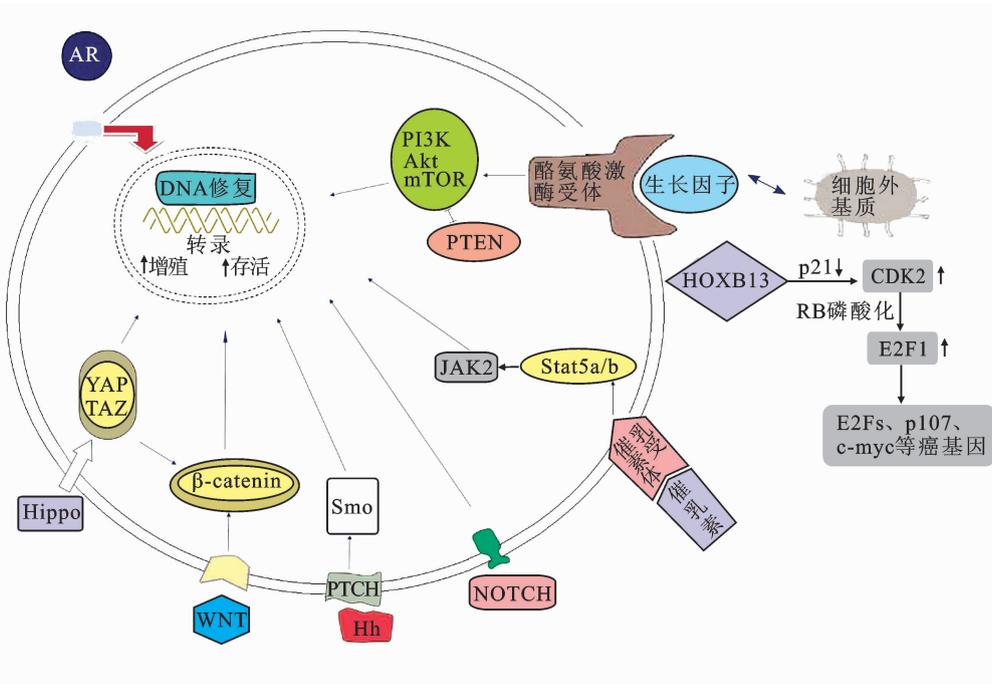


图 1 7 种非 AR 相关信号通路简明示意图

收稿日期:2018-10-25

修回日期:2018-11-29

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(No. 2018D01C167);克拉玛依市科技基金(No. JK206_7);新疆维吾尔自治区十三五重点学科专项经费(No. 2016)

通信作者:安恒庆,副主任医师,硕士研究生导师. E-mail:9269735@qq.com

作者简介:姚刚(1993-),男(汉族),硕士研究生在读. 研究方向:泌尿外科学. E-mail:1154059422@qq.com

1 PI3K-Akt-mTOR 信号通路

PI3K-Akt-mTOR 信号通路参与细胞的生存、增殖、分化和血管生成,该信号通路是推动 CRPC 发展的重要途径之一^[5]。磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase,PI3K)由一个调节亚基(p85)和一个催化亚基(p110)组成;蛋白激酶 B(protein kinase B,PKB,又称为 Akt)是 PI3K 重要的下游分子;哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)是一种丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶,属于 PI3K/Akt 下游的重要成分。当细胞受到如生长因子等外来信号刺激时,处于胞质中的 PI3K 被活化并聚集至胞膜,将其底物 3,4-磷脂酰肌醇二磷酸磷酸化为 3,4,5-磷脂酰肌醇三磷酸(phosphatidylinositol triphosphate,PIP3),PIP3 磷酸化并激活 Akt,Akt 进而激活 mTOR,从而促进细胞增殖和蛋白质合成;人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosometen,PTEN)是一种肿瘤抑制蛋白,当 PTEN 下调时,可引起 PI3K-Akt-mTOR 途径的激活^[6]。相关研究数据表明,PI3K 和 AR 信号通路在前列腺癌向 CRPC 进展期间存在相互调节作用,并指出 PTEN 缺失和 PI3K/Akt 激活可抑制 AR 表达和激活^[7]。而 MULHOLLAND 等^[8]的分析发现,PTEN 缺失所导致的前列腺癌细胞增殖,有时并不需要 AR 参与。这间接表明 PI3K-Akt-mTOR 信号通路可不依赖于 AR 来影响前列腺癌的发生和进展。

Buparlisib(BKM120)是一种口服泛 PI3K 抑制剂,在转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer,mCRPC)进展的患者中,无论是单独使用该药还是联合 AR 抑制剂恩杂鲁胺,均未体现无进展生存期获益^[9]。Sonolisib(PX-866)是泛 I 类 PI3K 抑制剂,在未经化疗的 CRPC 患者中表现出适度活性^[10]。Dactolisib(NVP-BE2235)是一种 PI3K 和 mTOR 双重信号转导抑制剂,YASUMIZU 等^[11]研究发现,NVP-BE2235 联合多西他赛治疗组虽具有较高的细胞毒性,但与单药治疗组相比,更能抑制 CRPC 细胞系 C4-2AT6 肿瘤细胞的生长;一项关于该药联合阿比特龙应用于未经化疗 mCRPC 患者中的 I/II 期试验,因多种毒副作用在第一阶段就已停止^[12]。Ipatasertib(GDC-0068)是一种 Akt 抑制剂,在 II 期研究中^[13],对比评估了 ipatasertib 联合阿比特龙与单独使用阿比特龙在已经过多西他赛化疗后的 mCRPC 患者中的疗效,结果显示两组在影像学无进展生存期(radiologic Pro-

gress Free Survival,rPFS)获益方面并无统计学差异;但亚组分析显示,与没有 PTEN 缺失的患者相比,PTEN 缺失的患者在不同剂量的 ipatasertib 联合阿比特龙治疗组中均具有 rPFS 获益(ipatasertib 400 mg,rPFS:11.5 vs.7.5 个月;ipatasertib 200 mg,rPFS:11.1 vs.4.6 个月)。AZD5363 属于小分子高选择性的口服 Akt 抑制剂,一项 I 期研究结果表明,AZD5363 可能能够克服 mCRPC 对恩杂鲁胺的耐药性^[14]。依维莫司(RAD001)是一种 mTOR 抑制剂,I 期临床试验结果显示^[15],在 CRPC 患者中采用 10 mg/d 依维莫司联合 60 mg/d 多西他赛治疗方案,可取得显著疗效,且安全性较好。而在两项关于 CRPC 患者应用依维莫司联合比卡鲁胺的 II 期临床试验中:一项 36 例未经化疗及已经过化疗的 CRPC 患者入组的试验结果^[16],并未显示出该联合治疗方案的益处。原因可能在于这些患者在入组前已使用过比卡鲁胺从而产生的获得性耐药有关。另一项试验结果显示,依维莫司和比卡鲁胺治疗组中近半数患者出现 3 或 4 级不良反应,但 75% 的患者 PSA 降低 $\geq 30\%$ ^[17]。越来越多的研究表明,AR 信号通路与 PI3K-Akt-mTOR 信号通路之间并非各自独立,而是存在相互联系,对于 CRPC 患者单药治疗可能并不尽如人意,而如何制定这些药物最佳组合策略,仍是当前所面临的挑战。

2 Wnt 信号通路

Wnt 信号通路影响细胞的增殖和极性,促进上皮间质转化样改变,调控着金属蛋白酶和细胞外基质所属调控因子等与肿瘤转移和进展相关因子的表达^[18]。ROBINSON 等^[19]发现,18% 的 mCRPC 患者 Wnt 通路存在异常,其通路中腺瘤息肉病基因(adenomatous polyposis coli,APC)、 β -连环蛋白(β -catenin)、R-spondins 存在周期性变化,表明该通路的改变或许在 CRPC 的进展中发挥着重要作用。当 Wnt 配体缺失时,APC 和轴蛋白组成的复合物通过酪蛋白激酶 1 和糖原合成酶激酶 3 磷酸化 β -catenin 并使其降解;当 Wnt 经典信号通路激活时, β -catenin 避免了被蛋白酶体降解,从而在细胞质中累积,并随后转移到细胞核内激活 Wnt 靶基因的转录^[20]。在此过程中 Wnt 家族分泌蛋白 R-spondins,既可作为增强 Wnt 配体活性的辅激活剂,又能作为阻止 Wnt 信号受体降解的抑制剂^[21]。非经典 Wnt 信号通路在单一前列腺循环肿瘤细胞转录组测序中显示,能强烈抑制肿瘤细胞的抗雄药物耐药性^[22]。经典和非经典的 Wnt 信号通路的异常参与构成了 CRPC 复杂发生机

制的一部分,而研发出针对该通路的非选择性的靶向药物或许能为 CRPC 的治疗提供新方向。目前发现熊果酸是一种 Wnt 抑制剂,具有体外抗肿瘤活性,也被认为是前列腺癌患者的化疗药物^[23]。另有研究表明,一些多酚类物质(如槲皮素、姜黄素和白藜芦醇等)可通过抑制 Wnt 信号传导通路来限制前列腺癌细胞的增殖^[24]。但遗憾的是并未发现这些药物在 CRPC 患者中的显著获益,其潜在临床意义仍存在争议。针对 Wnt 通路的小分子治疗及生物制剂的研究仍处于初步阶段,尚需进一步研究来了解 Wnt 通路受抑制后的潜在抗肿瘤机制,从而推动这些药物的研发。

3 Hippo 信号通路

Hippo 信号通路调控组织生长,并调节细胞增殖、分化和凋亡。转录调控因子 YAP 和 TAZ 是 Hippo 信号通路的主要效应器,可以将肿瘤细胞重新编程为肿瘤干细胞,并刺激肿瘤的发生、进展和转移^[25]。YAP 蛋白功能体分 YAP1 和 YAP2,现已有相关证据表明 YAP 蛋白水平在前列腺癌组织中明显升高,在 CRPC 中 YAP1 升高尤为显著^[26]。针对 YAP 和 TAZ 靶点进行阻断治疗,也许能够抑制前列腺癌肿瘤的发生和进展。端锚聚合酶抑制剂、他汀类药物、二磷酸盐、香叶酰香叶酰转化酶-1 和 G-蛋白抑制剂被认为是 YAP/TAZ 通路的调节剂,然而这些药物抑制该信号通路的药理作用机制尚不完全清楚^[27]。可能是因为难以确定这些药物是否参与了调控 YAP/TAZ 活性的特异性交互作用,从而阻碍了这些药物在前列腺癌中的应用研究。总而言之,仍需对 Hippo 信号通路在前列腺癌发生发展中的作用机制进行深层次了解,进而为前列腺癌的靶向治疗提供新的方向。

4 Hh 信号通路

Hedgehog(Hh)信号转导通路在前列腺癌的发生和进展中具有重要作用。研究发现,在前列腺癌中,Hh 蛋白与其受体 PTCH 结合,导致原本受抑制的 G 蛋白偶联样受体 Smo 被激活,从而产生级联信号参与调节上皮-间质相互作用、细胞存活、细胞转移和血管生成^[28]。伊曲康唑是一种 Hh 信号通路抑制剂,一项 II 期临床试验发现,高剂量的伊曲康唑能够延长未经化疗的 mCRPC 患者的 PFS 时间,且毒性反应较轻^[29]。TAK-441 是高效的 Smo 抑制剂,通过干扰 Hh 信号通路,延缓体内试验中前列腺癌模型的进展^[30]。维莫德吉是具有选择性的 Hh 信号通路抑

制剂,MIMEAULT 等^[31]的研究表明,维莫德吉可以协同促进多西他赛所诱导的前列腺肿瘤细胞凋亡作用。目前对于维莫德吉在 mCRPC 患者中的疗效评估试验仍在进行中。上述研究结果提示,Hh 信号通路的异常活化可能与 CRPC 的发生和进展有关,Hh 通路诱导前列腺癌发生的机制及其作为前列腺癌治疗靶点的临床意义,仍需进一步的研究来明确。

5 Notch 信号通路

Notch 信号通路由 4 个 Notch 受体、5 个配体及下游靶基因构成,该信号通路参与调控细胞生存、增殖、分化、凋亡及组织器官形成等多个过程^[32]。Notch 信号通路功能多样,在前列腺癌中同时具有致癌和抑癌作用,且其作用机制较为复杂^[33]。研究发现,在前列腺癌组织中 Notch 信号通路相关蛋白 Notch 1、Notch 3 及其下游靶基因 Hes 1 表达上调,在 CRPC 细胞系中 Notch 和 Hh 信号明显增强,提示 Notch 信号通路的激活可能与前列腺癌的发生和进展有关^[34-35]。然而另有研究发现,前列腺癌细胞中 Notch1 过表达时可促使细胞发生 G0/G1 期阻滞,抑制细胞增殖能力,从而发挥其抑癌作用^[36]。因 Notch 信号通路在前列腺癌中扮演的角色不明,将其作为治疗靶点尚存在争议,还需要更多研究来了解这一信号通路的治疗潜力。

6 HOXB13 信号通路

HOXB13 是一种特异性表达于前列腺的同源框蛋白^[37],除通过调节 AR 靶基因的转录,介导雄激素发挥促进前列腺癌细胞的增殖、分化和转移等作用外,还可不依赖于雄激素而导致 CRPC 的发生,其机制可能在于:HOXB13 通过抑制 p21 蛋白的表达,促进细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)2 活化,促使其下游底物 RB 蛋白磷酸化,之后导致 E2F1 转录因子被释放,进而导致 E2Fs、p107 和 c-myc 等癌基因表达,致使 CRPC 发生^[38]。NERLAKANTI 等^[39]近期发现,BET 溴结构域激酶抑制剂能够抑制 HOXB13 蛋白的表达,诱导细胞凋亡,抑制 CRPC 肿瘤细胞的增殖,但其具体药理机制目前仍需进一步研究来明确。

7 Jak2-Stat5a/b 信号通路

Jak2-Stat5a/b 信号通路在 CRPC 中发挥着重要作用。Stat5a/b 是一种潜在的细胞质蛋白,它既是信号分子又是核转录因子,对于前列腺癌细胞在体外试验的生存及其在体内试验异种移植肿瘤的生长至关重要^[40]。Jak2-Stat5a/b 途径的信号传导通过催乳素

与催乳素受体结合,并随后通过自身磷酸化,激活与该受体相关的 Jak2 激酶而启动,进而参与调控包括调节细胞增殖、凋亡和转移过程的靶基因^[41]。相关研究表明,Stat5a/b 与 AR 之间存在功能相互作用,Stat5a/b 的激活增加了前列腺癌细胞中 AR 的核定位和转录活性^[42]。另一项研究发现,阻断 Stat5a/b 可诱导 AR 阴性的前列腺癌细胞凋亡^[43]。这些发现表明 Stat5a/b 除了具有直接影响 AR 功能的机制外,还可通过不依赖于 AR 的机制发挥促进前列腺癌生长的作用。

不同程度抑制 Stat5a/b 级联信号,可能会阻断包括对细胞因子受体激活、Jak2 激酶介导的磷酸化以及 Stat5a/b 二聚化、DNA 结合和转录活性等在内的 Stat5a/b 靶基因的表达,从而发挥抑制肿瘤细胞增殖和诱导肿瘤细胞凋亡的作用;AZD1480 是强效的 Jak2 激酶抑制剂,通过抑制 Jak2 激酶活化,阻断 Stat5a/b 信号传导,从而抑制 CRPC 异种移植小鼠模型肿瘤的生长^[44]。研究这一信号通路将为 CRPC 的治疗策略提供新方向,而了解 Stat5a/b 能够不依赖于 AR 维持和促进前列腺癌细胞生存的特定机制,以及确定抑制 Stat5 是否能够诱导 CRPC 中 AR 阴性的细胞凋亡,正是我们目前所面临的挑战。

8 总结与展望

前列腺癌的危害程度与其疾病进程呈正相关,一旦进入到 CRPC 阶段,患者的病情往往短时间内急剧恶化。CRPC 的发生和进展机制较为复杂,多条信号转导通路改变、多种基因突变及长链非编码 RNA 异常表达等可能均参与其中。已有大量研究证实,AR 在 CRPC 中的表达水平明显升高,提示 AR 在 CRPC 的发生发展至关重要;AR 信号通路在 CRPC 演变过程中的作用机制可能在于:AR 参与上调肿瘤内雄激素的产生、AR 过表达和 AR 基因突变等所导致的信号通路活化;目前靶向该信号通路的诸如阿比特龙、恩杂鲁胺等疗效确切的药物已被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准,且已在 CRPC 的临床治疗中广泛应用。

此外,非 AR 相关的信号转导通路在 CRPC 发生发展中亦扮演着重要角色。对于非 AR 信号转导通路介导的增殖和生存治疗靶点的识别,是一个改善晚期前列腺癌患者治疗效果的机会。上述非 AR 相关信号通路的诸多靶向药物的临床试验已取得初步成果,为 CRPC 的治疗带来了新的曙光,但较为遗憾的是目前尚未有既安全又有效、能够实际应用于临床的非 AR 信号通路靶向药物。故我们亟需对这些分子

生物学机制进行深入了解,进而推动癌症研究的发展,促使 CRPC 的治疗前景得到实质性进展,以便研发出越来越多的用于治疗 CRPC 的特效药。此外将这些新的及正在开发的治疗方法与现有的标准治疗方案的合理组合应用,对于 CRPC 患者的预后改善具有重大意义。

参考文献:

- [1] TORRE LA, BRAY F, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 69-90.
- [2] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 60(5): 277-300.
- [3] CHEN W, SUN K, ZHENG R, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2014[J]. Chin J Cancer Res, 2018, 30(1): 1-12.
- [4] 曾浩, 种铁, 贺大林, 等. 去势抵抗性前列腺癌最新指南解读——暨中国西部专家共识[J]. 现代泌尿外科杂志, 2017, 22(2): 85-94.
- [5] EDLIND MP, HSIEH AC. PI3K-AKT-mTOR signaling in prostate cancer progression and androgen deprivation therapy resistance[J]. Asian J Androl, 2014, 16(3): 378-386.
- [6] LONG SH, HE Y, CHEN MH, et al. Activation of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway triggered by PTEN downregulation in the pathogenesis of Crohn's disease[J]. J Dig Dis, 2013, 14(12): 662-669.
- [7] LEE SH, JOHNSON D, LUONG R, et al. Crosstalk between androgen and pi3k/akt signaling pathways in prostate cancer cells[J]. J Biol Chem, 2015, 290(5): 2759-2768.
- [8] MULHOLLAND DJ, TRAN LM, LI Y, et al. Cell autonomous role of PTEN in regulating castration-resistant prostate cancer growth[J]. Cancer Cell, 2011, 19(6): 792-804.
- [9] ARMSTRONG AJ, HALABI S, HEALY P, et al. Phase II trial of the PI3 kinase inhibitor buparlisib (BKM-120) with or without enzalutamide in men with metastatic castration resistant prostate cancer[J]. Eur J Cancer, 2017, 81: 228-236.
- [10] HOTTE SJ, EISENHAUER EA, JOSHUA AM, et al. NCIC CTG, IND-205: A phase II study of PX-866 in patients with recurrent or metastatic castration resistant prostate cancer (CRPC)[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(15): 111-114.
- [11] YASUMIZU Y, MIYAJIMA A, KOSAKA T, et al. Dual PI3K/mTOR inhibitor nvp-bez235 sensitizes docetaxel in castration resistant prostate cancer[J]. J Urol, 2014, 191(1): 227-234.
- [12] MASSARD C, CHI KN, CASTELLANO D, et al. Phase Ib dose-finding study of abiraterone acetate plus buparlisib (BKM120) or dactolisib (BEZ235) in patients with castration-resistant prostate cancer[J]. Eur J Cancer, 2017, 76: 36-44.
- [13] DE BONO JS, DE GIORGI U, NA RODRIGUES D, et al. Randomized phase II study of akt blockade with or without ipatasertib in abiraterone-treated patients with metastatic prostate cancer with and without pten loss [EB/OL]. [http://clincancerres.aacrjournals.org/content/early/2018/07/21/1078-0432](http://clincancerres.aacrjournals.org/content/early/2018/07/21/1078-0432.CCR-18-0981). CCR-18-0981, 2018-07-23/2018-09-27.
- [14] KOLINSKY MP, RESCIGNO P, BIANCHINI D, et al. A phase I dose-escalation study of enzalutamide in combination with the

- AKT inhibitor AZD5363 in patients with mCRPC[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(6 Suppl):135-135.
- [15] COURTNEY KD, MANOLA JB, ELFIKY AA, et al. A phase I study of everolimus and docetaxel in patients with castration-resistant prostate cancer[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2015, 13(2):113-123.
- [16] NAKABAYASHI M, WERNER L, COURTNEY KD, et al. Phase II trial of RAD001 and bicalutamide for castration-resistant prostate cancer. [J]. *BJU Int*, 2012, 110(11):1729-1735.
- [17] CHOW H, GHOSH PM, DEVERE WR, et al. A phase 2 clinical trial of everolimus plus bicalutamide for castration-resistant prostate cancer. [J]. *Cancer*, 2016, 122(12):1897-1904.
- [18] ANASTAS JN, MOON RT. WNT signalling pathways as therapeutic targets in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(1):11-26.
- [19] ROBINSON D, VANALLEN EM, WU YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. [J]. *Cell*, 2015, 161(5):1215-1228.
- [20] NUSSE R, CLEVERS H. Wnt/ β -Catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities[J]. *Cell*, 2017, 169(6):985.
- [21] CHARTIER C, RAVAL J, AXELROD F, et al. Therapeutic targeting of tumor-derived R-spondin attenuates β -catenin signaling and tumorigenesis in multiple cancer types[J]. *Cancer Research*, 2015, 76(3):713.
- [22] MIYAMOTO DT, ZHENG Y, WITTNER BS, et al. RNA-Seq of single prostate CTCs implicates noncanonical Wnt signaling in antiandrogen resistance [J]. *Science*, 2015, 349(6254):1351-1356.
- [23] PARK JH, KWON HY, SOHN EJ, et al. Inhibition of Wnt/ β -catenin signaling mediates ursolic acid-induced apoptosis in PC-3 prostate cancer cells[J]. *Pharmacol Rep*, 2013, 65(5):1366-1374.
- [24] KATTAN J, BACHOUR M, FARHAT F, et al. Phase II trial of weekly docetaxel, zoledronic acid, and celecoxib for castration-resistant prostate cancer[J]. *Invest New Drugs*, 2016, 34(4):1-7.
- [25] ZANCONATO F, CORDENONSI M, PICCOLO S. YAP/TAZ at the roots of cancer[J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(6):783-803.
- [26] XIA S, WEN-BIN LI, WANG DL, et al. YAP is closely correlated with castration-resistant prostate cancer, and downregulation of YAP reduces proliferation and induces apoptosis of PC-3 cells [J]. *Mol Med Reports*, 2015, 12(4):4867-4876.
- [27] ZANCONATO F, BATTILANA G, CORDENONSI M, et al. YAP/TAZ as therapeutic targets in cancer[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2016, 29:26-33.
- [28] PENG YC, JOYNER AL. Hedgehog signaling in prostate epithelial-mesenchymal growth regulation[J]. *Dev Biol*, 2015, 400(1):94-104.
- [29] ANTONARAKIS ES, HEATH AE I, SMITH B DC, et al. Repurposing itraconazole as a treatment for advanced prostate cancer: a non-comparative randomized phase II trial in men with metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Oncologist*, 2013, 18(2):163-173.
- [30] IBUKI N, GHAFFARI M, PANDEY M, et al. 325 TAK-441, a novel investigational smoothed antagonist, delays castration-resistant progression in prostate cancer by disrupting paracrine hedgehog signaling. [J]. *J Urology*, 2013, 189(4):e131-e132.
- [31] MIMÉAULT 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.
- [32] NTZIACHRISTOS P, LIM JS, SAGE J, et al. From fly wings to targeted cancer therapies: a centennial for notch signaling[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(3):318-334.
- [33] SU Q, XIN L. Notch signaling in prostate cancer: refining a therapeutic opportunity[J]. *Histol Histopathol*, 2015, 31(2):149-157.
- [34] 胡忠贵, 张志, 舒峰, 等. Notch 信号通路相关蛋白在前列腺癌中的表达及临床意义[J]. *标记免疫分析与临床*, 2018, 14(4):556-559.
- [35] DOMINGO-DOMENECH J, VIDAL SJ, RODRIGUEZ-BRAVO V, et al. Suppression of acquired docetaxel resistance in prostate cancer through depletion of notch-and hedgehog-dependent tumor-initiating cells[J]. *Cancer Cell*, 2012, 22(3):373-388.
- [36] 司马晋, 张保, 杨素霞, 等. 过表达 Notch1 基因对前列腺癌细胞增殖和周期的影响[J]. *中华实验外科杂志*, 2014, 31(6):1235-1237.
- [37] SREENATH T, OROSZ A, FUJITA K, et al. Androgen-independent expression of hoxb-13 in the mouse prostate[J]. *Prostate*, 2015, 41(3):203-207.
- [38] KIM YR, OH KJ, PARK RY, et al. HOXB13 promotes androgen independent growth of LNCaP prostate cancer cells by the activation of E2F signaling[J]. *Mol Cancer*, 2010, 9(1):124-124.
- [39] NERLAKANTI N, YAO JQ, NGUYEN DT, et al. Targeting the BRD4-HOXB13 co-regulated transcriptional networks with bromodomain-kinase inhibitors to suppress metastatic castration-resistant prostate cancer [EB/OL]. <http://mct.aacrjournals.org/content/early/2018/09/21/1535-7163>. MCT-18-0602, 2018-09-21/2018-09-27.
- [40] HADDAD BR, GU L, MIRTTI T, et al. STAT5A/B gene locus undergoes amplification during human prostate cancer progression[J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(6):2264-2275.
- [41] GU L, DAGVADORJ A, LUTZ J, et al. Transcription factor Stat3 stimulates metastatic behavior of human prostate cancer cells in vivo, whereas Stat5b has a preferential role in the promotion of prostate cancer cell viability and tumor growth[J]. *Am J Pathol*, 2010, 176(4):1959-1972.
- [42] HOANG DT, GU L, LIAO Z, et al. Inhibition of Stat5a/b enhances proteasomal degradation of androgen receptor liganded by antiandrogens in prostate cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(3):713-726.
- [43] LIAO Z, GU L, VERGALLI J, et al. Structure-based screen identifies a potent small molecule inhibitor of stat5a/b with therapeutic potential for prostate cancer and chronic myeloid leukemia. [J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(8):1777-1793.
- [44] GU L, LIAO Z, HOANG DT, et al. Pharmacologic inhibition of Jak2-Stat5 signaling By Jak2 inhibitor AZD1480 potently suppresses growth of both primary and castrate-resistant prostate cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(20):5658-5674.

(编辑 何宏灵)