

DOI:10.16781/j.0258-879x.2019.02.0191

• 综述 •

前列腺癌神经内分泌分化的研究进展

董克勤, 张金鹏, 王超, 孙颖浩*

海军军医大学(第二军医大学)长海医院泌尿外科, 上海 200433

[摘要] 神经内分泌性前列腺癌是一种恶性程度极高的前列腺癌亚型, 绝大多数神经内分泌性前列腺癌发生于去势抵抗性前列腺癌患者接受抗雄激素治疗之后。这种获得神经内分泌表型的细胞分化过程称为神经内分泌分化, 是一种公认的前列腺癌抗雄激素治疗耐药的耐药机制, 并且与临床不良预后明确相关。目前对于神经内分泌性前列腺癌的生理病理特征均尚未形成共识, 因此针对这一亚型前列腺癌的治疗尤为棘手。本文通过综述与神经内分泌性前列腺癌及前列腺癌神经内分泌分化发生、进展相关的最新研究成果, 总结热门靶点, 为同行诊治与研究神经内分泌性前列腺癌提供新思路。

[关键词] 前列腺肿瘤; 神经内分泌瘤; 细胞分化; 肿瘤抗药性

[中图分类号] R 737.25 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2019)02-0191-05

Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: an advance

DONG Ke-qin, ZHANG Jin-peng, WANG Chao, SUN Ying-hao*

Department of Urology, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] Neuroendocrine prostate cancer (NEPC) is a highly malignant subtype of prostate cancer and it mostly occurs in castration-resistant prostate cancer patients after antiandrogen therapy. The process of cell differentiation to obtain neuroendocrine phenotypes is called neuroendocrine differentiation (NED). It is a proposed mechanism of prostate cancer resistance to androgen-resistance therapy, which is associated with poor prognosis. At present, there is no consensus on the physiological and pathological characteristics of NEPC, and the treatment of this subtype is particularly difficult. This paper reviews the latest findings related to NEPC and NED, and summarizes the most studied targets, hoping to provide new ideas for peer diagnosis, treatment and research of NEPC.

[Key words] prostatic neoplasms; neuroendocrine tumors; cell differentiation; neoplasm drug resistance

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2019, 40(2): 191-195]

近年来, 前列腺癌诊断与治疗技术一再升级, 但是前列腺癌患者的生存率并没有得到显著提高。晚期前列腺癌患者最终的死亡原因几乎都是去势抵抗性前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC), 这已经成为困扰泌尿外科医师多年的一个难题^[1]。

目前已知神经内分泌分化 (neuroendocrine differentiation, NED) 及神经内分泌性前列腺癌 (neuroendocrine prostate cancer, NEPC) 是造成前列腺癌去势抵抗的重要原因, 多发生于 CRPC 经过长期去势治疗之后。其特征性的表现是雄激素

受体 (androgen receptor, AR) 和前列腺特异抗原 (prostate specific antigen, PSA) 等前列腺特异性标志物表达下降, 而嗜铬粒蛋白 A、突触素和神经元特异性烯醇化酶等神经相关标志物表达升高。具有神经内分泌 (neuroendocrine, NE) 特征的前列腺癌患者对化学治疗的反应性差、预后不良, 大多数生存期不足 1 年^[2]。

早期研究对于 NEPC 和 NED 在前列腺癌中的地位与意义存在过许多的争论^[3], 但借助于新兴的基因测序和基因工程小鼠等技术手段, 人们逐渐意识到 NEPC 和 CRPC 在基因表达谱、生物学特性

[收稿日期] 2018-11-19 **[接受日期]** 2019-01-18

[基金项目] 上海市“重中之重”泌尿系统疾病临床医学中心项目(2017ZZ01005)。Supported by the Most Important Clinical Medical Center Project of Urological Diseases of Shanghai (2017ZZ01005)。

[作者简介] 董克勤, 硕士生。E-mail: keqingdong_0125@163.com

*通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-31162794, E-mail: sunyh@medmail.com.cn

等方面存在着明显差异,因此需要寻找特异性治疗手段靶向具有 NE 特征的患者,从而改善晚期前列腺癌患者的预后^[4]。目前关于 NEPC 和 NED 形成及调控的假说很多,本文通过复习相关文献,从基因改变、基因表达调控、肿瘤微环境等方面介绍当前研究进展,总结热门靶点,为更全面地认识 NEPC 和 NED 提供参考。

1 基因改变

1.1 抑癌基因失活 抑癌基因突变或缺失一直都是癌症领域研究和讨论的焦点,而在前列腺癌 NED 研究中最为集中的是视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma, *RB*) 基因、肿瘤蛋白 53 (tumor protein 53, *TP53*) 基因和第 10 号染色体缺失的磷酸酶张力蛋白同源物基因 (phosphatase and tension homology gene deleted on chromosome ten, *PTEN*)。临床研究发现,相比 CRPC 患者,具有 NE 特征的前列腺癌患者中这些抑癌基因改变的比例更高,70% 的 NED 病例存在 *RB* 基因缺失、66.7% 存在 *TP53* 基因突变或缺失、53.3% 存在 *TP53* 与 *RBI* 基因的共同缺失^[4-5]; *RB* 基因缺失存在于 90% 的前列腺小细胞神经内分泌性癌 (small cell neuroendocrine carcinoma, SCNC) 中,而在高级别腺癌甚至转移性 CRPC 等其他类型前列腺癌中,该比例低于 20%^[6]。由此可见,抑癌基因的失活与前列腺癌 NED 高度相关。

与此同时,抑癌基因的重要性在基础研究中也得到了验证。前列腺癌病理学研究表明,*PTEN* 的失活与 NED 标志物嗜铬粒蛋白 A 的表达量升高明确相关^[7]。在小鼠体内选择性敲除 *RB* 和 *TP53* 基因可使其自发产生具有 NE 特征的低分化前列腺腺癌,经典的转基因前列腺癌小鼠 (transgenic adenocarcinoma of mouse prostate, TRAMP) 自发形成 NEPC 也利用了类似的机制^[8]。新近研究表明,*TP53* 与 *PTEN* 共同缺失的基因工程小鼠 (Npp53 mouse) 可发生对阿比特龙耐药的前列腺癌,其表现与人体内具有 NE 特征的 CRPC 高度一致^[9]。目前主流研究认为抑癌基因的失活并不是孤立的,事实上其常与下文提到的众多生物学事件共同存在,并且作为先决条件促进了其他分子如丝氨酸/精氨酸相关核基质蛋白 4 (serine/arginine repetitive matrix 4, SRRM4) 等对 NED 的

调控^[10]。

1.2 原癌基因激活 原癌基因的激活可以促进肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移等一系列肿瘤生物学行为的改变,其中 *myc* 家族因其在多种肿瘤中广泛的促癌能力一直备受关注。与在多种肿瘤中均有表达的 *C-myc* 不同,*N-myc* 仅在视网膜母细胞瘤、小细胞肺癌等少数神经相关肿瘤中高表达,说明该基因与神经相关表型密切相关^[11-12]。

在前列腺癌 NED 的发生过程中,*N-myc* 也显示出重要作用。Beltran 等^[13]发现,40% 的 NEPC 存在 *N-myc* 基因的扩增或过表达,而在普通前列腺癌中这一比例仅为 5%。在正常前列腺细胞系及正常人前列腺基底细胞中过表达 *N-myc* 可使其出现 NE 表型^[14]。后来,Dardenne 等^[15]发现 N-Myc 蛋白可以与组蛋白甲基转移酶 *zeste* 基因同源物增强子 2 (enhancer of *zeste* homolog 2, EZH2) 相互作用,结合到 *AR* 基因增强子序列,在抑制 AR 信号通路的同时促进与细胞干性、细胞迁移等有关的一系列基因的表达,使前列腺癌在接受抗雄激素治疗、AR 信号受到抑制的情况下得以更好地生存。这一机制很好地解释了 NEPC 对抗雄激素治疗耐药的原因。另外,Gupta 等^[16]通过对循环肿瘤细胞进行基因分析,发现高表达 *N-myc* 患者的肿瘤细胞会向着 AR 非依赖性 NE 样细胞分化,提示该基因在预测患者是否出现去势抵抗性及 NED 中具有重要价值。

1.3 基因融合 早在 2005 年,Tomlins 等^[17]报道了前列腺癌中 E26 转录因子 (E26 transformation-specific, ETS) 相关基因 (ETS-related gene, *ERG*) 与跨膜丝氨酸蛋白酶 2 (transmembrane protease serine 2, *TMPRSS2*) 发生基因融合的现象,并且认为该现象与前列腺癌的发生直接相关。但是,随后人们发现该融合基因的存在并不能直接诱发前列腺癌,而是与前列腺癌的进展有关^[18]。

临床病理研究证实,44% 的 NEPC 存在 *TMPRSS2:ERG* 融合基因,并且在混合型肿瘤的免疫组织化学染色结果中,NE 病灶与 *TMPRSS2:ERG* 阳性区域高度重合,仅在 *ERG* 蛋白缺失的区域出现了局灶性 NED^[13]。进一步研究表明 *TMPRSS2:ERG* 融合基因的存在可以促进前列腺癌患者在接受抗雄激素治疗后出现 NED^[19],在发生 NED 的细胞中恢复 *ERG* 信号可以使发

生 NED 的细胞逆转为亲本表型^[20]。说明抗雄激素治疗诱导产生的前列腺癌 NED 可能需要 *TMPRSS2:ERG* 融合基因的存在作为先决条件。此外, *TMPRSS2:ERG* 融合基因一直被认为是前列腺癌的标志性基因印迹, 在 NEPC 中发现该融合基因在很大程度上佐证了 NEPC 是由 CRPC 进一步发展而来的假说^[13]。

2 基因表达改变

2.1 转录调控 前列腺癌从最早的上皮内瘤变发展至 CRPC 甚至 NEPC 的过程中, 基因表达谱发生了明显改变, 其中转录因子如叉头框 (foxhead box, FOX) 蛋白家族的作用至关重要。FOXA1 作为先锋因子控制着 *AR* 相关基因的表达并参与了肿瘤发生、发展的全过程^[21]; FOXA2 在前列腺癌中的受关注程度虽然不及 FOXA1, 但在 NEPC 中却是重要的调控分子。研究发现, 前列腺 SCNC 病理标本 FOXA2 的阳性表达率为 100%^[22], 在表征 NEPC 的转基因动物模型中也可以观察到 FOXA2 表达上调^[14]。在分子机制上, FOXA2 可通过不依赖于 *AR* 与雄激素的方式激活雄激素相关基因^[23], 与低氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α) 共同作用可以促进一系列决定 NED 表型的关键基因表达^[24]。这些研究结果提示 FOXA2 对于 NED 具有促进作用。

为了进一步确认 FOXA2 在前列腺癌 NED 发展过程中的重要性, 有学者利用可以自发形成 NEPC 的 TRAMP 小鼠构建了 *FOXA2* 缺失的 TRAMP 小鼠模型, 然而在该模型中依旧有 NEPC 的发生, 据此研究者认为在 *FOXA2* 缺失的情况下可能还有其他重要分子参与控制 NED 的发生^[25]。

2.2 转录后调控 可变剪接是进展期前列腺癌的重要生物学现象和转录后调控方式, 与肿瘤侵袭、耐药等不良特性有着明确的关系, 其中最著名的当属 *AR* 的可变剪接 (*AR variants*, *AR-Vs*)^[26-27]。随着相关研究的逐步深入, 越来越多的转录后调控被证实与晚期前列腺癌相关。

在前列腺癌领域, Lapuk 等^[28]首先发现, 在发生 NED 的前列腺癌中 RE1 沉默转录因子 (RE1 silencing transcription factor, REST) 水平明显下调, 前列腺癌细胞系 LNCaP 细胞敲除 *REST* 基因后多种 NED 标志物表达水平升高。同样, 在

白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6) 诱导的前列腺癌细胞发生 NED 过程中 REST 也受到了抑制, 过表达 REST 可以阻断 IL-6 诱导的前列腺癌细胞发生 NED^[29]。缺氧环境也可以通过微 RNA (microRNA, miRNA) 下调 REST 水平, 导致前列腺癌细胞系发生 NED^[30]。

在前列腺癌中, REST 作用的发挥离不开另外一个重要分子: SRRM4。SRRM4 是一种神经特异性 RNA 剪接因子, *SRRM4* 的缺失会影响神经突生长、前脑皮质分化等重要过程^[31]。对于 CRPC 转移灶临床样本的研究表明, SRRM4 表达与前列腺癌转移灶中的 NE 表型密切相关, SRRM4 可以通过改变 *REST* 的 mRNA 序列抑制其功能, 促进前列腺癌发生 NED^[32]。最新研究表明, 在 LNCaP 细胞中导入 SRRM4 可以诱导表达 NE 标志物并改变细胞形态, 由 SRRM4 驱动的 NEPC 模型中既有 AR/PSA 阳性的部分也有 AR/PSA 阴性的部分, 而 SRRM4 仅在 AR/PSA 阴性的部分中表达^[10]。提示 SRRM4 是 CRPC 向 NEPC 转化过程中的重要分子。

3 肿瘤微环境

除了肿瘤细胞自身改变外, 肿瘤周围的组织、免疫细胞、血管和细胞外基质等形成的肿瘤微环境对前列腺癌生物学行为也有重要作用, 例如肿瘤相关巨噬细胞、骨髓来源的抑制性细胞等可通过分泌细胞因子、外泌体等方式促进前列腺癌的进展^[33]。

IL-6 是肿瘤微环境中一种重要的多效性细胞因子, 其可以介导免疫反应, 调控正常细胞及肿瘤细胞的生长、分化、存活等重要生理过程。早在 1990 年就有学者证实, 前列腺癌细胞系存在 IL-6 受体并分泌 IL-6, 提示 IL-6 及其受体可能在人类前列腺癌中发挥重要作用^[34]。Wang 等^[35]利用 IL-6 刺激诱导 LNCaP 细胞, 使其永久分化为 NE 表型细胞, 这是证明 IL-6 与 NEPC 相关性的最经典的实验之一。本课题组前期研究也发现, 抗雄激素药物恩杂鲁胺可以导致前列腺癌发生 NED 并促进肿瘤相关巨噬细胞的聚集与活化, 而这些巨噬细胞分泌的 IL-6 又可以促进前列腺癌 NED 的进一步加重^[36]。虽然越来越多的研究关注到了 IL-6 这一强大的细胞因子, 但是其与前列腺癌 NED 的具体关系至今

尚不完全清楚,靶向 IL-6 信号通路的药物在临床试验中的效果也表现一般,说明 IL-6 与前列腺癌特别是 NEPC 的关系还有待进一步研究^[37]。

4 小 结

前列腺癌 NED 及 NEPC 的出现与进展涉及了复杂的调控网络,需要肿瘤内部分子改变与外部环境共同作用。除了上述提到的关键靶点外,还有很多研究由于篇幅有限未被囊括。从我们的总结中不难看出,主流文献报道均支持 NEPC 是由经典前列腺癌在各种肿瘤外界压力下分化而来的假说^[4-10],这也提示前列腺癌 NED 的起点可能远比我们想象的要早,在前列腺癌尚处于低度恶性的时期,一群具有 NED 潜能的前列腺癌细胞就已经存在,而这些具有 NED 潜能的细胞亚群很有可能是造成进展期前列腺癌不良结局的根源。相比于已经发展成为 NEPC 的前列腺癌,后续研究应更加关注在前列腺癌出现明显的 NED 特征之前进行干预,以期改善前列腺癌患者的预后。

[参 考 文 献]

- [1] US Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: US preventive services task force recommendation statement[J]. *JAMA*, 2018, 319: 1901-1913.
- [2] ZHANG Y, ZHENG D, ZHOU T, SONG H, HULSURKAR M, SU N, et al. Androgen deprivation promotes neuroendocrine differentiation and angiogenesis through CREB-EZH2-TSP1 pathway in prostate cancers[J/OL]. *Nat Commun*, 2018, 9: 4080. doi: 10.1038/s41467-018-06177-2.
- [3] ATHER M H, ABBAS F. Prognostic significance of neuroendocrine differentiation in prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 2000, 38: 535-542.
- [4] BELTRAN H, PRANDI D, MOSQUERA J M, BENELLI M, PUCA L, CYRTA J, et al. Divergent clonal evolution of castration-resistant neuroendocrine prostate cancer[J]. *Nat Med*, 2016, 22: 298-305.
- [5] ROBINSON D, VAN ALLEN E M, WU Y M, SCHULTZ N, LONIGRO R J, MOSQUERA J M, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer[J]. *Cell*, 2015, 161: 1215-1228.
- [6] TAN H L, SOOD A, RAHIMI H A, WANG W, GUPTA N, HICKS J, et al. *Rb* loss is characteristic of prostatic small cell neuroendocrine carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20: 890-903.
- [7] HAM W S, CHO N H, KIM W T, JU H J, LEE J S, CHOI Y D. Pathological effects of prostate cancer correlate with neuroendocrine differentiation and PTEN expression after bicalutamide monotherapy[J]. *J Urol*, 2009, 182: 1378-1384.
- [8] BERMAN-BOOTY L D, KNUDSEN K E. Models of neuroendocrine prostate cancer[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2015, 22: R33-R49.
- [9] ZOU M, TOIVANEN R, MITROFANOVA A, FLOCH N, HAYATI S, SUN Y, et al. Transdifferentiation as a mechanism of treatment resistance in a mouse model of castration-resistant prostate cancer[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7: 736-749.
- [10] LI Y, DONMEZ N, SAHINALP C, XIE N, WANG Y, XUE H, et al. SRRM4 drives neuroendocrine transdifferentiation of prostate adenocarcinoma under androgen receptor pathway inhibition[J]. *Eur Urol*, 2017, 71: 68-78.
- [11] SCHWAB M, VARMUS H E, BISHOP J M, GRZESCHIK K H, NAYLOR S L, SAKAGUCHI A Y, et al. Chromosome localization in normal human cells and neuroblastomas of a gene related to *C-myc*[J]. *Nature*, 1984, 308: 288-291.
- [12] RICKMAN D S, SCHULTE J H, EILERS M. The expanding world of N-MYC-driven tumors[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8: 150-163.
- [13] BELTRAN H, RICKMAN D S, PARK K, CHAE S S, SBONER A, MACDONALD T Y, et al. Molecular characterization of neuroendocrine prostate cancer and identification of new drug targets[J]. *Cancer Discov*, 2011, 1: 487-495.
- [14] LEE J K, PHILLIPS J W, SMITH B A, PARK J W, STOYANOVA T, MCCAFFREY E F, et al. N-Myc drives neuroendocrine prostate cancer initiated from human prostate epithelial cells[J]. *Cancer Cell*, 2016, 29: 536-547.
- [15] DARDENNE E, BELTRAN H, BENELLI M, GAYVERT K, BERGER A, PUCA L, et al. N-Myc induces an EZH2-mediated transcriptional program driving neuroendocrine prostate cancer[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30: 563-577.
- [16] GUPTA S, LI J, KEMENY G, BITTING R L, BEAVER J, SOMARELLI J A, et al. Whole genomic copy number alterations in circulating tumor cells from men with abiraterone or enzalutamide-resistant metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23: 1346-1357.
- [17] TOMLINS S A, RHODES D R, PERNER S, DHANASEKARAN S M, MEHRA R, SUN X W, et al. Recurrent fusion of *TMPRSS2* and ETS transcription factor genes in prostate cancer[J]. *Science*, 2005, 310: 644-648.
- [18] CARVER B S, TRAN J, CHEN Z, CARRACEDO-PEREZ A, ALIMONTI A, NARDELLA C, et al. ETS rearrangements and prostate cancer initiation[J/OL]. *Nature*, 2009, 457: E1-E3. doi: 10.1038/nature07738.E1-E3.

- [19] VOLANTE M, TOTA D, GIORCELLI J, BOLLITO E, NAPOLI F, VATRANO S, et al. Androgen deprivation modulates gene expression profile along prostate cancer progression[J]. *Hum Pathol*, 2016, 56: 81-88.
- [20] MOUNIR Z, LIN F, LIN V G, KORN J M, YU Y, VALDEZ R, et al. *TMPRSS2:ERG* blocks neuroendocrine and luminal cell differentiation to maintain prostate cancer proliferation[J]. *Oncogene*, 2015, 34: 3815-3825.
- [21] JUNG S H, SHIN S, KIM M S, BAEK I P, LEE J Y, LEE S H, et al. Genetic progression of high grade prostatic intraepithelial neoplasia to prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 2016, 69: 823-830.
- [22] PARK J W, LEE J K, WITTE O N, HUANG J. FOXA2 is a sensitive and specific marker for small cell neuroendocrine carcinoma of the prostate[J]. *Mod Pathol*, 2017, 30: 1262-1272.
- [23] MIROSEVICH J, GAO N, GUPTA A, SHAPPELL S B, JOVE R, MATUSIK R J. Expression and role of Foxa proteins in prostate cancer[J]. *Prostate*, 2006, 66: 1013-1028.
- [24] QI J, NAKAYAMA K, CARDIFF R D, BOROWSKY A D, KAUL K, WILLIAMS R, et al. Siah2-dependent concerted activity of HIF and FoxA2 regulates formation of neuroendocrine phenotype and neuroendocrine prostate tumors[J]. *Cancer Cell*, 2010, 18: 23-38.
- [25] GUPTA A, YU X, CASE T, PAUL M, SHEN M M, KAESTNER K H, et al. Mash1 expression is induced in neuroendocrine prostate cancer upon the loss of *Foxa2*[J]. *Prostate*, 2013, 73: 582-589.
- [26] KALLIO H M L, HIETA R, LATONEN L, BROFELDT A, ANNALA M, KIVINUMMI K, et al. Constitutively active androgen receptor splice variants AR-V3, AR-V7 and AR-V9 are co-expressed in castration-resistant prostate cancer metastases[J]. *Br J Cancer*, 2018, 119: 347-356.
- [27] MAGANI F, PEACOCK S O, RICE M A, MARTINEZ M J, GREENE A M, MAGANI P S, et al. Targeting *AR* variant-coactivator interactions to exploit prostate cancer vulnerabilities[J]. *Mol Cancer Res*, 2017, 15: 1469-1480.
- [28] LAPUK A V, WU C, WYATT A W, MCPHERSON A, MCCONEGHY B J, BRAHMBHATT S, et al. From sequence to molecular pathology, and a mechanism driving the neuroendocrine phenotype in prostate cancer[J]. *J Pathol*, 2012, 227: 286-297.
- [29] ZHU Y, LIU C, CUI Y, NADIMINTY N, LOU W, GAO A C. Interleukin-6 induces neuroendocrine differentiation (NED) through suppression of RE-1 silencing transcription factor (REST)[J]. *Prostate*, 2014, 74: 1086-1094.
- [30] LIANG H, STUDACH L, HULLINGER R L, XIE J, ANDRISANI O M. Down-regulation of RE-1 silencing transcription factor (REST) in advanced prostate cancer by hypoxia-induced miR-106b~25[J]. *Exp Cell Res*, 2014, 320: 188-199.
- [31] QUESNEL-VALLIÈRES M, IRIMIA M, CORDES S P, BLENCOWE B J. Essential roles for the splicing regulator nSR100/SRRM4 during nervous system development[J]. *Genes Dev*, 2015, 29: 746-759.
- [32] ZHANG X, COLEMAN I M, BROWN L G, TRUE L D, KOLLATH L, LUCAS J M, et al. SRRM4 expression and the loss of REST activity may promote the emergence of the neuroendocrine phenotype in castration-resistant prostate cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21: 4698-4708.
- [33] CALCINOTTO A, SPATARO C, ZAGATO E, DI MITRI D, GIL V, CRESPO M, et al. IL-23 secreted by myeloid cells drives castration-resistant prostate cancer[J]. *Nature*, 2018, 559: 363-369.
- [34] SIEGALL C B, SCHWAB G, NORDAN R P, FITZGERALD D J, PASTAN I. Expression of the interleukin 6 receptor and interleukin 6 in prostate carcinoma cells[J]. *Cancer Res*, 1990, 50: 7786-7788.
- [35] WANG Q, HORIATIS D, PINSKI J. Interleukin-6 inhibits the growth of prostate cancer xenografts in mice by the process of neuroendocrine differentiation[J]. *Int J Cancer*, 2004, 111: 508-513.
- [36] WANG C, PENG G, HUANG H, LIU F, KONG D P, DONG K Q, et al. Blocking the feedback loop between neuroendocrine differentiation and macrophages improves the therapeutic effects of enzalutamide (MDV3100) on prostate cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24: 708-723.
- [37] GE D, GAO A C, ZHANG Q, LIU S, XUE Y, YOU Z. LNCaP prostate cancer cells with autocrine interleukin-6 expression are resistant to IL-6-induced neuroendocrine differentiation due to increased expression of suppressors of cytokine signaling[J]. *Prostate*, 2012, 72: 1306-1316.

[本文编辑] 孙岩