

·综述·

# 磷酸酶及张力蛋白同源基因与前列腺癌的研究进展

顾君, 陈振杰, 何泽喜, 丁明霞\*

(云南省泌尿外科研究所, 昆明医科大学第二附属医院 泌尿外科, 云南 昆明 650101)

**摘要:** 磷酸酶及张力蛋白同源基因 (phosphate and tension homology deleted on chromosome ten, PTEN) 作为抑癌基因, 具有脂质磷酸酶活性和蛋白磷酸酶活性, 通过PI3K/AKT/mTOR等信号通路抑制肿瘤细胞增殖、转化、侵袭、迁移, 并促进细胞凋亡, 从而对肿瘤发生发展起到负调控作用。大量研究证明PTEN缺失与前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 进展和不良预后密切相关, 因此针对恢复PTEN基因表达及调控相关信号通路有望成为PTEN相关肿瘤的潜在治疗策略, PTEN状态可能作为PCa预后判断及分层治疗的生物标志物。本文就抑癌基因PTEN在PCa预后判断及治疗中的最新研究进展进行综述, 以探讨靶向PTEN的治疗潜能。

**关键词:** 抑癌基因; PTEN基因; 前列腺癌; 治疗; 预后判断

**中图分类号:** R737.25

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1674-7410(2021)03-0085-05

前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 作为世界上最常见的男性恶性肿瘤之一, 发病率和死亡率始终居高不下。据最新统计, 2020年全球新发PCa约141万余例, 发生PCa相关死亡约37万余例<sup>[1]</sup>。发达国家发病率高于发展中国家, 但我国PCa发病率近年来呈显著增长的趋势, 目前已位居我国男性恶性肿瘤的第6位<sup>[2]</sup>, 而且PCa易发生转移和进展, 对人们的健康和生活产生了极大的威胁, 因此, 探寻针对PCa的治疗靶点和预测标志物迫在眉睫。

人第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因 (phosphate and tension homology deleted on chromosome ten, PTEN) 是一个重要的抑癌基因, 其表达水平的降低或缺失在诸多恶性肿瘤发生发展中起重要作用。多项研究证实PTEN通过调控PI3K/AKT/mTOR、MAPK、PAK/p130cas等信号通路, 不仅可以抑制PCa细胞的增殖、侵袭、转移以及细胞周期进展, 还能抑制肿瘤血管生成、诱导细胞凋亡, 从而起到抑癌作用。目前许多研究发现PTEN在预测PCa预后方面也具有重要的指导意义, 有望作为判断PCa预后的新型生物学指标。随着对PTEN在PCa中的作用及其机制研究的不断深入, PTEN在PCa治疗中的价值也备受关注。因此, 本文就PTEN在PCa治疗和预后判断等方面的

临床作用及研究进展进行综述。

## 1 PTEN概述

抑癌基因PTEN位于染色体10q23.3, 转录产物为515 kb mRNA, 其编码的蛋白质具有高度保守性, 同时与Tensin、Auxilin、酪氨酸磷酸酯酶具有同源性, 因此具有多种生物学作用。PTEN蛋白作为一种多功能蛋白, 关键结构域包括N端的磷酸酶结构域, C2结构域, C尾结构域。其中N端的磷酸酶结构域是其发挥生物活性的关键, 具有脂质磷酸酶和蛋白磷酸酶双重活性, 不仅可以负调节PI3K/AKT信号通路, 促进酪氨酸、丝氨酸/苏氨酸残基去磷酸化, 而且可以降低多个信号通路的磷酸化水平, 抑制细胞的生长、转化、黏附及迁移, 从而发挥抑制肿瘤生长、侵袭和转移的作用。

PTEN基因表达在各种肿瘤中常表现为各种形式的功能缺失, 包括PTEN基因突变和丢失、启动子或组蛋白甲基化、PTEN核定位能力丧失、翻译后异常修饰等<sup>[3]</sup>。而PTEN基因功能丧失也被认为是前列腺肿瘤形成和进展过程中的重要驱动因素, 会诱导多种基因和信号途径的改变, 其中PI3K/AKT信号通路在PCa细胞增殖和凋亡中起关键作用, 参与PCa的发展过程。MAPK信号通路参与了细胞生长、增殖、运动和血管生成的调控, FAK通路与细胞的侵袭和转移关系密切。此外, PTEN作为负性调控因子, 还与其他众多相关的信号通路及其效应因子相互作用, 如PTEN基因通过诱导细胞周期依

**基金项目:** 国家自然科学基金 (81972395); 云南省高校创新团队建设项目 (云教[2019]58号); 云南省应用基础研究-昆医联合专项[2019FE001 (-226)]

**通信作者:** 丁明霞, E-mail: dmx7166@126.com

赖性激酶调控细胞周期,还与p53之间存在多水平的相互作用等。PTEN基因的表达调控网络极其复杂,而其转录后的调控结果往往决定着PTEN蛋白表达水平的高低<sup>[4]</sup>,因此靶向PTEN基因表达及调控相关信号传导通路是治疗PCa的一个潜在策略。

## 2 PTEN对PCa的预测作用

PCa具有明显的临床异质性,不同患者的预后差别通常很大。目前PCa预后的常用评估方法包括肿瘤TMN分期、Gleason评分和前列腺癌特异性抗原(prostate cancer specific antigen, PSA)水平等。但PSA检测的准确度受许多因素的影响,特异度及敏感度均偏低,而且这些评估方法不能对PCa进行有效的风险分层,因此需要寻找能更加准确判断PCa预后的指标,以更好地指导临床工作。

PTEN缺失作为驱动肿瘤形成和进展的重要因素<sup>[5]</sup>,也是PCa临床异质性来源之一。据报道,在原发性PCa患者中PTEN缺失约占20%<sup>[6]</sup>,而在侵袭性较高的去势抵抗性PCa(castration resistant prostate cancer, CRPC)及转移性PCa中PTEN缺失的占比更高<sup>[7]</sup>。众多研究发现,PTEN缺失与前列腺癌不良预后密切相关。LOTAN等<sup>[8]</sup>采用免疫组化法测定了376例前列腺肿瘤标本中PTEN蛋白表达情况,结果显示PTEN蛋白缺失与病理分期晚( $P=0.003$ )和Gleason分级高( $P<0.0001$ )密切相关,这说明PTEN可能是一种潜在的预后指标,有望成为PCa诊断和治疗的靶点。此外,PTEN与PSA生化复发更快密切相关<sup>[9]</sup>,JAMASPIHVILI等<sup>[10]</sup>通过对行PCa根治术患者进行回顾性研究,发现PTEN缺失程度高的患者无生化复发生存时间为5.4年,相比PTEN缺失程度低的患者,中位无生化复发生存时间为10.2年[风险比( $HR$ )=2.48]。HAMID等<sup>[11]</sup>研究发现PTEN表达较高PCa患者的总生存率和发生转移比率分别为76%和33%,而PTEN表达较低患者分别为50%( $HR=1.92$ )和54%( $HR=2.66$ ),PTEN低表达是原发性PCa治疗后发生复发转移和死亡的独立预后生物标志物,这表明PTEN表达水平有助于更好地预测PCa不良预后的风险。此外,YE等<sup>[12]</sup>在分析了84例PCa组织中PTEN表达水平后发现T1-T2期PCa患者的PTEN表达水平高于T3-T4期患者( $P<0.01$ ),并且联合Claudin-3检测可以提高PCa诊断的特异性,对PCa具有重要的诊断和预测价值。以上说明了PTEN缺失与PCa预后密切相关,在一定程度上解释了PCa的临床异质性,而

PTEN有望成为未来PCa的潜在治疗靶标,改善PCa患者的预后情况。

研究报道基于PTEN拷贝数检测结果能够很好地预测PCa患者预后情况。LIU等<sup>[13]</sup>早期研究发现PTEN、MYC、BRCA2、CDKN1BDNA基因拷贝数变化情况与前列腺肿瘤疾病进展显著相关,其中有64.3%疾病进展患者和22.5%非疾病进展患者中至少存在1个基因拷贝数变化[优势比( $OR$ )=6.21],并且对于低危疾病患者(诊断时PSA<10 ng/ml,分级组 $\leq 2$ )的预后判断准确性更强。这提示基于PTEN及相关肿瘤基因拷贝数检测可能是一种新的预后判断策略,为PCa患者选择更佳的治疗方案。LIU等<sup>[14]</sup>进一步研究发现PTEN拷贝数缺失和MYC拷贝数增加会增加PCa致死性风险,并且两者能协同促进PCa发生。该研究有助于进一步理解PTEN和MYC在PCa中的作用机制,同时表明基于全基因组拷贝数检测有望更好地预测临床结果,为患者提供个性化的治疗方案。LAPOINTE等<sup>[15]</sup>通过比较基因组杂交方法对基因组DNA拷贝数进行分析,并将PCa患者分层,结果发现在伴有淋巴结转移的PCa中PTEN拷贝数缺失的频率更高( $P=0.002$ ),提示PTEN状态在PCa手术方式的选择上具有潜在的临床意义,能优化PCa的诊疗方案。目前还有研究提出可以通过定性<sup>[16]</sup>或定量<sup>[10]</sup>的方法对PCa根治术后患者进行危险分层,作为指导术后管理的工具。由此说明PTEN可能成为PCa诊断、恶性程度评判的新型生物学指标,在PCa管理中具有重要的临床意义。

## 3 PTEN在PCa治疗中的进展

### 3.1 PTEN缺失与化疗耐药

目前临床上对于晚期PCa和CRPC首选治疗方案仍然是化疗,包括紫杉醇、多西他赛、卡巴他赛等。许多证据表明化疗能有效改善CRPC患者的总生存期,但临床治疗中的耐药性问题十分棘手,因此是否可以针对PTEN治疗以降低化疗耐药性和增强化疗敏感性是目前研究的重点。

研究发现PTEN缺失的PCa细胞对于紫杉醇治疗的敏感性更低,而耐药性更高,这与maspin的表达密切相关<sup>[17]</sup>。SEKINO等<sup>[18]</sup>研究发现TUBB3癌基因与PTEN基因之间存在着明显的负相关,而TUBB3的过表达与PCa化疗中多西他赛和卡巴他赛的耐药相关。LY294002作为一种PI3K抑制剂,能有效抑制PTEN缺失PCa细胞中的TUBB3表达,因此LY294002/多西他赛和LY294002/卡巴他赛有望成

为PTEN缺失PCa的潜在治疗策略。此外一些化合物也能够有效增加PCa化疗的敏感性,如柚皮苷可协同增强紫杉醇对PCa细胞的毒性作用,并增加抑癌基因PTEN的表达<sup>[19]</sup>;天然产物辣椒素联合DTX可抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路和AMPK信号通路激活,协同杀死PCa细胞<sup>[20]</sup>。因此化疗虽然是一种传统的全身性治疗手段,但其在PCa治疗中仍不可或缺,而研究化疗药物的耐药性和敏感性产生的具体机制具有重要临床意义。

### 3.2 靶向及联合治疗

**3.2.1 PTEN缺失与PI3K/AKT/mTOR抑制剂** 前列腺肿瘤中经常出现PI3K/AKT/mTOR信号通路异常表达与激活,该通路与PCa发生、发展、转移以及治疗耐药密切相关,因此靶向该信号通路对于PTEN缺失PCa的治疗具有非常大的潜力,但鉴于PTEN调控网络的复杂性,单一靶向治疗可能并不能达到预期效果,这需要临床医生探索更有效的联合治疗方案。

研究发现AZD8186作为一种PI3K抑制剂,能有效抑制PTEN缺失的PCa细胞的生长,与多西他赛联用能进一步增加肿瘤抑制效果<sup>[21]</sup>。此外AZD8186结合去势治疗还能提高靶向药物的疗效,甚至产生肿瘤消退的效果。LYNCH等<sup>[22]</sup>还发现在PTEN缺失的PCa中联用AZD8186和mTOR抑制剂(vistusertib)有明显的抗肿瘤细胞增殖作用,能有效控制肿瘤生长。此外在PTEN缺失的肿瘤中,AZD8186与紫杉醇或抗PD-1联用也可以协同增强抗肿瘤活性<sup>[23]</sup>,但其在PCa中的疗效尚未证实,有待进一步研究。

AZD5363 (capivasertib)、GDC-0068 (ipatasertib) 作为选择性pan-AKT抑制剂, I/II期临床研究发现AZD5363联合恩杂鲁胺对携带PI3K/AKT/mTOR信号通路相关基因突变的转移性去势抵抗性PCa (metastatic castrate-resistant prostate cancer, mCRPC) 具有良好的抗肿瘤活性<sup>[24]</sup>,但该临床研究样本量较小,需要大样本研究以确定该方案的临床治疗价值。Ipatasertib对于携带有AKT1突变的mCRPC同样具有良好的抗肿瘤作用,能有效降低PSA<sup>[25]</sup>。另一项Ipatasertib联合阿比特龙的I b/II期临床研究结果发现该联合疗法可以有效改善PCa患者无进展生存期和总生存期,并且PTEN缺失的mCRPC患者相较于PTEN正常的mCRPC患者获益更多<sup>[26]</sup>。

依维莫司作为一种mTOR抑制剂,以往的观点认为需要在CRPC患者化疗前使用,但目前认为对于PTEN突变的CRPC患者也能应用依维莫司作为强化治疗。KMAK等<sup>[27]</sup>报道了1例携带PTEN突变的CRPC患者在经过其他治疗均失败后采用了依维莫司治疗,治疗期间患者表现为疾病稳定,未出现疾病进展。此外关于PI3K/mTOR抑制剂与雄激素受体抑制剂的联合治疗方案也被证实具有一定疗效,但药物毒性是最主要的问题<sup>[28]</sup>。目前,大部分靶向治疗药物的治疗效果还不能完全满足临床需求,靶向药物作为单药或者联合用药的疗效和安全性有待进一步的临床验证。

**3.2.2 PTEN缺失与BRAF抑制剂** MAPK信号通路是细胞内重要信号通路之一,主要由RAS/RAF/MEK/ERK等蛋白激酶组成,通过依次催化下级蛋白激酶磷酸化而激活整个信号通路。其中BRAF是RAF激酶家族的一员,是下游MAPK信号通路中的最强激活剂。

BRAF抑制剂可以分为两类,一类是多靶点激酶抑制剂,对BRAF等多种激酶均有抑制作用,例如索拉非尼 (sorafenib)、瑞戈非尼 (regorafenib)、培唑帕尼 (pazopanib)、ASN-003和CEP-32496等。索拉非尼可以通过抑制PI3K/AKT/mTOR信号的激活,抑制肿瘤细胞增殖、血管生成和促进细胞凋亡<sup>[29]</sup>。值得注意的是,索拉非尼和依维莫司的联合治疗有效克服了单药治疗CRPC的耐受性问题,且能增强抗肿瘤效果,这为多靶点激酶抑制剂联合mTOR抑制剂治疗晚期PCa提供了基础。另一类BRAFF600E抑制剂包括维罗非尼 (vemurafenib)、达拉非尼 (dabrafenib)、PLX-8394和Encorafenib等,目前主要用于黑色素瘤的治疗。但WOZNIAK等<sup>[30]</sup>研究发现维罗非尼可以与蛋白酪氨酸激酶6 (protein tyrosine kinase 6, PTK6) 的活性位点相结合,阻断PTK6活化及下游FAK、EGFR、ERK1/2信号通路的传导,从而起到抑制PCa生长、迁移和侵袭的作用,这表明靶向BRAF或MAPK/ERK信号通路对于治疗PTEN缺失PCa具有一定的可行性,但是其单药或联合治疗的临床疗效仍需进一步研究。

**3.2.3 PTEN缺失与组蛋白甲基化转移酶 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2) 抑制剂** 研究发现EZH2抑制剂能有效治疗多种类型的血液系统恶性肿瘤和晚期实体肿瘤。近年研究表明,在前列腺肿

瘤细胞中, EZH2过表达会下调抑癌基因FOXO1的表达, 进而促进细胞增殖和侵袭能力, 但最新研究发现单用EZH2抑制剂只能抑制PTEN正常的PCa细胞增殖, 而PTEN缺失肿瘤细胞对EZH2抑制剂具有抗性<sup>[31]</sup>。但EZH2抑制剂与多西他赛联合使用有效克服了PTEN缺失PCa细胞对EZH2抑制剂抗性, 这主要与多西他赛诱导的FOXO1的核定位和活化介导有关, 因此EZH2抑制剂靶向FOXO1可作为PTEN正常的PCa单药治疗, 或与紫杉烷类药物联合治疗PTEN突变或缺失的癌症, 但其仍需要进一步的临床试验以确定其疗效。

目前多项关于EZH2抑制剂治疗PCa的I/II期临床试验也正在研究当中, 包括CPI-1205/CPI0209在PCa(NCT03480646)及晚期实体肿瘤(NCT-04104776)、PF-06821497在PCa以及SHR2554在mCRPC(CTR20181923)。此外EZH2抑制剂联合雄激素受体抑制剂或免疫检查点抑制剂等方案在PCa、小细胞肺癌、尿路癌、膀胱癌等实体瘤均有潜在的临床作用, 其在PCa中的临床价值有待进一步挖掘。

**3.3 PTEN缺失与PCa免疫治疗** 免疫治疗是肿瘤治疗中一个划时代的里程碑, 目前临床上已证明免疫增强疫苗sipuleucel-T和PD-1检查点抑制剂派姆单抗这两种免疫疗法对于部分的转移性PCa患者具有治疗效果<sup>[32-33]</sup>, 但更重要的是如何筛选受益群体。大量研究证实各种肿瘤的免疫抑制状态与PTEN缺失的关系十分密切<sup>[34]</sup>。THIAGO等<sup>[35]</sup>通过对94例前列腺根治性切除术标本进行分析, 发现PTEN缺失与PCa的免疫抑制肿瘤微环境显著相关, 因此确定PTEN状态有助于筛选免疫治疗试验的患者, 更好地指导临床工作。

而针对PTEN缺失PCa患者的免疫状态进行治疗也是目前的研究热点, VIDOTTO等<sup>[36]</sup>研究发现卡博替尼对于PTEN/p53缺陷的低分化PCa具有良好的抑癌作用, 其可以增强中性粒细胞趋化因子的释放, 从而触发中性粒细胞介导的免疫反应, 达到清除肿瘤的效果。另一项长达24年的前瞻性队列研究发现长期服用他汀类药物可以降低晚期PTEN缺失PCa的致死性风险, 这主要与前列腺组织中免疫激活和炎症信号相关<sup>[37]</sup>。此外, 研究发现BRF1<sup>[38]</sup>、色素域解旋酶DNA结合蛋白1<sup>[39]</sup>等均与PTEN缺失PCa肿瘤免疫相关, 这说明针对PTEN缺失PCa患者采取免疫治疗的可行性, 为该类患者提供了新的

治疗思路与机会。

#### 4 总结与展望

综上, PTEN作为一个重要的抑癌基因, 在抑制肿瘤发生、发展过程中发挥着重要而又复杂的作用, 但临床上相当一部分PCa患者表现出PTEN表达水平降低或拷贝数缺失, 这部分患者预后往往也更差, 这为PCa预后评估带来了新的思路和依据。随着目前针对PTEN靶点的药物在PCa治疗的临床前及临床试验中取得了理想的效果, PTEN逐渐成为PCa治疗的新靶点。

但目前对于PTEN缺失PCa发生、发展过程中的具体分子调控机制尚未明确, 需进一步研究阐明其信号调控机制, 以便提供更加明确的理论基础。鉴于PTEN调控网络的复杂性, 靶向单一途径可能导致替代途径的上调, 目前许多靶向治疗药物以及联合治疗方案都尚处于基础研究或临床试验阶段, 仍需进一步临床随机试验以确认其临床获益。此外, 基于PTEN拷贝数检测能有效评估PCa患者的预后情况, 这也为PCa预后评估和分层治疗开辟了新途径。随着今后不断的探索, PTEN将可能作为PCa进展的预测指标和新的治疗靶点, 为PCa患者带来福音。

#### 参考文献:

- [1] 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.
- [2] 王宁, 刘硕, 杨雷, 等. 2018全球癌症统计报告解读[J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2019, 5(1):87-97.
- [3] EBNER M, LUCIC I, LEONARD TA, et al. PI(3,4,5)P3 Engagement Restricts Akt Activity to Cellular Membranes [J]. *Mol Cell*, 2017, 65(3):416-431.
- [4] LEE YR, CHEN M, PANDOLFI PP. The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor: new modes and prospects [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(9):547-562.
- [5] LIU W, LAITINEN S, KHAN S, et al. Copy number analysis indicates monoclonal origin of lethal metastatic prostate cancer [J]. *Nat Med*, 2009, 15(5):559-565.
- [6] JAMASPISHVILI T, BERMAN DM, ROSS AE, et al. Clinical implications of PTEN loss in prostate cancer [J]. *Nat Rev Urol*, 2018, 15(4):222-234.
- [7] LOTAN TL, HEUMANN A, RICO SD, et al. PTEN loss detection in prostate cancer: comparison of PTEN immunohistochemistry and PTEN FISH in a large retrospec-

- tive prostatectomy cohort [J]. *Oncotarget*, 2017,8(39):65566–65576.
- [8] LOTAN TL, GUREL B, SUTCLIFFE S, et al. PTEN protein loss by immunostaining: analytic validation and prognostic indicator for a high risk surgical cohort of prostate cancer patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2011,17(20):6563–6573.
- [9] BRAMHECHA YM, ROUZBEH S, GUERARD KP, et al. The combination of PTEN deletion and 16p13.3 gain in prostate cancer provides additional prognostic information in patients treated with radical prostatectomy [J]. *Mod Pathol*, 2019,32(1):128–138.
- [10] JAMASPIHVILI T, PATEL PG, NIU Y, et al. Risk Stratification of Prostate Cancer Through Quantitative Assessment of PTEN Loss (qPTEN) [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2020,112(11):1098–1104.
- [11] HAMID AA, GRAY KP, HUANG Y, et al. Loss of PTEN Expression Detected by Fluorescence Immunohistochemistry Predicts Lethal Prostate Cancer in Men Treated with Prostatectomy [J]. *Eur Urol Oncol*, 2019,2(5):475–482.
- [12] YE X, ZHAO L, KANG J. Expression and significance of PTEN and Claudin-3 in prostate cancer [J]. *Oncol Lett*, 2019,17(6):5628–5634.
- [13] LIU W, HOU J, PETKEWICZ J, et al. Feasibility and performance of a novel probe panel to detect somatic DNA copy number alterations in clinical specimens for predicting prostate cancer progression [J]. *Prostate*, 2020,80(14):1253–1262.
- [14] LIU W, XIE CC, THOMAS CY, et al. Genetic markers associated with early cancer-specific mortality following prostatectomy [J]. *Cancer*, 2013,119(13):2405–2412.
- [15] LAPOINTE J, LI C, GIACOMINI CP, et al. Genomic profiling reveals alternative genetic pathways of prostate tumorigenesis [J]. *Cancer Res*, 2007,67(18):8504–8510.
- [16] HANEY NM, FAISAL FA, LU J, et al. PTEN Loss with ERG Negative Status is Associated with Lethal Disease after Radical Prostatectomy [J]. *J Urol*, 2020,203(2):344–350.
- [17] GAN Y, CHEN Q, LEI Y. Regulation of paclitaxel sensitivity in prostate cancer cells by PTEN/maspin signaling [J]. *Oncol Lett*, 2017,14(4):4977–4982.
- [18] SEKINO Y, HAN X, KAWAGUCHI T, et al. TUBB3 Reverses Resistance to Docetaxel and Cabazitaxel in Prostate Cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2019,20(16):3936.
- [19] ERDOGAN S, DOGANLAR O, DOGANLAR ZB, et al. Naringin sensitizes human prostate cancer cells to paclitaxel therapy [J]. *Prostate Int*, 2018,6(4):126–135.
- [20] SANCHEZ BG, BORT A, MATEOS-GOMEZ PA, et al. Combination of the natural product capsaicin and docetaxel synergistically kills human prostate cancer cells through the metabolic regulator AMP-activated kinase [J]. *Cancer Cell Int*, 2019,19(1):1–14.
- [21] HANCOX U, COSULICH S, HANSON L, et al. Inhibition of PI3K $\beta$  signaling with AZD8186 inhibits growth of PTEN-deficient breast and prostate tumors alone and in combination with docetaxel [J]. *Mol Cancer Ther*, 2015,14(1):48–58.
- [22] LYNCH JT, POLANSKA UM, HANCOX U, et al. Combined Inhibition of PI3K $\beta$  and mTOR Inhibits Growth of PTEN-null Tumors [J]. *Mol Cancer Ther*, 2018,17(11):2309–2319.
- [23] OWUSU-BRACKETT N, ZHAO M, AKCAKANAT A, et al. Targeting PI3K $\beta$  alone and in combination with chemotherapy or immunotherapy in tumors with PTEN loss [J]. *Oncotarget*, 2020,11(11):969–981.
- [24] KOLINSKY MP, RESCIGNO P, BIANCHINI D, et al. A phase I dose-escalation study of enzalutamide in combination with the AKT inhibitor AZD5363 (capiwasertib) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. *Ann Oncol*, 2020,31(5):619–625.
- [25] HERBERTS C, MURTHA AJ, FU S, et al. Activating AKT1 and PIK3CA Mutations in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [J]. *Eur Urol*, 2020,78(6):834–844.
- [26] BONO JS, DE GIORGI U, RODRIGUES DN, et al. Randomized Phase II Study Evaluating Akt Blockade with Ipatasertib, in Combination with Abiraterone, in Patients with Metastatic Prostate Cancer with and without PTEN Loss [J]. *Clin Cancer Res*, 2019,25(3):928–936.
- [27] KMAK JA, AGARWAL N, HE Y, et al. Exceptional Response to Everolimus in a Patient with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Harboring a PTEN Inactivating Mutation [J]. *Case Rep Oncol*, 2020,13(1):456–461.
- [28] LUSZCZAK S, KUMAR C, SATHYADEVAN VK, et al. PIM kinase inhibition: co-targeted therapeutic approaches in prostate cancer [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020,5(1):1–10.
- [29] YAMAMOTO Y, DE VELASCO MA, KURA Y, et al. Evaluation of in vivo responses of sorafenib therapy in a preclinical mouse model of PTEN-deficient prostate cancer [J]. *J Transl Med*, 2015,13(1):1–12.
- [30] WOZNIAK DJ, HITCHINSON B, GILIC MB, et al. Vemurafenib Inhibits Active PTK6 in PTEN-null Prostate Tumor Cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2019,18(5):937–946.
- [31] MA L, YAN Y, BAI Y, et al. Overcoming EZH2 Inhibitor Resistance by Taxane in PTEN-Mutated Cancer [J]. *Theranostics*, 2019,9(17):5020–5034.
- [32] ANTONARAKIS ES, PIULATS JM, GROSS-GOUPIL M, et al. Pembrolizumab for Treatment-Refractory Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Multicohort,

- renal tubular cells and adipocytes by in vitro co-culture paracrine systems simulating metabolic syndrome[J]. *Urolithiasis*, 2014,42(1):17-28.
- [26] SÁENZ-MEDINA J, JORGE E, CORBACHO C, et al. Metabolic syndrome contributes to renal injury mediated by hyperoxaluria in a murine model of nephrolithiasis [J]. *Urolithiasis*, 2018,46(2):179-186.
- [27] AMIN R, ASPLIN J, JUNG D, et al. Reduced active transcellular intestinal oxalate secretion contributes to the pathogenesis of obesity-associated hyperoxaluria [J]. *Kidney Int*, 2018,93(5):1098-1107.
- [28] SASAKI Y, KOHJIMOTO Y, IBA A, et al. Weight loss intervention reduces the risk of kidney stone formation in a rat model of metabolic syndrome [J]. *Int J Urol*, 2015,22(4):404-409.
- [29] VEENA CK, JOSEPHINE A, PREETHA SP, et al. Mitochondrial dysfunction in an animal model of hyperoxaluria: a prophylactic approach with fucoidan [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008,28(579):330-336.
- [30] KHAN A, BYER K, KHAN SR. Exposure of Madin-Darby canine kidney (MDCK) cells to oxalate and calcium oxalate crystals activates nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH)-oxidase [J]. *Urology*, 2014,83(2):510.e1-510.e7.
- [31] ZUO J, KHAN A, GLENTON PA, et al. Effect of NADPH oxidase inhibition on the expression of kidney injury molecule and calcium oxalate crystal deposition in hydroxy-L-proline-induced hyperoxaluria in the male Sprague-Dawley rats [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011,26(6):1785-1796.
- [32] YOSHIOKA I, TSUJIHATA M, AKANAE W, et al. Angiotensin type-1 receptor blocker candesartan inhibits calcium oxalate crystal deposition in ethylene glycol-treated rat kidneys [J]. *Urology*, 2011,77(4):9-14.
- [33] QIN B, WANG Q, LU Y, et al. Losartan Ameliorates calcium oxalate-induced elevation of stone-related proteins in renal tubular cells by Inhibiting NADPH oxidase and oxidative stress [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018:1271864.
- [34] TSUJIHATA M, YOSHIOKA I, TSUJIMURA A, et al. Why does atorvastatin inhibit renal crystal retention? [J]. *Urol Res*, 2011,39(5):379-383.
- [35] JOSHI S, PECK AB, KHAN SR. NADPH oxidase as a therapeutic target for oxalate induced injury in kidneys [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2013,2013(5):462361.
- [36] CHUNG J, GRANJA I, TAYLOR MG, et al. Molecular modifiers reveal a mechanism of pathological crystal growth inhibition [J]. *Nature*, 2016,536(7617):446-450.

(上接第89页)

- Open-Label Phase II KEYNOTE-199 Study [J]. *J Clin Oncol*, 2020,38(5):395-405.
- [33] HOLL EK, MCNAMARA MA, HEALY P, et al. Prolonged PSA stabilization and overall survival following sipuleucel-T monotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer patients [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2019,22(4):588-592.
- [34] CONCIATORI F, BAZZICHETTO C, FALCONE I, et al. PTEN Function at the Interface between Cancer and Tumor Microenvironment: Implications for Response to Immunotherapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(15):5337.
- [35] VIDOTTO T, SAGGIORO FP, JAMASPISHVILI T, et al. PTEN-deficient prostate cancer is associated with an immunosuppressive tumor microenvironment mediated by increased expression of IDO1 and infiltrating FoxP3<sup>+</sup> T regulatory cells[J]. *Prostate*, 2019,79(9):969-979.
- [36] PATNAIK A, SWANSON KD, CSIZMADIA E, et al. Cabozantinib Eradicates Advanced Murine Prostate Cancer by Activating Antitumor Innate Immunity [J]. *Cancer Discov*, 2017,7(7):750-765.
- [37] ALLOTT EH, EBOT EM, STOPSACK KH, et al. Statin Use Is Associated with Lower Risk of PTEN-Null and Lethal Prostate Cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2020,26(5):1086-1093.
- [38] LOVERIDGE CJ, SLATER S, CAMPBELL KJ, et al. BRF1 accelerates prostate tumorigenesis and perturbs immune infiltration [J]. *Oncogene*, 2020,39(8):1797-1806.
- [39] ZHAO D, CAI L, LU X, et al. Chromatin Regulator CHD1 Remodels the Immunosuppressive Tumor Microenvironment in PTEN-Deficient Prostate Cancer [J]. *Cancer Discov*, 2020,10(9):1374-1387.