

师长宏. 前列腺癌异质性转化 PDX 模型研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(2): 242-247.

Shi CH. Research progress in patient-derived tumor xenograft models of heterogeneous transformation of prostate cancer [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2021, 29(2): 242-247.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2021.02.015

# 前列腺癌异质性转化 PDX 模型研究进展

师长宏\*

(空军军医大学实验动物中心, 西安 710032)

**【摘要】** 异质性是前列腺癌的主要临床特征,也是影响其治疗效果的主要因素。建立基于临床肿瘤标本的异种移植转化模型,对于前列腺癌的研究具有重要意义。本文就前列腺癌的临床异质性进行总结,综述模拟临床特征的 PDX 模型研究进展,重点关注急需的异质性转化模型,以期为前列腺癌的临床转化机制研究和靶向药物筛选提供理想的动物模型。

**【关键词】** 异质性转化;前列腺癌;病人来源异种移植模型

**【中图分类号】** Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2021) 02-0242-06

## Research progress in patient-derived tumor xenograft models of heterogeneous transformation of prostate cancer

SHI Changhong\*

(Laboratory Animal Center, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China)

Corresponding author: SHI Changhong. E-mail: changhong@fmmu.edu.cn

**【Abstract】** Heterogeneous transformation is not only the major clinical feature of prostate cancer, but also the main factor affecting therapeutic outcome. It is of great importance for the study of prostate cancer to establish patient-derived tumor xenograft (PDX) transformation models. In this paper, we discuss the clinical heterogeneity of prostate cancer, review research progress in PDX models simulating clinical features, and focus on the urgently needed heterogeneous transformation model. We describe the ideal animal model needed for the study of prostate cancer transformation mechanisms and targeted drug screening.

**【Keywords】** heterogeneous transformation; prostate cancer; patient-derived xenograft model

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

前列腺癌 (PCa) 是全球男性第二大恶性肿瘤,异质性是其主要临床特征<sup>[1]</sup>。虽然雄激素剥夺可有效控制肿瘤生长,但最终会形成去势抵抗性前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC),进一步雄激素受体 (AR) 靶向治疗在延长患者生存期的同时会诱导神经内分泌 (neuroendocrine prostate cancer, NEPC) 和侵袭变异性 (aggressive variant,

AVPC) 前列腺癌,出现特征性骨转移,导致难以治愈<sup>[2]</sup>。驱动 Pca 发生系列转化的分子机制并不是很清楚,主要是缺乏模拟临床特征的异质性转化模型。本文就前列腺癌的临床异质性进行总结,综述基于临床肿瘤病人异种移植 (patient derived xenograft, PDX) 模型的研究进展,重点关注急需的 Pca 异质性转化模型,以期为 Pca 的转化机制研究

[基金项目] 国家自然科学基金 (32070532)。

Funded by National Natural Science Foundation of China (32070532).

[作者简介] 师长宏 (1973—),男,博士,教授,博士生导师,研究方向:肿瘤动物模型的制备与评价。Email: changhong@fmmu.edu.cn

和靶向药物筛选提供理想的动物模型。

## 1 前列腺癌具有独特的异质性, 需要体内模型展示其进展转化特征

前列腺癌发生和发展的重要因素是雄激素传导信号。手术或药物去势是进展性 PCa 患者标准治疗方式, 然而, 大多数 PCa 患者最初对雄激素剥夺治疗有积极反应, 但在去势 2 ~ 3 年后病情复发, 进展为去势抵抗性前列腺癌 (CRPC)<sup>[2]</sup>。此时肿瘤细胞为了生长和存活由对雄激素具有不同程度依赖性的混合细胞组成, 具有较强的异质性<sup>[3]</sup> (图 1)。在 CRPC 中, 疾病进展最常见的是雄激素受体 (androgen receptor, AR) 信号的再激活, 此时, 多西紫杉醇或新一代雄激素受体抑制剂, 如恩杂鲁胺 (ENZ) 和阿比特龙 (ABI) 被用于 CRPC 的治疗, 在显著提高生存率和生活质量的同时, 大多数患者最终会对这些药物也产生耐药性, 诱导出现 NEPC 的转化和 AVPC<sup>[4]</sup>, 导致临床难以治愈。因此, 雄激素剥夺治疗在诱导 Pca 异质性转化中发挥了最重要作用。

NEPC 是 PCa 的一种恶性突变, 保留了早期 PCa 基因组特征并获得新的分子变化, 此时 AR 信号减弱, 具有高进展风险, 包括促使转移的发生。雄激素阻断是导致患者 NEPC 发生的重要原因, 已证实 CRPC 病人治疗后发生的 NEPC 克隆来自 CRPC-腺癌前体, 而不是预先存在的 NEPC 克隆, 可以基于不同的分子改变将 CRPC-NEPC 从 CRPC-腺癌中区分出来<sup>[5]</sup>。Beltran 等<sup>[6]</sup>对患者进行了前列腺切除术, 发现伴有局部淋巴结受累, 最初采用雄激素剥夺 (androgen deprivation therapy, ADT) 治疗, 然后在发生转移和去势抵抗时进行化疗, 数月后, 骨盆软组织活检发现已进展为 NEPC。

AVPC 又称间变性前列腺癌, 在临床上被定义为具有转移特征的 CRPC (mCRPC), 包括内脏转移、骨转移或骨盆中淋巴结转移等<sup>[7]</sup>, 其中骨转移最常见。临床证实具有侵袭性特征的 CRPC 更适合铂治疗, 如果在 CRPC 进展期间能够及早检测到 NEPC 改变, 则可选择这些个体用于 NEPC 治疗 (铂化疗) 而不是 AR 靶向治疗<sup>[6]</sup>。因此, 迫切需要与临床相似的体内模型来充分展示前列腺癌 CRPC、NEPC 和 AVPC 的进展转化特征, 了解其异质性, 开发具有针对性的治疗策略。

## 2 细胞系移植 (CDX) 模型的特征局限, 缺乏异质性

PCa 的研究由于缺乏模拟临床特征的系统性模型一直受到影响。目前常用的细胞系移植 (Cell derived xenograft, CDX) 模型在 ATCC 已报道 1000 个癌细胞系中仅有 7 种 Pca 细胞系<sup>[7-8]</sup>, 但这些细胞系和模型已应用多年, 在前列腺癌发病机制和药物筛选研究方面发挥了重要作用。比如, AR 对于雄激素依赖性 Pca 病情的发展至关重要, 它激活雄激素后, 调节前列腺特异抗原 (prostate specific antigen, PSA) 表达并诱导 PCa 细胞的增殖, 因此, Pca 细胞系应关注完整 AR 的表达和雄激素依赖性。LNCaP 是雄激素依赖的代表性细胞系, 可以进一步形成 AR 非依赖性的亚系 LNCaP C4-2, 该细胞具有突变的雄激素受体, 对雄激素有反应性, 分泌 PSA, 更具临床相关性, 主要用于 PCa 发病机制研究, 但该细胞系在体内致瘤性差, 由于雄激素受体的配体结合域中的点突变导致其对抗雄激素的反应异常, 使其具有局限性<sup>[9]</sup>。“经典”模型是雄激素非依赖性的 PC3 和 DU145 细胞系, 前者源于人 PCa 的骨转移瘤, 后者具有较低的转移潜能, 来源于人

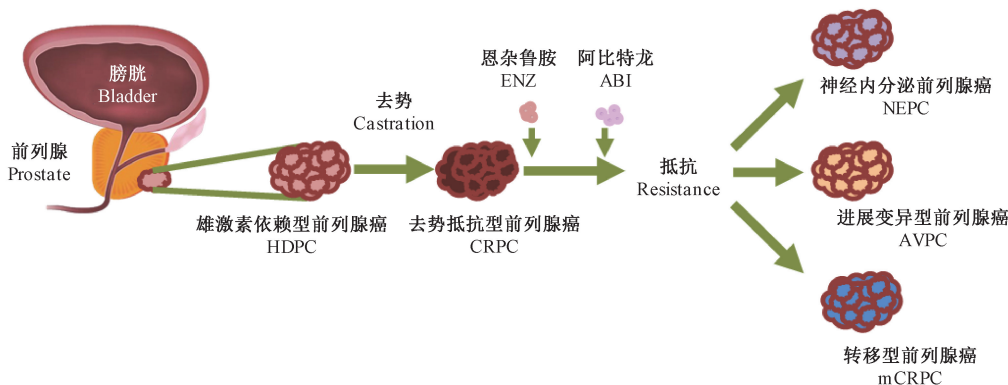


图 1 前列腺癌临床异质性特征

Figure 1 Clinical heterogeneity character of prostate cancer

PCa 的脑转移瘤,这两种细胞裸鼠移植成瘤性较好,主要用于体内筛选实验研究,但二者均缺乏 AR 和 PSA 的表达<sup>[10]</sup>。22Rv1 细胞源于原发性 PCa 骨转移瘤,属于雄激素非依赖性但具有雄激素反应性,表达 AR,但 PSA 低表达,可在裸鼠体内形成肿瘤。NCI-H660 源于前列腺癌淋巴结转移灶,属于雄激素非依赖性,半悬浮生长,形态为上皮神经内分泌样,AR 和 PSA 表达均为阴性。上述细胞系均只体现了前列腺癌某个阶段特征,许多临床表型未在细胞系中出现,代表性有限,作为临床前研究模型不甚理想<sup>[7]</sup>。在临床多见的 CRPC 病人中,治疗的巨大选择压力可导致前列腺癌异质性显著增加,比如 AR 和 PSA 表达水平的变化,雄激素受体的突变,NEPC 表型的出现等。因此,需要大量不同的 CRPC 系列模型来代表不同的抗性机制<sup>[9]</sup>,尤其是动态模型来体现其转化特征。而 CDX 模型仅体现出临床病人某一阶段的静态特征,在模拟前列腺癌多样性和疾病进展过程方面明显不足,因此,发展一种基于同一标本能够诱导反映前列腺癌转化全部过程的模型就成为当前研究的必然趋势。

### 3 PDX 模型具有原发瘤的主要特征,但未能有效体现其临床异质性转化

将 Pca 病人新鲜的肿瘤组织移植到免疫缺陷小鼠建立的原发性 PDX (patient derived xenograft) 模型较好地保持了原发瘤的异质性<sup>[11]</sup>。由于植入免疫缺陷小鼠的 Pca 瘤组织是对雄激素具有不同程度依赖性的混合细胞组成,在未处理的雄性小鼠中,雄激素依赖性细胞有生长优势并最终发展成雄激素敏感的移植模型;雄激素非依赖的肿瘤细胞在去势小鼠体内生长,显示去势抗性,最终表现为激素依赖(hormone naïve primary prostate cancer, HNPC)或 CRPC 特征。该类模型可用于基因组和转录组的分析,评估人 PCa 中异常遗传变化和基因谱,研究模型对雄激素剥夺和多西他赛等药物治疗的反应<sup>[12-13]</sup>。基因组表征显示,在 PCa 患者中检测到的特定基因组异常,例如 PTEN 抑制基因的突变和特定基因的遗传改变在 PDX 移植瘤中很普遍,因此该类模型适合于阐明 Pca 的发生机制<sup>[14]</sup>。目前,前列腺癌 PDX 模型总体成功率较低(10% ~ 30%),首代成瘤时间最长为 12 个月,再次传代需要 4 ~ 16 周<sup>[15]</sup>。大多数前列腺癌 PDX 模型为原发性激素依赖型,缺乏模拟临床特征的 CRPC 转化模型。

### 4 雄激素剥夺可诱导前列腺癌 PDX 模型发生 CRPC 和 NEPC

2016 年 ~ 2017 年 Prostate 连续发文报道了前列腺癌 KuCaP 系列<sup>[16]</sup>和 LuCaP 系列<sup>[17]</sup> PDX 模型,去势后可发生 CRPC 和 NEPC 的转化,提示诱导 PDX 模型发生转化的可行性。KuCaP 系列 PDX 模型来自不同类型的 Pca 临床标本,移植于 SCID 小鼠形成肿瘤模型<sup>[16]</sup>。KuCaP1 来自雄激素抵抗的 PCa 患者肝转移标本,AR 突变为 W742C,移植小鼠去势后肿瘤快速消失,长时间不再复发,AR 和 PSA 阳性,为雄激素依赖性 PDX 模型。KuCaP2 来自于经根治性前列腺切除术后的局部复发肿瘤,雄激素依赖,携带野生型 AR,产生 PSA,去势后肿瘤快速消退,1 ~ 2 月后重新生长,发展为 CRPC。KuCaP3 来自 CRPC 患者,移植小鼠去势后快速消退,多月后重新生长,模拟临床 CRPC 症状,AR 和 PSA 表达阳性,神经内分泌标志物 CGA 阳性,具有人类 NEPC 特征。LuCaP 系列来自转移灶的外科手术标本,包括了 21 种 PCa PDX 模型,初始生长时间从 4 个月到 12 个月<sup>[17]</sup>。一些 PDX 模型肿瘤在去势后消退,还有一些去势后重新生长的肿瘤植入去势小鼠,建立去势抗性模型。该系列模型重现了肿瘤患者组织学特征,包括分化良好的腺癌,低分化腺癌和神经内分泌癌<sup>[18]</sup>。代表了人类 Pca 的主要基因组和表型特征,包括雄激素受体的扩增,PTEN 缺失,TP53 缺失和突变,RB1 缺失,反映了 CRPC 的多样化分子组成。

模拟临床手术去势是诱导前列腺癌 PDX 模型发生 CRPC 的重要手段。Hao 等<sup>[19]</sup>将 10 例雄激素依赖性 PDX 模型进行去势手术,肿瘤体积急剧减小,血清 PSA 水平降低。12 周后,7 例重新生长,血清中 PSA 水平增加,形成与临床 ADT 手术病人相似的 CRPC,同时发现生长因子受体结合蛋白 10 (GRB10)驱动了 CRPC 的发生。KuCaP2 移植瘤小鼠去势后肿瘤快速消退,1 ~ 2 月后重新生长,发展为 CRPC,Array 分析发现前列腺素 E 受体 EP4 亚型表达显著上调,特异性 EP4 拮抗剂可用于 CRPC 治疗<sup>[20]</sup>。提示诱导发生 CRPC 的 PDX 模型可为临床 CRPC 的治疗提供新靶点。

Lin 等<sup>[21]</sup>成功建立了可以由 ADT 诱导的前列腺癌向 NEPC 转化的前列腺癌 PDX 模型 LTL331,原发模型是典型的腺癌,在雄激素刺激下表达 AR 和 PSA,去势后可出现抗性生长并转化为 NEPC 特

征的 LTL331R, 表达一系列神经内分泌标志物, 包括 SYP ( Synaptophysin ), CGA ( ChromograninA ) 和 CD56。当移植到未去势和去势的小鼠, LTL331R 保留其 NEPC 表型和雄激素非依赖性生长, 这表明 NEPC 转化的稳定和不可逆性<sup>[14]</sup>。该研究进一步发现胎盘基因 PEG10 ( growth factor receptor bound protein 10 ) 在转化过程中表达显著升高, NEPC 分化过程中 PEG10 受 AR 和 E2F/RB 信号分子动态调控, 并且 PEG10 促进 NEPC 细胞的增殖和侵袭<sup>[22]</sup>。同样, Jongsma 等<sup>[23]</sup>将雄激素依赖性前列腺癌异种移植物 PC-310, 经过长时间的雄激素剥夺处理后, 也可分化出现 NEPC 表型。

## 5 PDX 转化模型少有临床常见骨转移特征

AVPC 的主要特征是形成转移性前列腺癌, 目前尚无有效的治疗方法, 缺乏对疾病进展机制的了解<sup>[7]</sup>。转移的发生受肿瘤内在因素和移植微环境的共同影响, 在 mCRPC 阶段出现特征性成骨细胞骨转移是造成 PCa 发病和死亡的主要原因。现有的前列腺癌 PDX 模型少有骨转移的发生, 主要是因为 Pca 骨转移的发生不仅受肿瘤内在因素的影响 ( 具有骨转移潜能 ), 而且受促进肿瘤细胞亚群转移的微环境控制<sup>[12]</sup>。MDA-PCa-118a 和 MDA-PCa-118b 均来自 PCa 骨转移标本, 移植于去势的雄性裸鼠皮下可以生长, 组织病理学分析显示移植瘤周围被成骨细胞组成的骨基质包围, 骨与肿瘤交界处存在成骨细胞、钙化基质和破骨细胞<sup>[24]</sup>。注射到 SCID 小鼠的股骨表现出强烈的成骨细胞反应, 诱导新生骨形成, 但没有观察到与临床相似的骨转移发生。将来自 LuCaP 的 PDX 肿瘤细胞直接注射到小鼠胫骨中, 发现只有部分能在骨中增殖, 同样, 该模型也不能自发地从皮下转移到骨<sup>[25]</sup>。目前所有可用的成骨细胞骨转移模型都是雄激素响应, 但是, 是否需要雄激素受体用于 PCa 细胞诱导新骨形成, 以及诱导的新骨如何影响 PCa 细胞在骨的生长和存活, 相应机制尚不完全清楚, 主要是因为很少有模型重现 PCa 与骨的相互作用<sup>[15]</sup>。

## 6 展望

### 6.1 AR 抑制剂可能诱导 PDX 模型发生 NEPC 和 AVPC 的转化

目前针对 NEPC 的治疗效果不佳, 由于缺乏相应的转化模型, 无法深入研究 NEPC 表观遗传特性,

使得 NEPC 临床诊断变得困难<sup>[6]</sup>。如果能够利用 PDX 模型复制 Pca 从腺癌到 NEPC 的演变则可以深入揭示 NEPC 的发生机制, 评估肿瘤对 NEPC 靶向药物的反应, 阐明 Pca 进展和治疗抵抗的机制。KuCaP 和 LuCaP 两种系列 PDX 模型虽然具有前列腺癌主要临床特征, 但未能有效体现 NEPC 复杂的转化过程。由于临床 Pca 病人大部分通过治疗存在雄激素依赖向非依赖的转化, 因此, 理想的前列腺癌 PDX 模型应该是通过控制雄激素, 模仿临床的主要特征, 即 CRPC 和 NEPC 复杂的转换过程<sup>[23]</sup>。AR 信号是前列腺发育过程中上皮细胞分化所必需的因素, 其抑制剂可促发前列腺癌细胞重编程, 通过转分化机制发展为 NEPC。所以, AR 靶向药物用于 CRPC 的治疗, 在提高病人存活期的同时, 大多数患者会产生耐药, 诱导 NEPC 和 AVPC 的发生。新型的 AR 靶向药物阿比特龙 ( 或是恩杂鲁胺 ) 被批准用于临床 CRPC 的治疗, 但大多数患者会诱导 NEPC 和 AVPC 前列腺癌的发生, 产生耐药性<sup>[7]</sup>。因此, AR 靶向抑制剂可诱导前列腺癌 PDX 模型发生 NEPC 和 AVPC 转化。

### 6.2 筛查骨转移潜能标本, 进行原位移植促进前列腺癌骨转移的发生

根据基因型特征筛选具有转移潜能的前列腺癌标本可能促发骨转移。Y 染色体特有的去甲基酶 JARID1D 具有抑制前列腺癌侵袭的作用, 其机制为 JARID1D 可特异性结合侵袭转移相关基因的启动子, 抑制转移的发生, 实验证实转移性 Pca 中 JARID1D 的表达通常是缺失的<sup>[26-27]</sup>。单胺氧化酶 A ( monoamine oxidase A, MAOA ) 是线粒体膜结合酶。已证实 MAOA 是通过激活肿瘤基质中的旁分泌 Shh 信号, 成为临床上 PCa 骨和内脏转移的重要介质<sup>[28]</sup>。MAOA 通过刺激 IL-6 从成骨细胞释放, 利于骨微环境中的肿瘤细胞生长, 并通过成骨细胞产生核因子  $\kappa$  B 受体活化因子配体 RANKL ( receptor activator of nuclear factor- $\kappa$  B ligand ) 和 IL-6 活化破骨细胞, 触发骨骼定植<sup>[29]</sup>。已证实 MAOA 高表达的前列腺癌标本具有强的骨转移潜能。成纤维细胞生长因子 9 ( fibroblast growth factor 9, FGF9 ) 是 FGF 家族的成员之一, 在前列腺癌细胞中表达<sup>[30]</sup>。骨转移标本 MDA PCa 118a 和 118b 植入后 SCID 小鼠股骨后诱导了强烈的成骨反应, 基因表达谱显示 FGF9 是上调最多的基因, 诱导成骨细胞增殖<sup>[22]</sup>。联合进行上述三个基因的筛查可能获得高转移潜

## 能的 PDX 模型

前列腺癌转移的发生与移植微环境密切相关。无论是小鼠肾包膜移植还是皮下移植,都少有骨转移的发生。Wang 等<sup>[31]</sup>报道将 Pca 患者的肿瘤组织移植到补充有睾酮的雄性 NOD-SCID 小鼠肾包膜。连续移植 5 次后,将瘤组织移植到小鼠前列腺中,将淋巴结转移灶(Pca-met-1)再次移植小鼠前列腺中,可发生多个器官转移,包括肺、肝、淋巴结和骨,出现溶骨现象,AR 和 PSA 的表达与原发瘤一致,提示前列腺原位移植是促发 Pca 骨转移的重要条件。

### 6.3 理想的 PDX 模型应完整反映前列腺癌进展各阶段的生物学特征

与其他肿瘤相比,前列腺癌 PDX 模型数量较少,能够形成一系列模拟疾病进展的模型更有限,且关于前列腺癌 PDX 模型的数据库尚不完善。虽然 AR 信号是调控 Pca 异质性转化的重要因素,但缺乏其调控骨转移的直接证据,主要是缺乏与临床相近的 Pca 模型来动态展示雄激素依赖到非依赖直至骨转移的发生。

已报道的 KuCaP 系列和 LuCaP 系列 PDX 模型也具有部分临床转化特征,但均为各个阶段的孤立模型,形成不同的系列组合,不能完整反映 Pca 临床转化进程,且未发生骨转移;上述模型的标本来自进展性或转移病人,仅代表一小部分癌症表型,不能完全概括其异质性<sup>[27]</sup>;一些模型缺乏 Pca 细胞的标志,如 AR 和 PSA 的表达<sup>[6]</sup>。因此,完整的模拟临床特征的动物模型应反映 PCa 进展的早期阶段至晚期直至转移期的生物学特性,包括 CRPC 的发生、从腺癌到 NEPC 的转化以及转移的发生,特别是同一标本能够诱导转化反应的全部过程,获得配对比较模型,用于基因型和表型的比较研究,探索其异质性发生的机制。

#### 参 考 文 献(References)

- [ 1 ] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018 [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30.
- [ 2 ] Shigeta K, Kosaka T, Hongo H, et al. Castration-resistant prostate cancer patients who had poor response on first androgen deprivation therapy would obtain certain clinical benefit from early docetaxel administration [J]. Int J Clin Oncol, 2019, 24(5): 546-553.
- [ 3 ] Akamatsu S, Inoue T, Ogawa O, et al. Clinical and molecular features of treatment-related neuroendocrine prostate cancer [J]. Int J Urol, 2018, 25(4): 345-351.
- [ 4 ] Shishodia G, Koul S, Koul HK. Protocadherin 7 is overexpressed in castration resistant prostate cancer and promotes aberrant MEK and AKT signaling [J]. Prostate, 2019, 79(15): 1739-1751.
- [ 5 ] Beltran H, Prandi D, Mosquera JM, et al. Divergent clonal evolution of castration-resistant neuroendocrine prostate cancer [J]. Nat Med, 2016, 22(3): 298-305.
- [ 6 ] Beltran H, Rickman DS, Park K, et al. Molecular characterization of neuroendocrine prostate cancer and identification of new drug targets [J]. Cancer Discov, 2011, 1(6): 487-495.
- [ 7 ] Wu X, Gong S, Roy BP, et al. Current mouse and cell models in prostate cancer research [J]. Endocr Relat Cancer, 2013, 20(4): 155-170.
- [ 8 ] Vlachostergios PJ, Puca L, Beltran H. Emerging variants of castration-resistant prostate cancer [J]. Curr Oncol Rep, 2017, 19(5): 32.
- [ 9 ] Castaneres MA, Copeland BT, Chowdhury WH, et al. Characterization of a novel metastatic prostate cancer cell line of LNCaP origin [J]. Prostate, 2016, 76(2): 215-225.
- [ 10 ] van Weerden WM, Bangma C, de Wit R. Human xenograft models as useful tools to assess the potential of novel therapeutics in prostate cancer [J]. Br J Cancer, 2009, 100(1): 13-18.
- [ 11 ] 赵宁宁, 张正, 王彦博, 等. 基于人源化免疫重建的患者来源肿瘤组织异种移植模型的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2018, 26(6): 804-808.
- [ 12 ] Zhao NN, Zhang Z, Wang YB, et al. Research progress on humanized patient-derived xenograft (Hu-PDX) models [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2018, 26(6): 804-808.
- [ 12 ] 陈薛, 谭邓旭, 赵宁宁, 等. 前列腺癌人源性异种移植裸鼠模型的建立与治疗 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(5): 38-43.
- [ 12 ] Chen X, Tan DX, Zhao NN, et al. Establishment and treatment of prostate cancer PDX model [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(5): 38-43.
- [ 13 ] Inoue T, Terada N, Kobayashi T, et al. Patient-derived xenografts as *in vivo* models for research in urological malignancies [J]. Nat Rev Urol, 2017, 14(5): 267-283.
- [ 14 ] Lange T, Oh-Hohenhorst SJ, Joosse SA, et al. Development and characterization of a spontaneously metastatic patient-derived xenograft model of human prostate cancer [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 17535.
- [ 15 ] Shi C, Chen X, Tan D. Development of patient-derived xenograft models of prostate cancer for maintaining tumor heterogeneity [J]. Transl Androl Urol, 2019, 8(5): 519-528.
- [ 16 ] Yoshikawa T, Kobori G, Goto T, et al. An original patient-derived xenograft of prostate cancer with cyst formation [J]. Prostate, 2016, 76(11): 994-1003.
- [ 17 ] Nguyen HM, Vessella RL, Morrissey C, et al. LuCaP prostate cancer patient-derived xenografts reflect the molecular heterogeneity of advanced disease and serve as models for evaluating cancer therapeutics [J]. Prostate, 2017, 77(6): 654-671.
- [ 18 ] Young SR, Saar M, Santos J, et al. Establishment and serial passage of cell cultures derived from LuCaP xenografts [J].

- Prostate, 2013, 73(12): 1251–1262.
- [19] Hao J, Ci X, Xue H, et al. Patient-derived hormone-naive prostate cancer xenograft models reveal growth factor receptor bound protein 10 as an androgen receptor-repressed gene driving the development of castration-resistant prostate cancer [J]. *Eur Urol*, 2018, 73(6): 949–960.
- [20] Terada N, Shimizu Y, Kamba T, et al. Identification of EP4 as a potential target for the treatment of castration-resistant prostate cancer using a novel xenograft model [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(4): 1606–1615.
- [21] Lin D, Wyatt AW, Xue H, et al. High fidelity patient-derived xenografts for accelerating prostate cancer discovery and drug development [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(4): 1272–1283.
- [22] Kim S, Thaper D, Bidnur S, et al. PEG10 is associated with treatment-induced neuroendocrine prostate cancer [J]. *J Mol Endocrinol*, 2019, 63(1): 39–49.
- [23] Jongsma J, Oomen MH, Noordzij MA, et al. Androgen deprivation of the PC-310 correction of prohormone convertase-310 human prostatecancer model system induces neuroendocrine differentiation [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(3): 741–748.
- [24] Li ZG, Mathew P, Yang J, et al. Androgen receptor-negative human prostate cancer cells induce osteogenesis in mice through FGF9-mediated mechanisms [J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(8): 2697–2710.
- [25] Young SR, Saar M, Santos J, et al. Establishment and serial passage of cell cultures derived from LuCaP xenografts [J]. *Prostate*, 2013, 73(12): 1251–1262.
- [26] Li N, Dhar SS, Chen TY, et al. JARID1d is a suppressor and prognostic marker of prostate cancer invasion and metastasis [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(4): 831–843.
- [27] Wu P, Xu R, Chen X, et al. Establishment and characterization of patient-derived xenografts for hormone-naïve and castrate-resistant prostate cancers to improve treatment modality evaluation [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(4): 3848–3861.
- [28] Wu JB, Shao C, Li X, et al. Monoamine oxidase a mediates prostate tumorigenesis and cancer metastasis [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(7): 2891–2908.
- [29] Wu JB, Yin L, Shi C, et al. MAOA-dependent activation of Shh-IL6-RANKL signaling network promotes prostate cancer metastasis by engaging tumor-stromal cell interactions [J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(3): 368–382.
- [30] Huang Y, Jin C, Hamana T, et al. Overexpression of FGF9 in prostate epithelial cells augments reactive stroma formation and promotes prostate cancer progression [J]. *Int J Biol Sci*, 2015, 11(8): 948–960.
- [31] Wang Y, Xue H, Cutz JC, et al. An orthotopic metastatic prostate cancer model in SCID mice via grafting of a transplantable human prostate tumor line [J]. *Lab Invest*, 2005, 85(11): 1392–1404.

[收稿日期] 2020-09-21