

• 综述 •

外泌体在神经内分泌前列腺癌中的研究进展*

王清华¹ 郭佳^{1△}

[摘要] 外泌体是直径介于 40~150 nm 之间、内部包含多种生物活性分子的细胞外囊泡。外泌体可以通过传递某些物质参与到多种肿瘤的发生和发展,包括肿瘤微环境重建、血管生成、细胞自噬、侵袭转移、免疫逃避和耐药等。前列腺癌来源的外泌体在调控前列腺腺癌向神经内分泌表型转化过程中发挥着重要作用。本文就外泌体在神经内分泌前列腺癌中的研究进展作一综述。

[关键词] 外泌体;前列腺癌;神经内分泌前列腺癌

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2021.05.015

[中图分类号] R737.25 **[文献标志码]** A

Research progress of exosomes in neuroendocrine prostate cancer

WANG Qinghua GUO Jia

(Department of Urology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, 430060, China)

Corresponding author: GUO Jia, E-mail: jaja_1109@163.com

Abstract Exosomes are extracellular vesicles with a diameter of 40—150 nm and containing a variety of bio-active molecules. Exosomes are known to be involved in the occurrence and development of a variety of tumors, including tumor microenvironment reconstruction, angiogenesis, autophagy, invasion and metastasis, immune avoidance and drug resistance. Exosomes derived from prostate cancer play an important role in regulating the transformation of prostate adenocarcinoma into neuroendocrine phenotype. In this review, we summarize the research progress of exosomes in neuroendocrine prostate cancer.

Key words exosomes; prostate cancer; neuroendocrine prostate cancer

外泌体是由多种细胞分泌并携带大量活性分子物质、具有脂质双分子层结构的细胞外囊泡,是生物体内物质运输和细胞交流的重要媒介,在肿瘤的发生和发展过程中具有重要作用。前列腺癌是男性泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤之一,通过调控相关信号通路,外泌体可以促进前列腺腺癌向神经内分泌表型转化。本文就外泌体在神经内分泌前列腺癌(neuroendocrine prostate cancer, NEPC)中的研究进展作一介绍。

1 外泌体

1.1 外泌体的生物学特征

外泌体是直径介于 40~150 nm 之间具有脂质双分子层结构的细胞外囊泡,囊泡内颗粒密度为 1.13~1.19 g/mL,其内部包含多种具有生物活性的分子物质,如蛋白质、脂质和核酸等^[1]。

1.2 外泌体的形成与分泌

外泌体可由多种细胞在生理或病理状态下分泌并普遍存在于人体体液中,包括血液、血浆、脑脊液、胆汁、母乳和尿液,在生物体内物质运输和细胞

交流过程中扮演着重要角色^[2]。外泌体的形成可分为内吞转运复合体依赖途径和非依赖途径,而 ESCRT 途径被认为是外泌体形成最主要的机制^[3]。外泌体的生物发生与胞吞关系密切,胞吞过程中胞膜的内陷形成早期胞内体,早期胞内体通过胞内体出芽形成晚期胞内体,然后形成含有多个腔内小囊泡的多胞内涵体,在大多数情况下,多胞内涵体被导向含有水解酶的溶酶体从而导致降解,而少数多胞内涵体迁移到细胞表面与细胞膜融合并通过胞吐释放,从而形成外泌体^[4]。

1.3 外泌体的生物学功能

外泌体的生物学功能取决于外泌体产生时的细胞来源和原始组织或细胞的状态。以前的研究表明外泌体可能起着细胞垃圾袋的作用,即排出多余或非功能性细胞成分。最近的研究表明,外泌体还在血管生成、抗原表达、细胞凋亡、细胞内稳态,炎症反应和细胞间信号交流等方面扮演着重要角色,从而影响机体生理和病理过程的各种疾病,包括癌症、神经退行性疾病、感染和自身免疫性疾病^[5]。在肿瘤方面,外泌体通过传递某些物质启动或抑制相关信号通路而参与多种肿瘤的发生和进展,包括肿瘤微环境重建、血管生成、细胞自噬、侵袭转移、免疫逃避和耐药等^[6]。外泌体可以通过与靶细胞表面表达的配体相互作用直接刺激靶细胞,

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(No: 81702539)

¹ 武汉大学人民医院泌尿外科(武汉,430060)

[△] 审校者

通信作者:郭佳, E-mail: jaja_1109@163.com

还可以在细胞间通过膜融合来转移膜受体,还可介导蛋白质和核酸在肿瘤细胞间的转移,这些因素对于肿瘤的发生和发展具有重要作用^[7]。

2 NEPC

前列腺癌是全球男性最常见的恶性肿瘤之一,据美国癌症协会发布的癌症统计数据,2020年美国男性前列腺癌新增人数预计仍保持第一,约为19.2万人,占癌症新发人数的21%,死亡人数仅次于肺癌,约为3.3万人,占癌症死亡人数的10%^[8]。近年来,我国前列腺癌发病率也持续上升,目前晚期前列腺癌的主要治疗方法为内分泌治疗,尽管几乎所有的转移性前列腺癌初期都对内分泌治疗敏感,然而经过12~18个月的治疗,患者都不可避免地发展为去势抵抗性前列腺癌(castrate-resistant prostate cancer, CRPC),从而导致疾病的复发和进展^[9]。另外,前列腺癌对内分泌治疗的反应驱动了CRPC的神经内分泌分化,也称为治疗诱导的NEPC。NEPC是一种预后极差的CRPC亚型,临床上常见于内分泌治疗发生抵抗后的患者。NEPC的组织学表型表现为嗜铬素A(chromogranin A, CgA)、突触素(synaptophysin, SYP)、CD56和神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)等表达阳性,另外,NEPC也常伴抑癌基因RB1和PTEN缺失、TP53突变或缺失、Aurora激酶A和N-Myc的表达或活性增加^[10]。同时,NEPC也伴随信号通路的改变,如PI3K-Akt、mTOR和MAPK信号通路等,这在前列腺癌神经内分泌转化过程中发挥着重要作用^[11]。在前列腺癌中高表达的雄激素受体(androgen receptor, AR)和前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA),在NEPC中却显著下降,这也许是其对内分泌治疗不敏感的原因之一^[12]。虽然在前列腺癌的早期诊断中NEPC很少见,占前列腺癌总数0.5%~2.0%,然而在CRPC中,NEPC的比例却显著升高^[13]。NEPC的疾病进展远快于单纯的CRPC,较易出现实质性脏器转移,由于目前没有特效的靶向药,目前多采用以顺铂为基础的联合化疗,患者在诊断后1~2年内即死亡,整体预后很差^[14]。

3 外泌体和NEPC

外泌体通过将蛋白质、核酸等生物活性分子运送到靶细胞,成为包括癌症转移在内的多种细胞过程的重要调节因子,在前列腺癌的发生与进展中同样发挥着重要作用。肿瘤与微环境可以通过外泌体作为交流工具来调控肿瘤的进展,前列腺癌可以通过释放外泌体刺激微环境变化,抑制其他癌症进展;相反,前列腺癌来源的外泌体也可以传递相应信号改变基质细胞,从而进一步促进恶性肿瘤进展^[15]。目前NEPC发生的具体机制虽然尚不清

楚,但很多研究已表明,外泌体在前列腺癌神经内分泌过程中扮演着重要角色。

3.1 外泌体蛋白和NEPC

Lin等^[16]发现外泌体中的脂肪细胞分化相关蛋白(ADRP)可以促进前列腺癌向神经内分泌表型分化。这项研究证明IL-6或ADT诱导的脂质积聚与神经内分泌表型相关,通过IL-6或ADT处理前列腺癌细胞可以诱导ADRP的表达和包装,然后ADRP通过调节CHGA和ENO2进而影响PPAR γ 诱导的脂肪体积累和神经内分泌分化。Caveolin蛋白家族包括Caveolin-1、Caveolin-2、Caveolin-3,其中,Caveolin-1已被广泛研究并参与多种细胞过程,包括细胞周期调节、信号转导、内吞作用、胆固醇转运和外排等^[17]。外泌体来源的Caveolin-1不仅可以通过NF κ B信号通路促进前列腺癌向神经内分泌表型的转化,而且可以诱导前列腺癌细胞产生药物和放疗抵抗^[18]。 δ -Catenin是 β -catenin超家族中的一种黏附结合蛋白,Lu等^[19]发现其在前列腺癌患者尿液和PC3培养基来源的外泌体中含量显著增高, δ -Catenin一重要作用就是可以促进Caveolin-1在前列腺癌来源的外泌体中聚集,而Caveolin-1与NEPC发生关系密切,这或许提示 δ -Catenin对NEPC具有重要作用。Webber等^[20]发现虽然TGF β 可以被癌细胞以可溶性同源二聚体的形式大量分泌,但有一部分与外泌体有关,它可以触发典型的和非典型的TGF β 信号通路,进而促进肿瘤基质形成。Miles等^[21]还发现TGF β 可由骨髓基质干细胞分泌并参与到前列腺癌细胞的凋亡,并且前列腺癌神经内分泌化过程中可以诱导激活TGF β 相关信号通路,另外TGF β 刺激骨髓间充质干细胞改变旁分泌信号为前列腺癌细胞生存创造一个合适的环境,也提示前列腺癌介导的骨转移的机制。

外泌体除了促肿瘤作用,有研究也证实外泌体还可以抑制前列腺癌的神经内分泌转化进程。Mounir等^[22]研究发现ERG除了抑制之前报道的AR调节的管腔基因外,还能抑制一组先前未报道的与神经内分泌化相关基因的表达,通过ERG敲除后进行的细胞分选和增殖实验中,发现神经内分泌基因表达的上升,而TMPRSS2:ERG通过阻断前列腺癌细胞向神经内分泌和管腔细胞分化来维持前列腺癌增殖,提示其对神经内分泌转化的抑制作用。

3.2 外泌体核酸和NEPC

外泌体中同样还含有大量核酸,外泌体中非编码RNA的异常表达对NEPC的发生发展具有重要作用^[23]。miR-221在前列腺癌患者中表达明显异常,在雄激素依赖性和非依赖性前列腺癌中表达也有很大差异,miR-221可以引起NSE水平的升

高从而导致癌细胞向神经内分泌表型的转化,这也可能是影响前列腺癌对内分泌治疗不敏感的原因之一^[24-25]。Corcoran 等^[26]发现 miR-34a 在前列腺癌患者中显著降低,miR-34a 通过调控 BCL-2 可能在一定程度上影响前列腺癌细胞对多西紫杉醇的反应。Ding 等^[27]也通过研究分析进一步将 AR-miR-204-XRN1 轴扩展为 AR-miR-204-XRN1-miR-34a 反馈环。在这个反馈环中,雄激素通过抑制 miR-204 的表达来上调 XRN1,而 XRN1 通过降低 miR-34a 的表达来上调 AR 的表达,该反馈环也对前列腺癌细胞和 NEPC 细胞的雄激素受体信号功能形成正向调节反馈。miR-100-5p 是前列腺癌外泌体中最丰富的 miRNA,miR-100 与前列腺癌的发生有关,但在一些研究中,它被描述为肿瘤抑制因子,因为它的表达在晚期前列腺癌中下降^[28]。Nabavi 等^[29]的发现表明 miR-100-5p 在前列腺癌患者体内表达持续上调,并发挥着双重作用,它可以维持急性暴露于内分泌治疗的癌细胞的休眠状态;然而通过适当调控 miR-100-5p 的靶点,miR-100-5p 的表达对维持癌细胞的增殖和致瘤能力至关重要,并可作为预防 CRPC 和 NEPC 出现的一种新的驱动因素和潜在的治疗靶点。长链非编码 RNA(LncRNA)在前列腺癌进展和转移中也发挥着重要作用。Ramnarine 等^[30]通过 927 例 NEPC 标本分析 821 个 LncRNA,发现在这些 LncRNAs 中有 122 个能很好地将 NEPC 与前列腺癌患者区分开来,其中 H19、LINC00617 和 SSTR5AS1 的 LncRNA 表达量最高,另外 742 个与神经内分泌转化过程相关。Crea 等^[31]发现一种 LncRNA-MIAT 在 NEPC 中特异性表达,并且仅限于癌细胞核内,MIAT 表达的上调也伴随着突触素——一种神经内分泌标志物的上升,提示其在神经内分泌转化中的作用。Luo 等^[32]发现 LncRNA-p21 在 NEPC 患者中表达显著增高,恩杂鲁胺(Enz)可通过改变雄激素受体与不同雄激素反应元件的结合来促进 LncRNA-p21 的转录,使 EZH2 的功能从组蛋白甲基转移酶转变为非组蛋白甲基转移酶,从而使 STAT3 甲基化而促进神经内分泌分化,这也揭示 Enz/AR/LncRNA-p21/EZH2/STAT3 信号通路在前列腺癌神经内分泌转化过程中的作用。

4 外泌体的临床应用

4.1 外泌体与前列腺癌诊断

大量研究证明外泌体可以作为前列腺癌的肿瘤标志物^[33]。AGR2 是一种广泛存在于前列腺、乳腺、肺和胰腺等腺体组织的分泌蛋白,并在这些腺体的肿瘤组织过量表达,与肿瘤发生发展密切相关^[34]。有研究证明 AGR2 基因的表达在前列腺癌尤其是 NEPC 中急剧增加,在尿外泌体中 AGR2 SV-G 和 SV-H 表现优于血清 PSA,受试者工作特

性曲线显示,SV-G 和 SV-H 对前列腺癌的预测能力最高,这提示 AGR2 SV-G 和 AGR2 SV-H 可以作为利用尿外泌体无创检测 NEPC 的潜在诊断生物标志物^[35-36]。

4.2 外泌体与前列腺癌预后

外泌体与前列腺癌的侵袭和转移密切相关,因此研究外泌体对肿瘤生物行为的影响对判断患者预后具有重要指导意义。Trerotola 等^[37]发现 Trop2 在前列腺癌来源的外泌体中高表达,Trop2 是一种细胞表面糖蛋白,与恶性肿瘤发生、侵袭和转移密切相关。Hsu 等^[38]研究表明 Trop2 在 CRPC 和 NEPC 中均显著升高,Trop2 不仅可以通过 PARP1 促进前列腺癌细胞生长,而且可以诱导前列腺癌向神经内分泌表型转化。通过进一步评估 234 例前列腺癌患者组织标本中 Trop2 的水平,发现大多数并发淋巴结转移或后来发生骨转移的标本中均显示出较高的 Trop2 表达,这些结果表明,在前列腺癌中高水平的 Trop2 与不良预后相关。

5 总结

外泌体可由多种细胞在生理或病理状态下分泌,包括血液、血浆、尿液等,大量研究已经表明,外泌体在正常的生理活动以及疾病的发生发展过程中都扮演着重要角色。外泌体作为细胞间物质运输和信息交流的载体,可以通过传递蛋白质和核酸等活性物质调节肿瘤微环境并促进或抑制肿瘤细胞的生长和转移。在前列腺癌的神经内分泌转化过程中,外泌体可以通过调控相关基因的表达或抑制,从而上调神经内分泌标志物而引起前列腺癌向神经内分泌表型转化。由于外泌体广泛存在生物体内且携带的各组分可稳定存在,通过分离血液或尿液中的外泌体可进行前列腺癌的诊断和治疗。另外也有研究将外泌体作为药物载体进行靶向治疗,还可以用于肿瘤的免疫治疗以及肿瘤疫苗的开发。总之,外泌体有望成为有效抑制或延缓前列腺癌进展为 NEPC 的治疗靶点。

参考文献

- [1] Koritzinsky EH, Street JM, Star RA, et al. Quantification of Exosomes[J]. J Cell Physiol, 2017, 232(7): 1587-1590.
- [2] Rajagopal C, Harikumar KB. The Origin and Functions of Exosomes in Cancer[J]. Front Oncol, 2018, 8:66.
- [3] Tschuschke M, Kocherova I, Bryja A, et al. Inclusion Biogenesis, Methods of Isolation and Clinical Application of Human Cellular Exosomes[J]. J Clin Med, 2020, 9(2):436.
- [4] Bu H, He D, He X, et al. Exosomes: Isolation, Analysis, and Applications in Cancer Detection and Therapy[J]. ChemBiochem, 2019, 20(4):451-461.

- [5] Gurunathan S, Kang MH, Jeyaraj M, et al. Review of the Isolation, Characterization, Biological Function, and Multifarious Therapeutic Approaches of Exosomes[J]. *Cells*, 2019, 8(4):307.
- [6] Shiao SL, Chu GC, Chung LW. Regulation of prostate cancer progression by the tumor microenvironment [J]. *Cancer Lett*, 2016, 380(1):340-348.
- [7] Mashouri L, Yousefi H, Aref A R, et al. Exosomes: composition, biogenesis, and mechanisms in cancer metastasis and drug resistance[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):75.
- [8] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1):7-30.
- [9] Martínez-Brejío S, Chantada-Abal V, Aller-Rodríguez M, et al. Castration resistance mechanisms in prostate cancer [J]. *Arch Esp Urol*, 2018, 71(8):628-638.
- [10] Soundararajan R, Paranjape AN, Maity S, et al. EMT, stemness and tumor plasticity in aggressive variant neuroendocrine prostate cancers[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2018, 1870(2):229-238.
- [11] Lu C, Qie Y, Liu S, et al. Selective Actionable and Druggable Protein Kinases Drive the Progression of Neuroendocrine Prostate Cancer[J]. *DNA Cell Biol*, 2018, 37(9):758-766.
- [12] Tsaui I, Heidegger I, Kretschmer A, et al. Aggressive variants of prostate cancer-Are we ready to apply specific treatment right now? [J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 75:20-26.
- [13] Patel GK, Chugh N, Tripathi M. Neuroendocrine Differentiation of Prostate Cancer-An Intriguing Example of Tumor Evolution at Play [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(10):1405.
- [14] Teo MY, Rathkopf DE, Kantoff P. Treatment of Advanced Prostate Cancer[J]. *Annu Rev Med*, 2019, 70:479-499.
- [15] Liu CM, Hsieh CL, Shen CN, et al. Exosomes from the tumor microenvironment as reciprocal regulators that enhance prostate cancer progression [J]. *Int J Urol*, 2016, 23(9):734-744.
- [16] Lin LC, Gao AC, Lai CH, et al. Induction of neuroendocrine differentiation in castration resistant prostate cancer cells by adipocyte differentiation-related protein(ADRP) delivered by exosomes[J]. *Cancer Lett*, 2017, 391:74-82.
- [17] Nwosu ZC, Ebert MP, Dooley S, et al. Caveolin-1 in the regulation of cell metabolism:a cancer perspective [J]. *Mol Cancer*, 2016, 15(1):71.
- [18] Lin CJ, Yun EJ, Lo UG, et al. The paracrine induction of prostate cancer progression by caveolin-1 [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(11):834.
- [19] Lu Q, Zhang J, Allison R, et al. Identification of extracellular delta-catenin accumulation for prostate cancer detection[J]. *Prostate*, 2009, 69(4):411-418.
- [20] Webber JP, Spary LK, Sanders AJ, et al. Differentiation of tumour-promoting stromal myofibroblasts by cancer exosomes[J]. *Oncogene*, 2015, 34(3):290-302.
- [21] Miles FL, Kurtoglu S, Ahmer C, et al. Transforming growth factor- β signaling induced during prostate cancer cell death and neuroendocrine differentiation is mediated by bone marrow stromal cells[J]. *Prostate*, 2015, 75(15):1802-1813.
- [22] Mounir Z, Lin F, Lin V G, et al. TMPRSS2: ERG blocks neuroendocrine and luminal cell differentiation to maintain prostate cancer proliferation [J]. *Oncogene*, 2015, 34(29):3815-3825.
- [23] Zhan F, Shen J, Wang R, et al. Role of exosomal small RNA in prostate cancer metastasis[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10:4029-4038.
- [24] Batra JS, Girdhani S, Hlatky L. A Quest to Identify Prostate Cancer Circulating Biomarkers with a Bench-to-Bedside Potential [J]. *J Biomark*, 2014, 2014:321680.
- [25] Zheng C, Yinghao S, Li J. MiR-221 expression affects invasion potential of human prostate carcinoma cell lines by targeting DVL2[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(2):815-822.
- [26] Corcoran C, Rani S, O'Driscoll L. miR-34a is an intracellular and exosomal predictive biomarker for response to docetaxel with clinical relevance to prostate cancer progression[J]. *Prostate*, 2014, 74(13):1320-1334.
- [27] Ding M, Lin B, Li T, et al. A dual yet opposite growth-regulating function of miR-204 and its target XRN1 in prostate adenocarcinoma cells and neuroendocrine-like prostate cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(10):7686-7700.
- [28] Sánchez CA, Andahur EI, Valenzuela R, et al. Exosomes from bulk and stem cells from human prostate cancer have a differential microRNA content that contributes cooperatively over local and pre-metastatic niche[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(4):3993-4008.
- [29] Nabavi N, Saidy N, Venalainen E, et al. miR-100-5p inhibition induces apoptosis in dormant prostate cancer cells and prevents the emergence of castration-resistant prostate cancer[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):4079.
- [30] Ramnarine VR, Alshalalfa M, Mo F, et al. The long noncoding RNA landscape of neuroendocrine prostate cancer and its clinical implications [J]. *Gigascience*, 2018, 7(6):giy050.
- [31] Crea F, Venalainen E, Ci X, et al. The role of epigenetics and long noncoding RNA MIAT in neuroendocrine prostate cancer[J]. *Epigenomics*, 2016, 8(5):721-731.
- [32] Luo J, Wang K, Yeh S, et al. LncRNA-p21 alters the antiandrogen enzalutamide-induced prostate cancer neuroendocrine differentiation via modulating the EZH2/STAT3 signaling [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):2571.

- [40] Bagheri M, Beyermann M, Dathe M. Mode of action of cationic antimicrobial peptides defines the tethering position and the efficacy of biocidal surfaces[J]. *Bioconjug Chem*, 2012, 23(1): 66-74.
- [41] Mahlapuu M, Håkansson J, Ringstad L, et al. Antimicrobial Peptides: An Emerging Category of Therapeutic Agents[J/OL]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2016, 6: 194.
- [42] Yu K, Lo JC, Yan M, et al. Anti-adhesive antimicrobial peptide coating prevents catheter associated infection in a mouse urinary infection model[J]. *Biomaterials*, 2017, 116: 69-81.
- [43] 周雪健, 许华, 姜昊文. 可降解输尿管支架的研究现状及临床前景[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2017, 32(12): 979-984.
- [44] Jaggesar A, Shahali H, Mathew A, et al. Bio-mimicking nano and micro-structured surface fabrication for antibacterial properties in medical implants[J]. *J Nanobiotechnology*, 2017, 15(1): 64.
- [45] Wahid F, Wang HS, Lu YS, et al. Preparation, characterization and antibacterial applications of carboxymethyl chitosan/CuO nanocomposite hydrogels[J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 101: 690-695.
- [46] 张展, 刘春. 纳米 Ag-SiO₂ 导尿管对人体外尿道黏膜细胞的毒性[J]. *中国组织工程研究*, 2014, 18(16): 2550-2556.
- [47] Ramasamy M, Lee J. Recent Nanotechnology Approaches for Prevention and Treatment of Biofilm-Associated Infections on Medical Devices[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 1851242.
- (收稿日期: 2020-07-27)

(上接第 405 页)

- [33] Panigrahi GK, Deep G. Exosomes-based biomarker discovery for diagnosis and prognosis of prostate cancer[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2017, 22: 1682-1696.
- [34] Brychtova V, Mohtar A, Vojtesek B, et al. Mechanisms of anterior gradient-2 regulation and function in cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2015, 33: 16-24.
- [35] Neeb A, Hefe S, Bormann S, et al. Splice variant transcripts of the anterior gradient 2 gene as a marker of prostate cancer[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(18): 8681-8689.
- [36] Kani K, Malihi PD, Jiang Y, et al. Anterior gradient 2 (AGR2): blood-based biomarker elevated in metastatic prostate cancer associated with the neuroendocrine phenotype[J]. *Prostate*, 2013, 73(3): 306-315.
- [37] Trerotola M, Ganguly KK, Fazli L, et al. Erratum: Trop-2 is up-regulated in invasive prostate cancer and displaces FAK from focal contacts[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(32): 34038.
- [38] Hsu EC, Rice MA, Bermudez A, et al. Trop2 is a driver of metastatic prostate cancer with neuroendocrine phenotype via PARP1[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(4): 2032-2042.
- (收稿日期: 2020-05-09)