



前列腺癌人源性异种移植模型的建立及治疗药物的筛选

陈薛¹, 师长宏^{1,2*}

(1. 成都医学院基础医学院, 成都 610500; 2. 第四军医大学实验动物中心, 西安 710032)

【摘要】 建立高保真的前列腺癌 PDX 模型是研究前列腺癌生物学和药物治疗的基础。但由于大部分前列腺癌的发生与激素密切相关, 造成原发性前列腺癌移植小鼠后成功率较低, 其发展及应用受到阻碍。高保真的前列腺癌 PDX 模型, 能够准确概括疾病的组织结构特征及生物和分子异质性, 且其疾病的进展过程和对药物的反应性也与临床结果高度相似。本文重点综述了建立前列腺癌 PDX 模型的改进方法, 包括外源性雄激素的补充、原始肿瘤组织的质量和基质环境等, 以及常用治疗药物的应用, 为前列腺癌的临床研究提供理论依据。这些尝试对前列腺癌新药研发和作用机制研究具有重要意义, 推进前列腺癌个体化肿瘤治疗的进程。

【关键词】 前列腺癌; PDX 模型; 雄激素; 基质环境; 治疗药物

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2018) 03-0386-06

Doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2018.03.018

A review of the establishment of patient-derived prostate cancer xenograft (PDX) model and screening of therapeutic drugs

CHEN Xue¹, SHI Changhong^{1,2*}

(1. College of Basic Medicine, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China. 2. Laboratory Animal Center, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032)

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

【Abstract】 The high-fidelity prostate tumor patient-derived xenograft (PDX) model is the basis for studies of biology and pharmacotherapy of prostate cancer. However, the development and application of prostate tumor has been hampered by a low success rate of transplanted primary tumors in mice as most prostate cancers are highly relevant to hormones. The high-fidelity PDX model of prostate cancer better maintains the histopathology and molecular heterogeneity of the original tumor. Here, we review the improved method of establishing PDX model of prostate cancer, including the testosterone supplementation, the quality of the original tumor tissue as well as the stromal niche, and the application of commonly used therapeutic drugs, and to provide a theoretical basis for clinical studies of prostate tumor. These attempts are very important for development of new agents and research on mechanisms of prostate cancer. It will further promote the individualized treatment of prostate cancer.

【Key words】 prostate cancer; patient-derived xenograft (PDX) model; androgens; stromal niche; therapeutic drugs

Conflict of interest statement: We declare that we have no conflict of interest statement.

前列腺癌作为男性泌尿生殖系统重要的恶性肿瘤, 其发病率呈显著增长的趋势。虽然近年来有关前

列腺癌的研究逐步深入, 但仍缺乏能够准确概括疾病发生发展并高效转化入临床研究的动物模型。

【基金项目】 国家自然科学基金项目 (No. 31501112, No. 31772546), 军队实验动物专项 (No. SYDW2016-006)。

Funded by National Natural Science Foundation of China (No. 31501112, No. 31772546); Laboratory Animal Foundation of the Army (No. SYDW2016-006).

【作者简介】 陈薛 (1990—), 硕士生, 研究方向: 肿瘤动物模型。Email: chenxuefamily6@163.com

【通信作者】 师长宏 (1973—), 教授, 研究方向: 人类疾病动物模型。E-mail: changhong@fmmu.edu.cn

目前已报道的前列腺癌动物模型主要有基因工程小鼠模型 (genetically engineered mouse, GEM)、细胞系异种移植模型 (cell line derived xenograft, CDX) 和人源性异种移植模型 (patient-derived xenograft, PDX), 这些模型各具有各自的优缺点和应用范围。GEM 是研究前列腺癌发生发展过程中单一或多个基因作用的有效模型^[1], 包括小鼠前列腺转基因腺癌模型 (transgenic adenocarcinoma of the mouse prostate, TRAMP)^[2] 以及 *pten* 和 *p53* 联合缺失小鼠等^[3]。此类模型成本高, 且模型所表现出的雄激素依赖性可能与临床无关或小鼠自身不存在前列腺特异性抗原 (prostate specific antigen, PSA) 等问题, 使其在药物开发及评价的应用受限^[4-5]。据现有文献报道, PC3、LNCaP 和 DU145 细胞系是用于建立前列腺癌 CDX 模型的常用细胞系, 稳定成瘤的仅有 PC3 细胞系, 但这种模型不能重现临床前列腺癌的多种异质性, 不能代表癌细胞与其基质成分之间的相互作用, 不够充分预测临床药物治疗反应及效果。在一项使用 CDX 模型检测新型抗雄激素 MDV-3100 的研究中, 药物在 LNCaP 细胞系所建立的 CDX 模型中的反应率达到 92%, 但在临床上, MDV-3100 的反应率仅有不足 50%^[6]。近年来, 人们尝试将前列腺癌病人新鲜的瘤组织移植到免疫缺陷小鼠体内建立 PDX 模型较好的保持了原发瘤的组织形态特征。但由于大部分前列腺癌的发生与激素密切相关, 造成原发性前列腺癌移植小鼠后成功率较低, 阻碍了 PDX 模型的应用^[7-9]。本文重点介绍了前列腺癌 PDX 模型建立方法的研究进展及其在个体化治疗研究中的应用。

1 影响模型建立的因素

1.1 体内雄激素水平

雄激素的刺激与前列腺组织的生长密切相关, 体内雄激素的水平很大程度上决定了建模的成败, 而雄激素以睾丸分泌的睾酮为主。正常男性血清睾酮水平范围为 14 ~ 25.4 nmol/L, 但正常免疫缺陷小鼠血清睾酮水平均数明显低于此值, 且波动范围较大, 无法模拟正常男性血清睾酮水平。因此, 建立前列腺癌 PDX 模型需要补充外源性雄激素^[10-11]。另有研究表明, 雄激素对前列腺细胞或组织的生长发育具有双向作用^[12-13]。汪涌等^[14]在 LNCaP 细胞培养液中加入不同剂量的人工合成雄激素 R1881, 发现其在 10^{-9} mol/L 及以上浓度时抑制 LNCaP 细胞生长, 相反, 在 10^{-10} mol/L 及以下浓度刺激细胞生长。程尚等^[13]通过在前列腺癌荷瘤

小鼠皮下包埋不同剂量睾酮, 也证实了高剂量 (20 mg) 及低剂量 (5 mg) 补充对前列腺癌的生长起不同作用。小鼠在去势状态下皮下包埋适当剂量的雄激素能模拟前列腺癌患者的血清睾酮水平, 且成瘤率高达 90%^[13, 15]。越来越多的研究者在建立前列腺癌 PDX 模型时为小鼠补充一定剂量的外源性雄激素, 以促进前列腺癌细胞的生长发育和疾病进程, 从而提高前列腺癌 PDX 模型的成功率^[16-17]。

1.2 原始肿瘤组织的特征

成功建立前列腺癌 PDX 模型需要高质量的新鲜肿瘤组织^[17], 并及时将其接种于小鼠体内, 以确保肿瘤组织存活及其活力。肿瘤组织离体后处于缺血缺氧状态, 而这种缺血性损伤会对组织细胞的生长发育能力产生负面影响, 进而影响肿瘤组织的移植成功率。Young 等^[18]在一项胃癌 PDX 模型的研究中发现减少肿瘤组织离体时间和总移植时间与移植成功率呈正相关 ($P = 0.003$ 和 $P = 0.01$)。也有人使用切片机将瘤组织切割成约 300 μm 厚度, 以便氧气及营养物质最大限度地扩散到 PDX 中^[19]。精确修剪用于移植的前列腺癌组织, 去除电刀灼伤等机械损伤部位的同时, 应注意保留移植组织中恶性病灶^[20-21], 肿瘤癌细胞数量大于 50% 且细胞 Ki67 表达阳性也可以提高前列腺癌 PDX 模型的成功率^[17]。另外瘤组织中 *TMPRSS2-ERG* 融合基因、肿瘤分期以及前列腺特异性抗原 (PSA)、雄激素受体 (androgen receptor, AR) 水平等均是影响 PDX 模型成功的因素。*TMPRSS2-ERG* 融合基因在前列腺癌中发生率很高, 几乎一半的患者中都存在这种基因融合, 是发生最为频繁的基因变异, *TMPRSS2-ERG* 融合基因的发生与 ERG 蛋白的表达有关^[22-25], ERG 蛋白表达率高则前列腺癌多为低分化期, 其恶性程度高^[26-28], 移植裸鼠 PDX 模型成功率较高。也有研究认为, 血清 PSA 水平短期内快速上升, 提示疾病处于进展期, 肿瘤组织恶性程度较高^[17]; 而 AR 表达与前列腺癌病理分期呈负相关^[29-30], 其在雄激素依赖型前列腺癌向去势抵抗性发展的过程中起关键作用, 特别是 AR 剪接变体—AR-V7 可以作为晚期前列腺癌潜在的预测性肿瘤标志物^[31], 因此, 肿瘤组织中 PSA、AR 阳性率对移植成功率有一定的影响。综上所述, 使用晚期或进展期前列腺癌患者的标本, 去除物理损伤, 选用高质量的肿瘤组织及时接种至免疫缺陷小鼠可以提高 PDX 模型的成功率。

1.3 肿瘤基质环境和间质重组

人前列腺肿瘤组织移植到小鼠体内生长需

要数月不等,生长缓慢且通常成活率极低。这是多因素相互作用的结果,特别是基质微环境,包括免疫细胞、成纤维细胞、细胞外基质和脉管系统等在前列腺肿瘤发生中的缺失。因此,为了重现基质微环境的作用,许多实验室将人前列腺癌组织与新生鼠精囊间质混合,然后共移植入小鼠体内。结果显示,采用这种方法为移植瘤提供了一个较为理想的微环境生态位,前列腺癌组织生长活跃,获得了良好的成瘤效果,且维持了人类肿瘤组织的重要特性^[32-35]。另外,也有人将瘤组织中混入基质胶(Matrigel)或层粘连蛋白,也获得了较高的成功率^[36],相似的结果在其他类型肿瘤 PDX 模型中也有报道^[37-38]。

1.4 其他因素

已证实移植所用小鼠的免疫缺陷越高,则移植成功率会有相应提升^[39-42]。早期前列腺癌 PDX 研究常使用雄性裸鼠,其成瘤率较低;随后,人们使用免疫缺陷程度更高的 SCID 小鼠,或者是 NOG 小鼠和 B-NDG 小鼠^[42-43]。此外,关于前列腺癌组织移植位点,皮下移植成功率较低,通常不足 10%^[15, 44];肾包膜下血管化丰富,具有良好的组织液压力和淋巴流量,利于前列腺癌组织的生长,建模成功率最高可达 93.4%^[19, 45-47]。影响前列腺癌 PDX 模型成功率的许多因素尚未明确,如何提高成瘤率亟待解决。因此,进一步验证并深入了解这些影响因素将有利于我们探索前列腺癌的发生发展,从而改善临床患者的治疗效果。

2 PDX 模型的评估和应用

PDX 模型是否成功建立,首先是保证移植瘤组织存活,且冻存之后能够再次在小鼠体内复苏并稳定传代。必须对传代的移植瘤进行多项检测,确认是否能够重现前列腺癌疾病的多样性,从而确认与人类原发肿瘤的一致性。

2.1 一致性分析

通过 H&E 染色比较原发瘤与移植瘤之间组织形态学差异是检测前列腺癌 PDX 模型溯源性的重要方法。前列腺癌病理类型中腺癌最为常见(>95%),其组织结构通常表现为异形核、结构异常以及局部浸润,例如正常腺泡结构变形或消失,出现单层上皮细胞、蓝色粘蛋白、筛状结构或实性巢状/条索状结构等^[48]。同时需对原发瘤和移植瘤进行免疫组织化学染色,利用抗原抗体反应,检测相关抗原的分布和表达情况,确保其一致性。前列腺癌组织中最常检测的抗原 PSA、p63、34βE12、CK5/

14/18、AMACR、P504S 等。PSA 在大多数前列腺癌中都会有所升高,它常作为衡量患者病情进展与患者生存期的预测因子,与 Gleason 分级、肿瘤分期一起决定患者的临床治疗方案^[49-51]。因此,PSA 常作为评价前列腺癌 PDX 模型保真度的检验指标之一。最近,研究人员对其所建立的异种移植瘤进行分析,结果表明这些模型重现了临床前列腺癌患者中常见的疾病变异性和异质性,包括前列腺癌激素依赖型向非依赖型的转分化以及人类疾病表型中最常见的基因组改变: *TMPPSS2-ERG* 重排和 AR 扩增等;也有一些异种移植瘤在 AR 配体结构域中表现出了 mCRPC 中常见的 AR 突变^[52-53]。大量的分析结果显示 PDX 模型可以保留原发瘤的主要特征,特别是有一部分 PDX 模型能够基本模拟人类前列腺癌进程。此外,研究发现 p63、AMACR、P504S 等一系列前列腺癌标记物,都能够与 PSA 检验相结合,将良恶性前列腺组织区分开来,成为验证 PDX 模型与相应患者肿瘤组织一致性的标准^[54]。另外,检测血清游离 PSA 和总 PSA 并计算二者比值,能够提高前列腺肿瘤筛查和诊断的特异性。

2.2 治疗药物的筛选

治疗前列腺癌的药物主要分为激素类药物和化学药物。在 PDX 模型上进行疗效观察,能够为个体临床患者治疗提供重要参考。

2.2.1 激素类药物

前列腺癌的发病与雄激素有关,激素类药物治疗是晚期雄激素依赖型前列腺癌最重要的治疗手段。其中,比卡鲁胺具有较好的临床效益,是临床治疗前列腺肿瘤最常用的激素类药物之一^[55-57]。且在前列腺癌 PDX 模型的药物研究中,比卡鲁胺同样显示了延缓体内肿瘤生长,延长荷瘤小鼠存活期的效果,并可以有效降低血清 PSA 水平^[58-59]。另外一种较为常用的药物——地盖瑞利,可在用药后快速降低雄激素水平,无睾酮一过性升高现象,且可降低 PSA 进展的风险。Charlotte 等^[59]建立了激素依赖性的前列腺癌 PDX 模型 PAC120,使用地盖瑞利和其他三种药物单独或联合处理,结果显示,地盖瑞利与曲妥珠单抗联合治疗能够有效抑制肿瘤生长,并且几乎完全避免了激素逃逸现象的发生,而单独的曲妥珠单抗治疗并没有效果。

2.2.2 常规化疗药物

21 世纪以前,尚无研究证实化学疗法能改善前列腺癌患者的生存,其在前列腺癌治疗中主要以改善症状为主。直到 2004 年 Tannock 等^[60]使用多西他赛联合泼尼松治疗晚期前列腺癌,结果显示多西

他赛能有效延长进展期去势抗性前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC) 患者生存期,缓解症状。这重新燃起了化学药物治疗前列腺癌的希望,研究者们陆续发起了多个多西他赛治疗前列腺癌的研究。2006 年, Yao 等^[61] 研究发现与单独多西他赛或去势治疗组的荷瘤小鼠相比,多西他赛治疗后去势组,表现出最有效的抗肿瘤作用。且经 TUNEL 测定证实,该组凋亡肿瘤细胞密度明显高于其他治疗组。2008 年, Yin 等^[62] 联合多西他赛与单克隆抗磷脂酰丝氨酸 (PS) 抗体 2aG4 (一种血管靶向单克隆抗体) 治疗小鼠激素难治性前列腺癌起到了明显的肿瘤抑制作用。其后续实验表明, 2aG4 增强了多西他赛抗肿瘤生长和抗转移活性的作用,且二者联合治疗的毒副作用较小。2014 年, Qu 等^[63] 将多西他赛与具有体外抗前列腺癌活性的多价植物药物 Aneustat (OMN54) 结合来改善晚期前列腺癌的疗效, 数据显示二者之间有显著的协同作用, 该组合增强了抗肿瘤活性, 且未引起明显的毒性反应。

3 展望

建立高保真的前列腺癌 PDX 模型是前列腺癌生物学研究和药物治疗的基础。理想的前列腺癌 PDX 模型不仅应能够维持原发肿瘤中的组织结构、异质性和基质组分, 其疾病的进展过程及对药物的反应性也应与临床结果高度相似。但前列腺癌 PDX 模型的成功率极低, 限制了其发展及应用, 如何提高成模率成为建立这种模型的关键。为此, 科学家们进行了多种尝试, 包括补充外源性雄激素、新鲜肿瘤组织与新生鼠精囊间质重组以及“human-in-mouse”模型等^[7, 64-65]; 为了更精准地模拟人类前列腺癌特性, 也有人将人造血干细胞或外周血单核细胞注射于小鼠开发了“human-in-mouse”模型, 以在小鼠体内重现人类部分免疫成分, 提供前列腺癌生长所需的免疫微环境^[66-67]。这在一定程度上解决了小鼠免疫缺陷而无法用于评估抗肿瘤免疫治疗的问题。上述尝试对前列腺癌新药研发和作用机制研究具有重要意义, 进一步推进了前列腺癌个体化肿瘤治疗的进程, 并促进其研究结果向临床转化。

参 考 文 献 (References)

[1] Nguewa PA, Calvo A. Use of transgenic mice as models for prostate cancer chemoprevention [J]. *Curr Mol Med*, 2010, 10 (8): 705-718.

[2] 张树江, 孙祖越. 人前列腺癌淋巴转移动物模型的研究进展

[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2016, 30(3): 278-285.

Zhang SJ, Sun ZY. Animal models of human prostate cancer lymphatic metastasis: a review [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol*, 2016, 30(3): 278-285.

[3] Cho H, Herzka T, Zheng W, et al. RapidCaP, a novel GEM model for metastatic prostate cancer analysis and therapy, reveals myc as a driver of Pten-mutant metastasis [J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(3): 318-333.

[4] Pienta KJ, Abate-Shen C, Agus DB, et al. The current state of preclinical prostate cancer animal models [J]. *Prostate*, 2008, 68(6): 629-639.

[5] Irshad S, Abate-Shen C. Modeling prostate cancer in mice: something old, something new, something premalignant, something metastatic [J]. *Cancer Metast Rev*, 2013, 32(1-2): 109-122.

[6] Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer [J]. *Science* 2009, 324(5928): 787-790

[7] 胡斌权, 陈城明, 张同弟, 等. 人体肿瘤 PDX 移植模型的优与劣 [J]. *实验动物科学*, 2015, 32(5): 59-62.

Hu BQ, Chen CM, Zhang TD, et al. The advantages and disadvantages of human PDX transplantation model [J]. *Lab Animal Sci*, 2015, 32(5): 59-62.

[8] Huang Y, Cheng C, Zhang C, et al. Advances in prostate cancer research models: From transgenic mice to tumor xenografting models [J]. *Asian J Urol*, 2016, 3(2): 64-74.

[9] Rea D, Vecchio VD, Palma G, et al. Mouse models in prostate cancer translational research: From Xenograft to PDX [J]. *BioMed Res Int*, 2016, Article ID 9759795.

[10] Sedelaar JPM, Dalrymple SS, Isaacs JT. Of mice and men: warning: intact versus castrated adult male mice as xenograft hosts are equivalent to hypogonadal versus abiraterone treated aging human males, respectively [J]. *Prostate*, 2013, 73(12): 1316-1325.

[11] Toivanen R, Taylor RA, Pook DW, et al. Breaking through a roadblock in prostate cancer research: an update on human model systems [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2012, 131(3-5): 122-131.

[12] 桂治宁, 曾熙兰, 陈健, 等. 雄激素对人前列腺癌 (PC-3M) 裸鼠模型生长的影响及其雄激素受体和蛋白激酶 C 变化特性 [J]. *核技术*, 1995, 18(11): 655-658.

Gui ZN, Zeng XL, Chen J, et al. Influences of androgen on the growth of human prostate cancer PC-3M model in nude mice and changes of the androgen receptor levels and protein kinase C activity [J]. *Nucl Techniques*, 1995, 18(11): 655-658.

[13] 程尚. 雄激素对构建人前列腺癌小鼠异种移植模型作用的初步研究 [D]. 天津医科大学, 2014.

Cheng S. The preliminary study on the effect of androgen on established of mice xenograft models for human prostate carcinoma [D]. Tianjin Medical University, 2014.

[14] 汪涌, 邵晨, 张运涛, 等. 雄激素对前列腺癌细胞的双向作用及其机制 [J]. *中华实验外科杂志*, 2007, 24(1): 87-88.

Wang Y, Shao C, Zhang YT, et al. Biphasical effect of

- androgen on prostate cancer cell line LNCaP and the mechanism [J]. *Chin J Exp Surg*, 2007, 24(1): 87–88.
- [15] Wang Y, Revelo MP, Sudilovsky D, et al. Development and characterization of efficient xenograft models for benign and malignant human prostate tissue [J]. *Prostate*, 2005, 64(2): 149–159.
- [16] Lawrence MG, Pook DW, Wang H, et al. Establishment of primary patient-derived xenografts of palliative TURP specimens to study castrate-resistant prostate cancer [J]. *Prostate*, 2015, 75(13): 1475–1483.
- [17] 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.
- [18] Young CY, Eun LJ, Hyunki K, et al. Establishment and characterisation of patient-derived xenografts as preclinical models for gastric cancer [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 22172.
- [19] Zhao H, Nolley R, Chen Z, et al. Tissue slice grafts: an in vivo model of human prostate androgen signaling [J]. *Am J Pathol*, 2010, 177(1): 229–239.
- [20] Presnell SC, Werdin ES, Maygarden S, et al. Establishment of short-term primary human prostate xenografts for the study of prostate biology and cancer [J]. *Am J Pathol*, 2001, 159(3): 855–860.
- [21] Jones MA, Williams G, Davies AJ. Value of xenografts in the investigation of prostatic function: preliminary communication [J]. *J Royal Soc Med*, 1980, 73(10): 708–712.
- [22] Minner S, Gärtner M, Freudenthaler F, et al. Marked heterogeneity of ERG expression in large primary prostate cancers [J]. *Mod Pathol*, 2013, 26(1): 106–116.
- [23] 潘秀懿, 谭珺娅, 聂玲, 等. 前列腺癌 ERG 基因重排与蛋白表达及其与预后的关系 [J]. *四川大学学报(医学版)*, 2017, 48(1): 66–70.
- Pan XY, Tan JY, Nie L, et al. Prognostic significance of ERG gene rearrangement and protein expression in prostate cancer [J]. *J Sichuan Univ (Med Sci Ed)*, 2017, 48(1): 66–70.
- [24] 李艳菊, 张春莉, 杨彦玲, 等. TMPRSS2-ERG、P504S、P63 和 34βE12 在前列腺癌中表达与临床意义 [J]. *延安大学学报: 医学科学版*, 2017, 15(2): 22–24.
- Li YJ, Zhang CL, Yang YL, et al. The expression of TMPRSS2-ERG, P504S, P63, 34βE12 in human prostate cancer and their clinical significance [J]. *J Yan'an Univ (Med Sci)*, 2017, 15(2): 22–24.
- [25] 赵会传, 张亚, 李军川, 等. ERG 蛋白在血管源性肿瘤中的诊断价值 [J]. *按摩与康复医学*, 2015, 6(10): 122–124.
- Zhao HC, Zhang Y, Li JC, et al. The diagnostic value of ERG protein in angiogenic tumors [J]. *Chin Manip Rehab Med*, 2015, 6(10): 122–124.
- [26] 蒋宝宏. ERG 蛋白表达在前列腺癌临床病理和预后中的意义 [D]. 大连医科大学, 2013.
- Jiang BH. Expression of ERG protein in prostate adenocarcinoma and its clinicopathologic and prognostic significances [D]. DaLian Medical University, 2013.
- [27] 景志亮, 陈永华, 曹军, 等. 前列腺癌组织中 ERG 蛋白的表达变化及意义 [J]. *山东医药*, 2016, 56(1): 12–14.
- Jing ZL, Chen YH, Cao J, et al. Expression changes and significance of ERG protein in prostate cancer [J]. *Shandong Med J*, 2016, 56(1): 12–14.
- [28] Compérat E, Camparo P, Strigley J, et al. [International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens] [J]. *Adv Anat Pathol*, 2011, 18(4): 301–305.
- [29] 周敏. CgA、NSE、CD56 和 AR 在前列腺癌中的表达及意义 [D]. 山西医科大学, 2013.
- Zhou M. Expression and significance of CgA, NSE, CD56 and AR in prostate carcinoma [D]. Shanxi Medical University, 2013.
- [30] 胡力仁, 吴长利, 胡海龙, 等. E2F3 和 AR 在前列腺癌组织中的表达及意义 [J]. *天津医药*, 2012, 40(1): 1–3.
- Hu LR, Wu CL, Hu HL, et al. Expression and significance of E2F3 and AR in prostate cancer [J]. *Tianjin Med J*, 2012, 40(1): 1–3.
- [31] Ciccarese C, Santoni M, Brunelli M, et al. AR-V7 and prostate cancer: The watershed for treatment selection? [J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 43(1): 27–35.
- [32] Toivanen R, Berman D M, Wang H, et al. Brief report: a bioassay to identify primary human prostate cancer repopulating cells [J]. *Stem Cells*, 2011, 29(8): 1310–1314.
- [33] Liao CP, Adisetiyo H, Liang M, et al. Cancer-associated fibroblasts enhance gland-forming capability of prostate cancer stem cells [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(18): 7294–7303.
- [34] 孙宏斌, Wang H, Taylor RA, 等. 肾包膜下种植建立人前列腺癌异种移植动物模型 [J]. *中华医学杂志*, 2010, 90(30): 2136–2139.
- Sun HB, Wang H, Taylor RA, et al. Establishment of a xenograft model of human prostate cancer in mouse [J]. *Nat Med J China*, 2010, 90(30): 2136–2139.
- [35] Lawrence MG, Taylor RA, Toivanen R, et al. A preclinical xenograft model of prostate cancer using human tumors [J]. *Nat Protoc*, 2013, 8(5): 836–848.
- [36] Pretlow TG, Delmoro CM, Dilley GG, et al. Transplantation of human prostatic carcinoma into nude mice in Matrigel [J]. *Cancer Res*, 1991, 51(14): 3814–3817.
- [37] 雷霞, 伍津津. 基质胶的生物学活性研究进展 [J]. *口腔医学*, 2011, 31(6): 368–371.
- Lei X, Wu JJ. Advances in research of biological activity of Matrigel [J]. *Stomatology*, 2011, 31(6): 368–371.
- [38] Izumchenko E, Meir J, Bedi A, et al. Patient-derived xenografts as tools in pharmaceutical development [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2016, 99(6): 612–621.
- [39] 吴建辉, 杨阔, 薛惠, 等. 非肥胖糖尿病/严重联合免疫缺陷小鼠肾包膜下患者来源前列腺癌异种移植模型的建立 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2014, 35(11): 864–869.
- Wu JH, Yang K, Xue H, et al. Establishment of subrenal capsule xenograft models of patient-derived human prostate cancer in nonobese diabetic/severe combined immunodeficiency mice [J]. *Chin J Urol*, 2014, 35(11): 864–869.
- [40] Marques RB, de Ridder CMA, van Weerden WM. Patient-Derived Xenograft Models of Prostate Cancer [M]. In: Coleman

- WB, Tsongalis GJ. (Eds). Molecular and Translational Medicine. Chapter 8. Humana Press. Clifton. 2017
- [41] Quintana E, Shackleton M, Sabel MS, et al. Efficient tumour formation by single human melanoma cells [J]. Nature, 2008, 456(7222): 593–598.
- [42] Lin D, Xue H, Wang Y, et al. Next generation patient-derived prostate cancer xenograft models [J]. Asian J Androl, 1900, 16(3): 407–412.
- [43] Katano I, Ito R, Kamisako T, et al. NOD-Rag2^{null} IL-2R γ ^{null} mice; an alternative to NOG mice for generation of humanized mice [J]. Exp Anim, 2014, 63(3): 321–330.
- [44] van Weerden WM, Romijn JC. Use of nude mouse xenograft models in prostate cancer research [J]. Prostate, 2000, 43(4): 263–271.
- [45] Russell PJ, Russell P, Rudduck C, et al. Establishing prostate cancer patient derived xenografts; lessons learned from older studies [J]. Prostate, 2015, 75(6): 628–636.
- [46] Robertson NJ, Fairchild PJ, Waldmann H. Ectopic transplantation of tissues under the kidney capsule [J]. Methods Mol Biol, 2007, 380: 347–353.
- [47] Priolo C, Agostini M, Vena N, et al. Establishment and genomic characterization of mouse xenografts of human primary prostate tumors [J]. Am J Pathol, 2010, 176(4): 1901–1913.
- [48] 薛永杰, 杨国嵘, 贺雪姣. 前列腺肾型透明细胞癌临床病理观察 [J]. 诊断病理学杂志, 2010, 17(5): 356–357.
Xue YJ, Yang GR, He XJ. Renal-type clear cell carcinoma of prostate: one case report and review of literature [J]. Chin J Diagn Pathol, 2010, 17(5): 356–357.
- [49] Hadaschik BA, Sowery RD, Gleave ME. Novel targets and approaches in advanced prostate cancer [J]. Curr Opin Urol, 2007, 17(3): 182–187.
- [50] Limpens J, Schröder FH, de Ridder CM, et al. Combined lycopene and vitamin E treatment suppresses the growth of PC-346C human prostate cancer cells in nude mice [J]. J Nutr, 2006, 136(5): 1287–1293.
- [51] 徐勇, 张志宏. 前列腺癌 PSA 筛查现状评价 [J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志, 2012, 4(6): 371–373.
Xu Y, Zhang ZH. Evaluation of the current status of PSA prostate cancer screening [J]. J Contemp Urol Reprod Oncol, 2012, 4(6): 371–373. (No English abstract is included)
- [52] Linja MJ, Savinainen KJ, Saramäki OR, et al. Amplification and overexpression of androgen receptor gene in hormone-refractory prostate cancer [J]. Cancer Res, 2001, 61(9): 3550–3555.
- [53] Lotan TL, Heumann A, Rico SD, et al. PTEN loss detection in prostate cancer: comparison of PTEN immunohistochemistry and PTEN FISH in a large retrospective prostatectomy cohort [J]. Oncotarget, 2017, 8(39): 65566–65576.
- [54] 韩丽姝, 陈英准, 杜金荣, 等. P504S, 34 β E12, P63, PSA 四种抗原检测在前列腺穿刺活检标本中的联合应用及意义 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2008, 42(4): 385–387.
Han LZ, Chen YZ, Du JR, et al. The application of combination of four antigen examination in prostate needle biopsies [J]. J Harbin Med Univ, 2008, 42(4): 385–387.
- [55] Brower V. Bicalutamide with radiotherapy for prostate cancer [J]. Lancet Oncol, 2017, 18(3): e141.
- [56] Ho TH, Nunez-Nateras R, Hou YX, et al. A Study of combination bicalutamide and raloxifene for patients with castration-resistant prostate cancer [J]. Clin Genitourin Cancer, 2016, 15(2): 196–202.
- [57] 金剑, 肖忠革, 金芝贵, 等. 前列腺癌的药物疗法进展 [J]. 上海医药, 2005, 26(4): 164–166.
Jin J, Xiao ZG, Jin ZG, et al. Progress of pharmacotherapy of prostatic cancer [J]. Shanghai Med Pharmaceut J, 2005, 26(4): 164–166.
- [58] Thomas C, Wafa LA, Lamoureux F, et al. Carbidoa enhances antitumoral activity of bicalutamide on the androgen receptor-axis in castration-resistant prostate tumors [J]. Prostate, 2012, 72(8): 875–885.
- [59] Guyader C, Oudard S, Príncipe M, et al. Hormone therapy modality influences the delay and frequency of hormone escape of prostate cancer in a xenograft human model [J]. Mol Cancer Therapeut, 2007, (10): 22–26
- [60] Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer [J]. N Engl J Med. 2004, 351(15): 1502–1512.
- [61] Tang Y, Khan MA, Golubeva O, et al. Docetaxel followed by castration improves outcomes in LNCaP prostate cancer-bearing severe combined immunodeficient mice [J]. Clin Cancer Res., 2006, 12(1): 169–174.
- [62] Yin Y, Thorpe P. Combination of a monoclonal anti-phosphatidylserine antibody with docetaxel strongly inhibits the growth and metastasis of hormone-refractory prostate cancers in mice [J]. Cancer Res, 2008, 68(suppl 9): abstract 2551.
- [63] Qu S, Wang K, Xue H, et al. Enhanced anticancer activity of a combination of docetaxel and Aneustat (OMN54) in a patient-derived, advanced prostate cancer tissue xenograft model [J]. Mol Oncol, 2014, 8(2): 311–322.
- [64] Bockhorn J, Prat A, Chang YF, et al. Differentiation and loss of malignant character of spontaneous pulmonary metastases in patient-derived breast cancer models [J]. Cancer Res, 2014, 74(24): 7406–7417.
- [65] Shultz LD, Saito Y, Najima Y, et al. Generation of functional human T-cell subsets with HLA-restricted immune responses in HLA class I expressing NOD/SCID/IL2r gamma (null) humanized mice [J]. Proc Nat Acad Sci U S A, 2010, 107(29): 13022–13027.
- [66] Izumchenko E, Meir J, Bedi A, et al. Patient-derived xenografts as tools in pharmaceutical development [J]. Clin Pharmacol Ther, 2016, 99(6): 612–621.
- [67] Zhou Q, Facciponte J, Jin M, et al. Humanized NOD-SCID IL2r^{-/-} mice as a preclinical model for cancer research and its potential use for individualized cancer therapies [J]. Cancer Lett, 2014, 344(1): 13–19.