

基于生物信息学与网络药理学的芹菜素抗前列腺癌的分子机制研究

苏智楷¹, 周映霖¹, 胡磊¹, 陈浩强¹, 周建甫², 殷振超^{3*}

1. 广州中医药大学, 广东 广州 510405

2. 广州中医药大学第二附属医院 泌尿外科, 广东 广州 510370

3. 广州市东升医院 泌尿外科, 广东 广州 510140

摘要: **目的** 利用生物信息学结合网络药理学及分子对接系统性探索芹菜素抗前列腺癌的分子机制。**方法** 通过 ETCM、HERB、HIT 2.0 及 SwissTargetPrediction 数据库预测芹菜素靶点。计算 TCGA 和 GEO 数据集差异基因作为前列腺癌预测的疾病靶点, 并检索 GeneCards 和 OMIM 数据库作为补充。应用 STRING 数据库和 Cytoscape 软件构建靶点蛋白相互作用 (PPI) 网络, 并筛选核心靶点。采用 Metascape 数据库进行富集分析, 使用 PyMOL、AutoDock Tools、AutoDock Vina 软件以及 PDB 数据库进行分子对接。**结果** 共预测到 236 个芹菜素抗前列腺癌作用靶点, 主要与激素反应、细胞死亡调控及激酶调节有关, 且京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集通路与前列腺癌密切相关。筛选得到 70 个核心靶点, 分子对接发现 B 细胞淋巴瘤因子-2 (Bcl-2)、V-Jun 肉瘤病毒癌基因同源物 (JUN)、低氧诱导因子-1A (HIF-1A)、肿瘤坏死因子 (TNF)、ERG、雌激素相关受体 α (ESRRA) 与芹菜素有良好结合力。**结论** 芹菜素通过多靶点和多通路实现抗前列腺癌作用。

关键词: 芹菜素; 前列腺癌; 生物信息学; 网络药理学; 分子对接; B 细胞淋巴瘤因子-2; 低氧诱导因子-1A; 肿瘤坏死因子

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)06-1417-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.06.007

Mechanism of apigenin against prostate cancer based on bioinformatics and network pharmacology

SU Zhikai¹, ZHOU Yinglin¹, HU Lei¹, CHEN Haoqiang¹, ZHOU Jianfu², YIN Zhenchao³

1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

2. Department of Urology, The Second Affiliated Hospital, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510370, China

3. Department of Urology, Guangzhou Dongsheng Hospital, Guangzhou 510140, China

Abstract: Objective To explore the molecular mechanism of apigenin against prostate cancer through bioinformatics combined with network pharmacology including molecular docking. **Methods** To predicted apigenin drug targets were by ETCM, HERB, HIT 2.0 and SwissTargetPrediction databases. Differential genes in TCGA and GEO data sets were calculated as prostate cancer prediction targets, and supplemented by GeneCards and OMIM databases. STRING database and Cytoscape software were used to construct the target protein interaction network and screen the core targets. Metascape platform was used for target enrichment analysis. Softwares such as PyMOL, AutoDock Tools, AutoDock Vina and PDB database were used for molecular docking. **Results** A total of 236 apigenin against prostate cancer targets were predicted, mainly related to response to hormone, positive regulation of cell death and regulation of kinase activity, and the KEGG enrichment pathways were closely related to prostate cancer. Among the 236 targets, 70 key targets were identified by molecular docking. Bcl-2, JUN, HIF-1A, TNF, ERG, and ESRRA had a good binding ability with apigenin. **Conclusion** Apigenin exerts anti-prostate cancer effect through multi-target and multi-pathway mechanisms.

Key words: apigenin; prostate cancer; bioinformatics; network pharmacology; molecular docking; Bcl-2; HIF-1A; TNF

前列腺癌是威胁老年男性健康与寿命的重大疾病, 在全球范围内, 前列腺癌约占所有男性恶性肿瘤的 13.5%, 位居第 2 位^[1-2]。在我国超过 2/3 的患者确诊时已经是晚期, 是我国男性泌尿生殖系统中

收稿日期: 2024-01-25

基金项目: 广东省医学科学技术研究基金项目 (A2020239)

作者简介: 苏智楷, 本科, 临床医学专业。E-mail: 260796059@qq.com

*通信作者: 殷振超 E-mail: zhenchao_yin@126.com

发病趋势和致死趋势最高的肿瘤^[3]。传统中草药及其药效成分具有多通路、多靶点的独特优势,在控制前列腺癌发展和提高患者生活质量方面起到重要的作用^[4-5]。芹菜素作为一种广泛存在于植物中的天然黄酮类小分子,在降糖^[6-7]、抗炎^[8]、免疫调节^[9]、神经保护^[10]和抗肿瘤^[11]方面表现出广泛且良好的药效。最新的多项研究成果证明芹菜素在细胞和动物实验中表现出对前列腺癌细胞和组织有良好的抑制作用^[12-14],但其详细的分子作用机制尚未完全阐明。本研究通过 TCGA 和 GEO 数据库前列腺癌患者的测序样本开展生物信息学分析,联合网络药理学^[15]和分子对接技术系统性地探索了芹菜素抗前列腺癌潜在的分子机制,为其研究与研发提供理论基础与证据。

1 材料与方法

1.1 芹菜素药物作用靶点获取

利用 ETCM 数据库 (<http://www.tcmip.cn/>)、ETCM)、HERB 数据库 (<http://herb.ac.cn/>) 和 HIT 2.0 数据库 (<http://hit2.badd-cao.net/>) 以“apigenin”为关键词检索芹菜素的药物作用靶点。从 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 检索芹菜素“SDF”格式 2D 结构式,并将其输入 SwissTarget Prediction 数据库 (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) 预测药物作用靶点,限定物种为“homo sapiens”,设置条件“probability>0”。结合 UniProt 蛋白质数据库 (<https://www.uniprot.org/>),限定物种为“human”,将蛋白靶点转换为对应的基因名,基因名以官方名称为标准。汇总芹菜素药物作用靶点,删除重复值并剔除无对应靶点的数据。

1.2 前列腺癌疾病靶点筛选

从 TCGA 数据库 (<https://portal.gdc.cancer.gov/>) 下载 TCGA-PRAD 数据集转录组数据,其中包括 378 例前列腺癌组织和 46 例正常组织。从 GEO 数据库 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) 下载 GSE46602 数据集^[16]数据,其中包含了 40 例前列腺癌组织和 14 例正常组织。借助 R 软件“limma”包对数据进行差异分析,差异基因筛选标准设置为 $P<0.01$ 且 $|\log_2FC|>1$,差异分析结果以火山图和热图形式展示。此外,以“prostate cancer”为关键词,分别在 OMIM 数据库 (<https://omim.org/>) 和 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>) 检索前列腺癌相关疾病靶点,最后将差异基因和数据库靶点合并去重作为前列腺癌的疾病靶点。

1.3 “活性成分-交集靶点”网络构建

将芹菜素药物作用靶点和前列腺癌疾病靶点数据导入 Venny 2.1 数据库在线平台 (<http://www.ehbio.com/test/venn/>) 得到交集靶点,即为芹菜素抗前列腺癌作用靶点。将“芹菜素”和“芹菜素抗前列腺癌作用靶点”导入 Cytoscape 3.9.1 软件,构建“活性成分-交集靶点”网络图。

1.4 交集靶点蛋白质相互作用 (PPI) 网络构建与核心靶点筛选

将芹菜素抗前列腺癌作用靶点导入 STRING 数据库 (<https://cn.string-db.org/>),物种选择“homo sapiens”,其余条件按默认设置,将获得蛋白质相互作用关系数据导入 Cytoscape 3.9.1 软件,构建 PPI 网络图。利用 Clusterviz 插件筛选核心作用靶点并绘制核心作用靶点网络图。按 degree 大小设置蛋白质图标大小和颜色深浅,直观反映该蛋白在 PPI 网络中的重要性。

1.5 基因本体 (GO) 功能富集分析、京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析

将芹菜素与前列腺癌的交集靶点导入到 Metascape 数据库 (<http://metascape.org/>),设定物种为“homo sapiens”,以 $P\leq 0.05$ 为筛选条件,进行 GO 功能和 KEGG 富集分析。将富集分析结果上传至生物信息学云平台 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>),以 P 值和数量为参数绘制气泡图。

1.6 分子对接

上述 PPI 网络中与其他基因、活性成分和通路均有良好相关性的核心靶点,在查阅文献^[17-19]后筛选保留 6 个密切度高的核心蛋白进行分子对接。利用 PubChem 数据库下载核心靶点蛋白的 2D 结构,利用 Open Babel 2.3.2 软件将 SDF 文件转成 PDB 文件。在 PDB 数据库 (<http://www.rcsb.org/pdb/>) 检索核心靶点蛋白的晶体结构,使用 PyMOL 2.3.4 软件对受体蛋白进行去水和去配体操作,利用 AutoDock Tools 软件完成加氢等操作,分别将受体蛋白和配体小分子转化为 pdbqt 格式,应用软件 AutoDock Vina 1.1.2 开展分子对接操作,选取结合能最小的构象作为分子对接结果。一般来说结合能小于 -5.0 kcal/mol ($1\text{ cal}=4.2\text{ J}$) 被认为具有良好的结合潜力,运用 Py-MOL 软件将分子对接结果进行可视化。

2 结果

2.1 芹菜素药物作用靶点获取

利用 ETCM、HERB、HIT2.0 和 Swisstarget

Prediction 数据库获取芹菜素的药物作用靶点, 并通过 Uniprot 数据库将芹菜素药物作用靶点蛋白名转化为官方基因名, 合并且删除重复项后获得芹菜素潜在的药物作用靶点 259 个。

2.2 前列腺癌疾病靶点筛选与检索

Limma 差异分析结果显示, TCGA-PRAD 数据集共得到 564 个差异基因, 包括 431 个上调基因和

133 个下调基因 (图 1A), 而 GSE46602 数据集共得 1 232 个差异基因, 包括 466 个上调基因和 766 个下调基因 (图 1B)。OMIM 数据库则挖掘得到 496 个前列腺癌相关靶点; GeneCards 数据库挖掘得到 14 355 个靶点, 设置 relevance score ≥ 20 为筛选标准, 筛选获得靶点 1 109 个; 4 项合并去重后共得到 3 253 个前列腺癌疾病相关靶点。

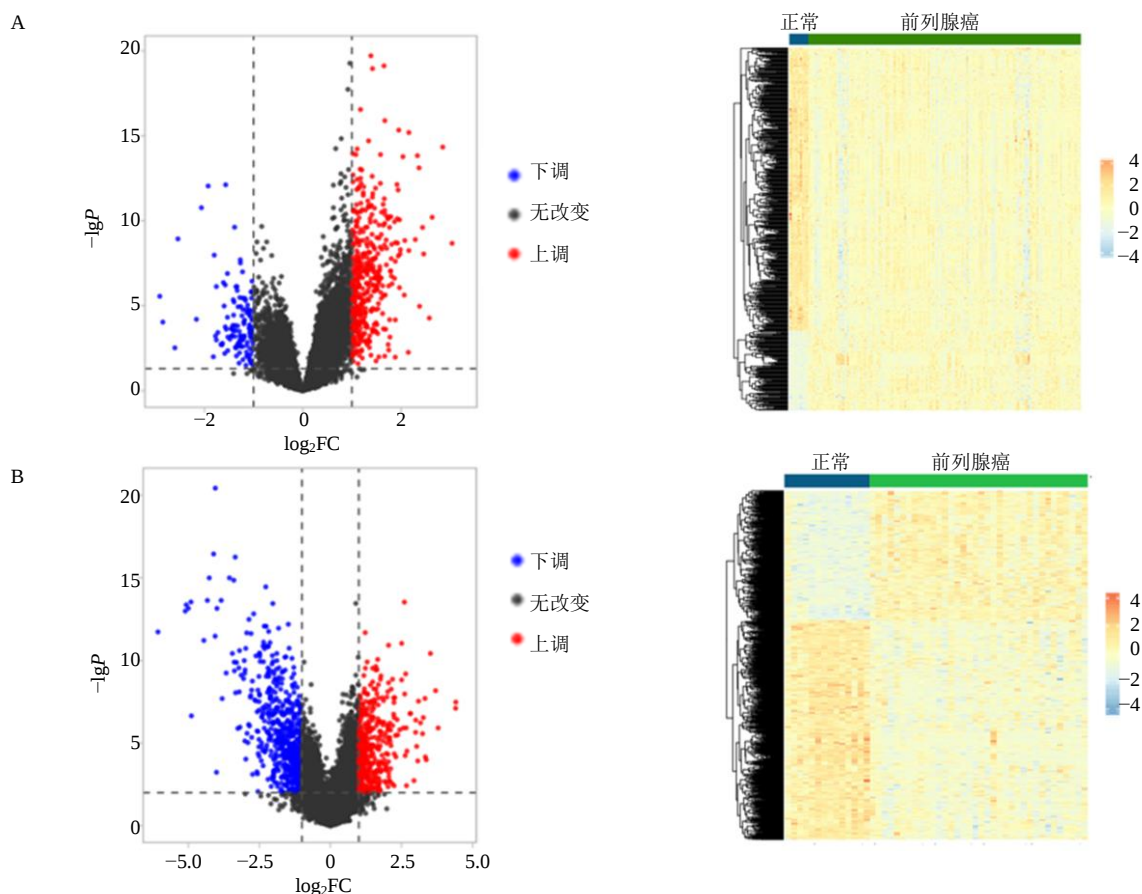


图 1 TCGA-PRAD 数据集 (A)、GEO 数据库 (B) 差异基因分析结果

Fig. 1 Results of differential gene analysis in TCGA-PRAD dataset (A) and GEO database (B)

2.3 “活性成分 - 交集靶点”网络构建

将筛选所得芹菜素潜在药物作用靶点和前列腺癌疾病靶点导入 Venny 2.1 网站绘制韦恩图, 获得交集靶点 236 个 (图 2)。应用 Cytoscape 3.9.1 软件构建“活性成分 - 交集靶点”网络图 (图 3)。表明芹菜素抗前列腺癌是基于多靶点的复杂协同作用。

2.4 PPI 网络的构建与核心靶点分析

将 236 个芹菜素抗前列腺癌作用靶点输入 STRING 数据库中初步构建 PPI 网络并导出互作数据, 借助 Cytoscape 3.9.1 软件进行芹菜素抗前列腺癌作用靶点的 PPI 网络图绘制 (图 4A)。除去 2 个游离的靶点, 芹菜素抗前列腺癌作用靶点的 PPI 网

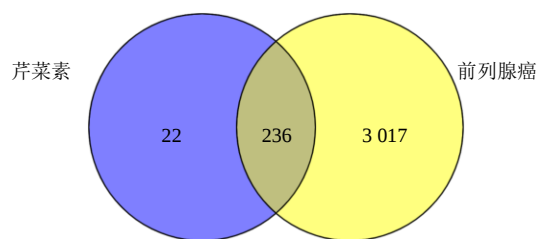


图 2 芹菜素作用靶点与前列腺癌疾病靶点韦恩图

Fig. 2 Apigenin target and prostate cancer target Venn diagram

络内分布 234 个节点和 4 631 条边, 平均 degree 为 0.64。在核心靶点分析时, 借助 Cytoscape 3.9.1 软

2.5 富集分析结果

2.5.1 GO 富集分析 通过 Metascape 数据库对 236 个芹菜素抗前列腺癌作用靶点进行 GO 功能富集分

析,以 P 值大小选取生物过程(BP)、细胞组分(CC)和分子功能(MF)3个项目排名前10位的数据进行可视化分析(图5)。

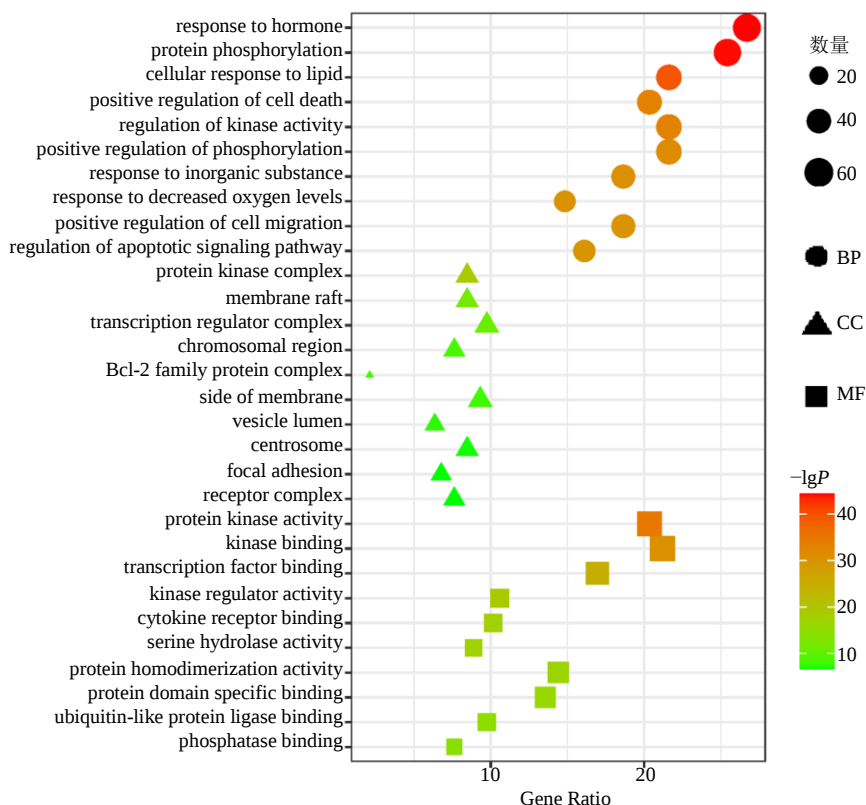


图5 GO 富集分析

Fig. 5 GO enrichment analysis

结果表明,芹菜素抗前列腺癌涉及多个 BP,影响多种 CC 和 MF,其中 BP 富集结果 192 项,主要涉及对激素的反应(response to hormone)、蛋白质磷酸化(protein phosphorylation)、细胞对脂质的反应(cellular response to lipid)、细胞死亡的正向调控(positive regulation of cell death)、激酶活性的调节(regulation of kinase activity); CC 富集结果 23 项,主要涉及蛋白激酶复合物(protein kinase complex)、膜筏(membrane raft)、转录调节复合物(transcription regulator complex)和染色质区域(chromosomal region); MF 富集结果 37 项,主要涉及蛋白激酶活性(protein kinase activity)、激酶结合(kinase binding)、转录因子结合(transcription factor binding)、激酶调节器活性(kinase regulator activity)和细胞因子受体结合(cytokine receptor binding)。

2.5.2 KEGG 富集分析 在 KEGG 富集分析中共获得 177 条相关信号通路,按 P 值大小排序,选取排名前 20 位的通路进行数据可视化分析(图6)。

其中,肿瘤信号通路(pathways in cancer)、NF-kappa B 信号通路(NF-kappa B signaling pathway)、FoxO 信号通路(FoxO signaling pathway)、p53 信号通路(p53 signaling pathway)、肿瘤微小 RNA(MicroRNAs in cancer)、癌症中的转录失调(transcriptional misregulation in cancer)等通路可能与芹菜素抗前列腺癌密切相关。

2.6 分子对接

选取 6 个核心靶点蛋白与芹菜素进行分子对接。以结合能数值大小评价分子对接结果,结合能越小,说明配体与受体结合的能力越强。当结合能在 -5 kcal/mol 及以下的水平,表示配体和受体具备良好的结合活性;而当结合能小于 -7 kcal/mol 时,一般认为配体与受体结合的活性非常强。结果显示芹菜素与核心靶点蛋白的结合能在 $-10 \sim -7.1$ kcal/mol,可见芹菜素与核心靶点蛋白之间的结合活性非常高(表2)。核心靶点蛋白与芹菜素对接分子对接模式图见图7。

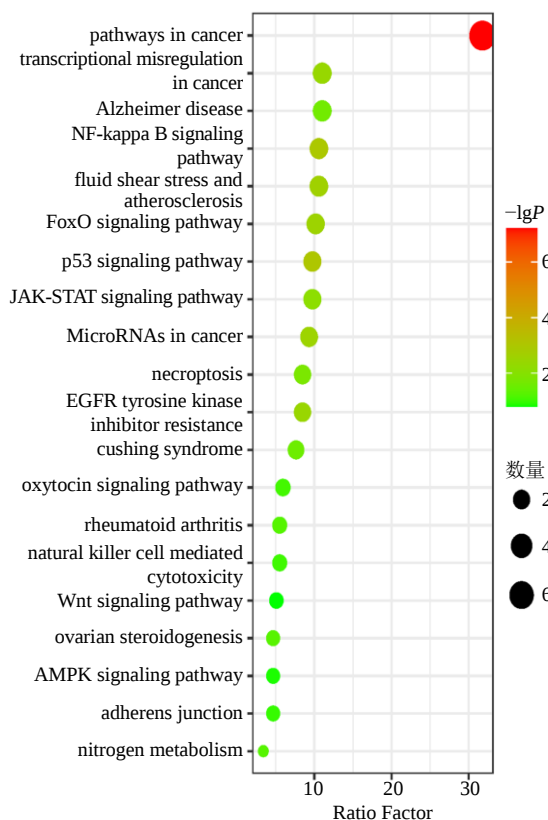


图 6 KEGG 富集分析
Fig. 6 KEGG enrichment analysis

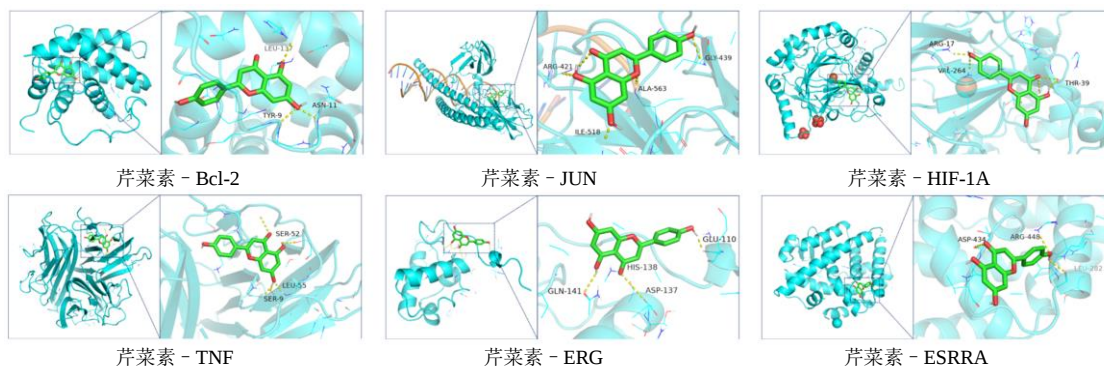


图 7 芹菜素与核心靶点蛋白分子对接
Fig. 7 Apigenin and core target protein molecules docking

节前列腺癌细胞与激素反应、蛋白激酶活性调节、转录因子调控及细胞死亡正向调控等过程实现抗前列腺癌的作用。在 KEGG 通路富集分析中发现多条与前列腺癌密切相关信息通路,如 p53 信号通路^[25]、NF-kappa B 信号通路^[26]、FoxO 信号通路^[27]、癌症中的微 RNA^[28]、癌症中的转录失调^[29], 这些通路均与前列腺癌发生、凋亡和转移的调控密切相关,表明本研究所挖掘的芹菜素抗前列腺癌作用靶点具有

表 2 芹菜素与核心靶蛋白分子对接结果
Table 2 Results of the docking between apigenin and core target protein

靶点	与芹菜素结合能/(kcal mol ⁻¹)
Bcl-2	-8.2
JUN	-10.0
HIF-1A	-8.3
TNF	-7.4
ERG	-7.1
ESRR	-7.6

3 讨论

前列腺癌最常用的治疗方法包括前列腺根治手术、内分泌治疗和放射治疗等,但治疗引起的不良反应常常会造成病人尿失禁、功能障碍以及直肠功能破坏,给患者造成极大的生命质量困扰^[20-22],探索药效和作用靶点明确的中药新药或许可以为前列腺癌的治疗提供新思路。多项研究报道了芹菜素抗前列腺癌的作用^[23-24],探索芹菜素抗前列腺癌作用靶点和通路调控机制,为下一步芹菜素药物开发和前列腺癌防治的临床应用提供依据。

本研究共挖掘出 236 个芹菜素抗前列腺癌作用靶点,说明芹菜素通过多靶点发挥抗前列腺癌作用。GO 功能富集分析结果提示,芹菜素很可能通过调

一定的可靠性。

为了进一步明确芹菜素抗前列腺癌的核心作用靶点,本研究在 PPI 网络的基础上筛选出 70 个核心作用靶点,结合已报道的研究结果,筛选出 6 个核心靶点进行分子对接。多数早期前列腺癌属于雄激素依赖性肿瘤,雄激素受体的调节成为抗肿瘤治疗的一大思路^[30]。Bcl-2 是雄激素非依赖性前列腺癌去势治疗后的重要靶分子,会增加晚期前列腺癌中

对雄激素抵抗性^[31], 而抑制 Bcl-2 的表达可增加前列腺癌细胞对药物的敏感性^[32]。c-Jun 单独作为雄激素受体的辅助因子, 通过转录因子活化蛋白 1 (AP-1) 的形成, 进而激活不依赖于雄激素的雄激素调节基因^[33], 抑制雄激素受体功能。HIF-1A 在体外促进肿瘤增殖, 在体内促进肿瘤生长。HIF1A 在体内的稳定表达可以在缺乏内源性雄激素的情况下恢复肿瘤的生长^[34]。TNF- α 在血清中的水平与前列腺癌患者血清 Gleason 评分水平呈正相关^[35], 在高转移性人前列腺癌细胞系 PC-3 中 TNF- α 能强诱导肿瘤促进因子 LCN2 mRNA 和蛋白表达^[36]。在前列腺癌患者中, 雄激素受体 (AR) 介导的前列腺细胞中 ERG 的过表达, 并且过表达 ERG 的前列腺癌细胞活性受 ERG 调控^[37]。ERG 基因沉默后, 细胞周期在 G₀/G₁ 期出现阻滞, 可以抑制前列腺细胞生长^[38]。ESRRA 编码的蛋白雌激素相关受体 α (ERR α) 是一类孤儿核受体, 抑制 ERR α 活性可以减少前列腺癌细胞中 DHT 的产生并抑制 AR 信号转导^[39]。并且 ERR α 的上调与前列腺癌中致癌转录因子 ERG 的表达密切相关, 这样共表达模式的增加与患者的 Gleason 评分和肿瘤转移密切相关^[40]。以上研究的报道证实这些核心靶点在前列腺癌的进展和防治中起到关键的作用, 也证实了芹菜素抗前列腺癌的潜在价值。分子对接的结果也发现 Bcl-2、JUN、HIF-1A、TNF、ERG 和 ESRRA 与芹菜素有非常强的结合潜力, 进一步说明它们可能是芹菜素抗前列腺癌的关键作用靶点。

综上所述, 本研究通过生物信息学联合网络药理学包括分子对接技术, 对芹菜素抗前列腺癌的作用机制进行系统性地探索。研究结果证实了芹菜素抗前列腺癌的潜在价值, 进一步表明芹菜素通过多靶点、多通路调节前列腺癌细胞对激素反应、调节癌细胞死亡调控激酶的活性, 为后续研究及前列腺癌临床治疗提供了理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, *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] Kong F M, Wang C R, Zhang J, *et al.* Chinese herbal medicines for prostate cancer therapy: From experimental research to clinical practice [J]. *Chin Herb Med*, 2023, 15(4): 485-495.
- [3] 李星, 曾晓勇. 中国前列腺癌流行病学研究进展 [J]. *肿瘤防治研究*, 2021, 48(1): 98-102.
- [4] 李小江, 牟睿宇, 郭明歆, 等. 中医药治疗去势抵抗性前列腺癌的研究进展 [J]. *中草药*, 2019, 50(4): 1007-1011.
- [5] 李天雨, 陈子珺, 李云森. 中药干预雄激素受体治疗前列腺癌的研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(6): 1331-1334.
- [6] Wang N, Yi W J, Tan L, *et al.* Apigenin attenuates streptozotocin-induced pancreatic β cell damage by its protective effects on cellular antioxidant defense [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2017, 53(6): 554-563.
- [7] 赵岗, 杨丽, 樊秀梅. 芹菜素通过 PI3K/Akt 通路对妊娠期糖尿病大鼠胰岛素抵抗的作用 [J]. *药物评价研究*, 2020, 43(3): 417-422.
- [8] 丁敏芮, 曲彦洁, 安红梅. 芹菜素对心血管及神经系统疾病抗炎作用机制的研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(7): 103-106.
- [9] 游万辉, 梁清华, 曾光, 等. 芹菜素对小鼠 T 细胞增殖及细胞因子基因表达的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2009, 27(6): 1194-1197.
- [10] Zhao F X, Dang Y H, Zhang R P, *et al.* Apigenin attenuates acrylonitrile-induced neuro-inflammation in rats: Involved of inactivation of the TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 75: 105697.
- [11] 陈锦芳, 郭世威, 胡兵. 芹菜素抗肿瘤作用及机制 [J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(5): 115-118.
- [12] Erdogan S, Turkekul K, Serttas R, *et al.* The natural flavonoid apigenin sensitizes human CD44⁺ prostate cancer stem cells to cisplatin therapy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 88: 210-217.
- [13] Chien M H, Lin Y W, Wen Y C, *et al.* Targeting the SPOCK1-snail/slug axis-mediated epithelial-to-mesenchymal transition by apigenin contributes to repression of prostate cancer metastasis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 246.
- [14] Erdogan S, Doganlar O, Doganlar Z B, *et al.* The flavonoid apigenin reduces prostate cancer CD44⁽⁺⁾ stem cell survival and migration through PI3K/Akt/NF- κ B signaling [J]. *Life Sci*, 2016, 162: 77-86.
- [15] 牛明, 张斯琴, 张博, 等. 《网络药理学评价方法指南》解读 [J]. *中草药*, 2021, 52(14): 4119-4129.
- [16] Mortensen M Mørck, Høyer S, Lynnerup A S, *et al.* Expression profiling of prostate cancer tissue delineates genes associated with recurrence after prostatectomy [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 16018.
- [17] Yao M, Rogers L, Suchowerska N, *et al.* Sensitization of

- prostate cancer to radiation therapy: Molecules and pathways to target [J]. *Radiother Oncol*, 2018, 128(2): 283-300.
- [18] Adamaki M, Zoumpourlis V. Prostate cancer biomarkers: From diagnosis to prognosis and precision-guided therapeutics [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 228: 107932.
- [19] Xu Z Y, Wang Y L, Xiao Z G, *et al*. Nuclear receptor ERR α and transcription factor ERG form a reciprocal loop in the regulation of TMPRSS2: ERG fusion gene in prostate cancer [J]. *Oncogene*, 2018, 37(48): 6259-6274.
- [20] 薛蔚, 董樑, 钱宏阳, 等. 前列腺癌新辅助治疗与辅助治疗的现状及进展 [J]. 北京大学学报: 医学版, 2023, 55(5): 775-780.
- [21] Evans A J. Treatment effects in prostate cancer [J]. *Mod Pathol*, 2018, 31(S1): S110-S121.
- [22] 吴威, 李楠, 于长禾, 等. 基于文献报道中医古方治疗前列腺癌的用药分析 [J]. 中草药, 2021, 52(18): 5688-5696.
- [23] Shukla S, Kanwal R, Shankar E, *et al*. Apigenin blocks IKK α activation and suppresses prostate cancer progression [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(31): 31216-31232.
- [24] Zhu Y, Wu J, Li S Q, *et al*. Apigenin inhibits migration and invasion via modulation of epithelial mesenchymal transition in prostate cancer [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(2): 1004-1008.
- [25] Li X C, Li T, Chen D H, *et al*. Overexpression of lysine-specific demethylase 1 promotes androgen-independent transition of human prostate cancer LNCaP cells through activation of the AR signaling pathway and suppression of the p53 signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(1): 584-592.
- [26] Chen C D, Sawyers C L. NF-kappa B activates prostate-specific antigen expression and is upregulated in androgen-independent prostate cancer [J]. *Mol Cell Biol*, 2002, 22(8): 2862-2870.
- [27] Liu X R, Zhang Y P, Wang Y J, *et al*. Protein phosphorylation in cancer: Role of nitric oxide signaling pathway [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(7): 1009.
- [28] Lai X D, Guo Y C, Guo Z T, *et al*. Downregulation of microRNA-574 in cancer stem cells causes recurrence of prostate cancer via targeting REL [J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(6): 3651-3656.
- [29] Chua F Y, Adams B D. Androgen receptor and miR-206 regulation in prostate cancer [J]. *Transcription*, 2017, 8(5): 313-327.
- [30] Zhou J F, Wang Y L, Wu D L, *et al*. Orphan nuclear receptors as regulators of intratumoral androgen biosynthesis in castration-resistant prostate cancer [J]. *Oncogene*, 2021, 40(15): 2625-2634.
- [31] Soliman L, De Souza A, Srinivasan P, *et al*. The role of Bcl-2 proteins in the development of castration-resistant prostate cancer and emerging therapeutic strategies [J]. *Am J Clin Oncol*, 2021, 44(7): 374-382.
- [32] Ruiz de Porras V, Wang X C, Palomero L, *et al*. Taxane-induced attenuation of the CXCR2/Bcl-2 axis sensitizes prostate cancer to platinum-based treatment [J]. *Eur Urol*, 2021, 79(6): 722-733.
- [33] Edwards J, Krishna N S, Mukherjee R, *et al*. The role of c-Jun and c-Fos expression in androgen-independent prostate cancer [J]. *J Pathol*, 2004, 204(2): 153-158.
- [34] Tran M G B, Bibby B A S, Yang L J, *et al*. Independence of HIF1 α and androgen signaling pathways in prostate cancer [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 469.
- [35] Zhou J T, Chen H J, Wu Y Y, *et al*. Plasma IL-6 and TNF- α levels correlate significantly with grading changes in localized prostate cancer [J]. *Prostate*, 2022, 82(5): 531-539.
- [36] Schröder S K, Asimakopoulou A, Tillmann S, *et al*. TNF- α controls Lipocalin-2 expression in PC-3 prostate cancer cells [J]. *Cytokine*, 2020, 135: 155214.
- [37] Lorenzin F, Demichelis F. Past, current, and future strategies to target ERG fusion-positive prostate cancer [J]. *Cancers*, 2022, 14(5): 1118.
- [38] Abou-Ouf H, Zhao L, Bismar T A. ERG expression in prostate cancer: biological relevance and clinical implication [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142(8): 1781-1793.
- [39] Xu Z Y, Ma T Y, Zhou J F, *et al*. Nuclear receptor ERR α contributes to castration-resistant growth of prostate cancer via its regulation of intratumoral androgen biosynthesis [J]. *Theranostics*, 2020, 10(9): 4201-4216.
- [40] Xu Z Y, Wang Y L, Xiao Z G, *et al*. Nuclear receptor ERR α and transcription factor ERG form a reciprocal loop in the regulation of TMPRSS2: ERG fusion gene in prostate cancer [J]. *Oncogene*, 2018, 37(48): 6259-6274.

[责任编辑 高源]