神经内分泌性前列腺癌肿瘤微环境：细胞参与者、分子机制及免疫治疗前景

甄楚倩[1]，利翠莲[2]，赵善超[1,2]
[1]南方医科大学南方医院泌尿外科，广东 广州 510515；[2]南方医科大学第五附属医院泌尿外科，广东 广州 510900

摘要：神经内分泌性前列腺癌是一种源于去势抵抗性前列腺癌治疗后、具有高度侵袭性和治疗抵抗性的亚型。其发生发展不仅源于肿瘤细胞自身突变，肿瘤微环境也起着关键的驱动作用。本文综述了神经内分泌性前列腺癌中肿瘤微环境的关键细胞成分与非细胞成分如何相互作用，共同促进神经内分泌分化和治疗抵抗。鉴于当前治疗方案效果有限，本文进一步展望了免疫治疗的前景，包括免疫检查点抑制剂和针对DLL3等新靶点的疗法。深入理解神经内分泌性前列腺癌与其肿瘤微环境之间动态的相互作用，对于开发有效的联合免疫疗法以克服治疗抵抗、改善患者预后至关重要。
关键词：神经内分泌型前列腺癌；肿瘤微环境；免疫治疗

The tumor microenvironment of neuroendocrine prostate cancer: cellular participants, molecular mechanisms, and immunotherapeutic prospects

ZHEN Chuqian[1], LI Cuilian[2], ZHAO Shanchao[1,2]
[1]Department of Urology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; [2]Department of Urology, the Fifth Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510900, China

Abstract: Neuroendocrine prostate cancer (NEPC) is a highly aggressive and treatment-resistant variant that emerges following therapy for castration-resistant prostate cancer. Its pathogenesis is driven not only by tumor cell-intrinsic mutations but also critically by the tumor microenvironment (TME). This review summarizes how key cellular and non-cellular components within the TME of NEPC interact to collectively promote neuroendocrine differentiation and therapy resistance. Given the limited efficacy of current treatment options, this review further explores the promising prospects of immunotherapy, including immune checkpoint inhibitors and novel targeted therapies against antigens such as DLL3. A deeper understanding of the dynamic interactions between NEPC and its TME is crucial for developing effective combination immunotherapies to overcome treatment resistance and improve patient outcomes.
Keywords: neuroendocrine prostate cancer; tumor microenvironment; immunotherapy

前列腺癌（PCa）是全球男性中发病率第二高的恶性肿瘤，其疾病演进常受到治疗选择的深刻影响[1]。雄激素剥夺疗法（ADT）作为晚期PCa的一线治疗方案，虽初期有效，但多数患者最终会进展为去势抵抗性前列腺癌（CRPC）[2]。随后应用的新一代雄激素受体通路抑制剂（ARPIs），如恩杂鲁胺与阿比特龙，虽能进一步控制疾病，却也面临着耐药挑战。其中有15%~20%的患者通过细胞谱系可塑性，转化为一种高度侵袭性的亚型-神经内分泌性前列腺癌（NEPC）[2]。

NEPC以其独特的临床与分子特征区别于常规PCa，包括AR受体信号通路缺失、神经内分泌标志物表达、对激素治疗不敏感、易发生内脏转移以及预后极差[3]。传统上，对其发病机制的研究多集中于肿瘤细胞自身，如N-MYC过表达、RB1和TP53缺失等关键的基因组与表观遗传学事件[4]。然而，越来越多的证据表明，肿瘤微环境（TME）在NEPC的发生、发展及治疗抵抗中扮演了不可或缺的角色[5]。TME是一个由多种细胞成分（如肿瘤相关巨噬细胞、髓源性抑制细胞、癌症相关成纤维细胞、间充质干细胞等）和非细胞成分（如细胞因子、趋化因子、细胞外基质）构成的复杂生态系统[6]。这些组分通过复杂的相互作用，共同构成了驱动神经内分泌分化的“土壤”：免疫抑制性细胞通过分泌IL-6等因子直接诱导神经内分泌分化；基质细胞通过表观遗传重塑与旁分泌信号通路（如SFRP1/mTOR轴）促进肿瘤细胞表型转化；而细胞外基质的重塑与丰富的炎症因子网络则为这一过程提供了结构支持和信号基础[6]。

目前，NEPC的临床治疗选择有限，主要以铂类化疗为主，但效果不尽人意[7]，凸显了开发新型疗法的紧迫性。鉴于NEPC与小细胞肺癌（SCLC）在病理和临床上的高度相似性，以及其TME所呈现的独特免疫景观，针对免疫检查点（如PD-1/PD-L1）、特异性靶点（如DLL3）

收稿日期：2025-11-19
基金项目：国家自然科学基金面上项目（82272856）；广州市市校（院）企联合资助项目（2025A03J3224）
Supported by National Natural Science Foundation of China (82272856).
作者简介：甄楚倩，在读博士研究生，E-mail: zhenchuqian1224@163.com；利翠莲，副主任护师，E-mail: 2422147657@qq.com；甄楚倩、利翠莲共同为第一作者
通信作者：赵善超，博士，主任医师，教授，E-mail: lulululu@smu.edu.cn

的免疫治疗策略正成为极具前景的研究方向[8]。因此，深入剖析NEPC肿瘤微环境中各组分间的相互作用网络，不仅对于阐明疾病本质至关重要，也将为突破当前治疗瓶颈、开发精准有效的免疫联合治疗方案奠定坚实的理论基础。

尽管已有综述分别探讨了NEPC的肿瘤细胞可能的发生机制[6, 9, 10]或TME的个别组分[11-13]，但目前尚缺乏将TME中多元的细胞与非细胞成分置于一个动态交互的网络中进行系统整合的研究框架，并以此为基础构建免疫治疗的联合策略逻辑框架。基于此，本文旨在系统梳理NEPC肿瘤微环境中关键细胞参与者与非细胞成分的作用机制，并在此基础上，首次提出一个整合性的视角：将TME视为一个驱动NEPC谱系可塑性和治疗抵抗的功能性生态系统。通过剖析该系统中不同组分间的协同与反馈回路，本文进一步展望了基于TME特征的免疫治疗前景，尤其是联合靶向肿瘤细胞（如DLL3）与微环境（如免疫检查点）的潜在策略，以期为突破当前治疗瓶颈提供新的理论依据。

1 NEPC的特征

1.1 NEPC的发生

PCa作为全球男性第二大常见癌种，根据2022年世界卫生组织国际癌症研究机构（IARC）发布的癌症统计数据显示，2022年全球新增病例估计为150万，死亡病例为39.7万，是男性癌症死亡的第五大原因[1]。ADT是PCa的一线治疗手段，在疾病早期对多数PCa患者显示出良好的治疗效果[14]。随着PCa逐渐适应低睾酮环境，多数患者会在18~36个月内进展为CRPC[15]。为此，新一代ARPIs如恩杂鲁胺与阿比特龙被开发，以针对CRPC。尽管如此，仍有部分患者会对ARPIs产生耐药，有20%~25%的病例通过细胞重编程摆脱了对AR信号的依赖，进而转化为NEPC[2]。该类肿瘤的特征包括获得神经内分泌表型、AR表达缺失或显著降低，以及不依赖于AR信号通路的增殖行为[14]。

目前学界普遍将NEPC的形成归纳为两种理论模型，即“新发NEPC”与“治疗诱导的NEPC”（t-NEPC）。前者指正常前列腺上皮细胞在RB1缺失和p53失活等遗传事件驱动下，直接转化为神经内分泌表型[16]，成为少数原发NEPC的来源；后者则指原本表现为AR信号缺失的难治性PCa，在经历ADT或ARPIs治疗后，通过神经内分泌谱系可塑性转化为NEPC[17]。临床观察表明，t-NEPC占绝大多数，而新发NEPC仅占不到2%[18]。

目前，关于CRPC向NEPC转化的确切机制尚未完全明确，尤其关于该过程是经由直接转分化还是以中间干细胞样状态为过渡，仍存有争议。现有研究提示，推动该转化过程的关键因素包括：基因组变异、表观遗传修饰、转录因子失调、剪接因子与非编码RNA异常、信号通路及相关生物学过程改变以及肿瘤微环境的影响[4]。在众多机制中，基因组与表观遗传层面的改变研究较为深入，已确认N-MYC与AURKA过表达，以及PTEN、RB1和TP53的失活为关键事件[4, 9]。这些改变与NEPC的治疗抵抗现象密切相关。

1.2 NEPC的临床特征

在临床表型方面，新发NEPC具有高度异质性，患者的治疗反应及预后差异显著。此外，多数患者在初诊时已伴有远处转移[3]。而t-NEPC则对AR靶向治疗具有内在耐药性，患者中位总生存时间通常不足1年[19]，常表现为内脏转移，血清PSA水平偏低或检测不到，对传统激素治疗不敏感，但仍对铂类化疗保留一定反应性[20]。

作为PCa的晚期亚型，NEPC通常表现为全身性疾病，45%~51%的患者在确诊时已出现转移，病灶侵袭性强，可累及肠道、膀胱、肾脏等局部组织，亦可转移至骨骼及肺、肝、中枢神经系统等内脏器官，偶见乳腺、泌尿道和肾上腺转移[21]。与CRPC相比，NEPC肿瘤负荷通常更大，更易出现骨转移与内脏转移，且二者转移模式存在明显差异：CRPC以骨转移为主，而NEPC的内脏转移率显著更高。内脏转移的器官数量被认为是影响NEPC患者生存的关键预后因素之一[7]。研究进一步证实，在CRPC向t-NEPC演进的过程中，肝转移风险显著上升[22]，这提示从前列腺腺癌到CRPC/混合型肿瘤，再到NEPC的进展可能构成一个生物学连续谱。尽管NEPC更易发生内脏转移已成为共识，其背后的具体分子机制仍有待阐明。

此外，NEPC患者血清中神经内分泌标志物水平常升高，且对ADT治疗不敏感[23]。由于该疾病类型罕见、侵袭性强，加之缺乏特异性诊断与监测生物标志物，其临床诊治至今仍面临严峻挑战。

2 NEPC与TME

尽管目前对NEPC的发生机制尚未完全阐明，但已有研究逐步揭示其形成涉及多层次的复杂过程。如前所述，t-NEPC的发生受到基因组变异、表观遗传调控、转录因子异常等多种机制的影响[4]。过去的研究多聚焦于肿瘤细胞本身的转分化过程及其基因组与表观基因组的复杂性，然而近年来越来越多的证据表明，TME与肿瘤细胞之间的相互作用在t-NEPC的发生与发展中同样扮演着关键角色[5]。

肿瘤微环境是一个由血管网络、免疫细胞、癌症相关成纤维细胞、细胞外基质及多种信号分子构成的肿瘤生存和发展的局部环境[5]。在NEPC中，TME呈现出高度异质性的特征，常伴随代谢重编程、缺氧状态、坏死区域增多以及异常有丝分裂活跃等病理改变[24]。这些动

态变化不仅促进了肿瘤的恶性演进，也为其适应治疗压力提供了条件。TME中的细胞成分与非细胞成分共同协调，在NEPC的谱系可塑性维持、治疗抵抗及远端转移中发挥重要作用[25]。本综述将重点讨论TME中各成分对NEPC的影响(图1)。

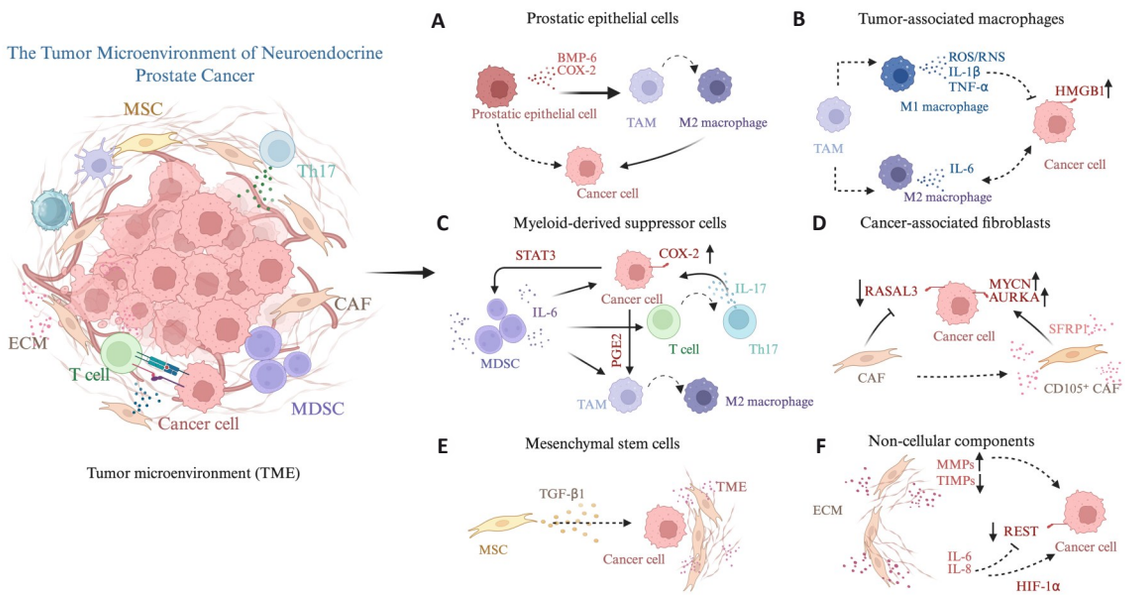

图1 TME中不同成分对NEPC的影响

Fig.1 The impact of different components in the TME on NEPC. **A:** Prostate epithelial cells promote the polarization of TAMs toward the M2 phenotype by secreting BMP-6 and COX-2, thereby facilitating the formation of NEPC. **B:** In the early stages of NEPC, TAMs primarily differentiate into the M1 type, inhibiting tumor growth by releasing ROS/RNS, IL-1β, and TNF-α. As the disease progresses, the upregulation of HMGB1 in NEPC tumor cells induces the polarization of TAMs toward the M2 type, which further promotes NEPC progression through the secretion of IL-6. **C:** NEPC tumor cells recruit MDSCs via the STAT3 signaling pathway. MDSCs not only directly secrete IL-6 to promote NEPC growth but also indirectly drive NEPC progression by promoting the polarization of TAMs toward the M2 phenotype and stimulating the generation of Th17 cells. Th17 cells induce the upregulation of COX-2 in NEPC through the secretion of IL-17, leading to increased PGE2 secretion, which further reinforces the M2 polarization of TAMs. **D:** CAFs can promote the occurrence of NEPC by inhibiting the expression of RASAL3 in tumor cells. CD105+ CAFs, through the release of SFRP1, upregulate MYCN and AURKA to induce neuroendocrine differentiation in tumor cells. **E:** MSCs promote the generation of NEPC by secreting TGF-β1. **F:** The pro-inflammatory cytokines IL-6 and IL-8 can induce the occurrence of NEPC by suppressing REST expression and upregulating HIF-1α. The upregulation of MMPs and downregulation of TIMPs in the ECM collectively promote the formation of NEPC. TME: Tumor Microenvironment; NEPC: Neuroendocrine prostate cancer; BMP-6: Bone morphogenetic protein6; COX-2: Cyclooxygenase-2; TAMs: Tumor-associated macrophages; ROS/RNS: Reactive oxygen/nitrogen species; IL-1β: Interleukin-1β; TNF-α: Tumor necrosis factor-α; HMGB1: High mobility group box 1; IL-6: Interleukin-6; MDSCs: Myeloid-derived suppressor cells; STAT3: Signal transducer and activator of transcription 3; Th17: T helper 17 cells; IL-17: Interleukin-17; PGE2: Prostaglandin E2; CAFs: Cancer-associated fibroblasts; RASAL3: RAS protein activator like 3; SFRP1: Secreted frizzled-related protein 1; MYCN: MYCN proto-oncogene; AURKA: Aurora kinase A; MSCs: Mesenchymal stem cells; TGF-β1: Transforming growth factor beta 1; IL-8: Interleukin-8; REST: RE-1 Silencing transcription factor; HIF-1α: Hypoxia-inducible factor 1-alpha; ECM: Extracellular matrix; MMPs: Matrix metalloproteinases; TIMPs: Tissue inhibitors of metalloproteinases.

2.1 TME中的细胞成分

NEPC的细胞景观主要由几个关键参与者主导，包括：前列腺上皮细胞、肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)、髓源性抑制细胞(MDSCs)、癌症相关成纤维细胞(CAFs)、间充质干细胞(MSCs)、血管内皮细胞(VECs)[6]。这些细胞成分并非孤立存在，而是通过复杂的信号对话与功能协同，共同塑造了NEPC的高度异质性、侵袭性生长能力及远处转移倾向，进而推动疾病的恶性进展。

2.1.1 前列腺上皮细胞

前列腺上皮细胞作为TME中最主要的细胞亚群，在结构维持与微环境调控中居于核心地位。它们不仅直接参与神经内分泌前列腺癌(NEPC)的细胞起源，也通过旁分泌机制调节TME中其他细胞成分的行为，从而间接推动NEPC的发生与发展。

在直接作用方面，NEPC本质上起源于前列腺上皮细胞向神经内分泌细胞的谱系转化。研究表明，前列腺

上皮细胞中叉头框蛋白C2(FOXC2)的表达上调可直接促进其向神经内分泌表型转分化,进而推动NEPC的病理进程[26]。此外,诸如MYCN、BRN2等关键基因也在这一谱系可塑性转变过程中发挥重要作用[14],共同赋予前列腺上皮细胞获得神经内分泌特征的能力。

在间接调控层面,前列腺上皮细胞通过分泌多种细胞因子积极参与TME的重塑。例如,其分泌的骨形态发生蛋白6(BMP-6)和环氧化酶2(COX-2)等信号分子,能够促使TAMs由具有抗肿瘤功能的M1表型向促进肿瘤发展的M2表型发生转换[27]。这种免疫微环境的极化进一步增强了局部免疫抑制状态,为NEPC的建立与维持提供了有利条件。

2.1.2 肿瘤相关巨噬细胞 TAMs是TME中最主要的免疫细胞群体,具有可塑性。TAMs可极化为两种功能迥异的亚型:经典活化的M1型与替代活化的M2型。在肿瘤发生初期,M1型TAMs占据主导地位,通过释放活性氧/氮物种(ROS/RNS)及促炎细胞因子(如IL-1β和TNF-α),在先天免疫防御及清除肿瘤细胞中发挥关键作用[28]。

随着肿瘤进展,TAMs的极化状态发生转变,由具有抗肿瘤功能的M1型逐渐转化为促进肿瘤发展的M2型。M2型TAMs通过多种机制促进肿瘤恶性演进,并参与诱导神经内分泌分化[29]。一项基于体外共培养体系及小鼠移植瘤模型的研究发现,M2型TAMs在恩杂鲁胺治疗诱导的NEPC中发挥促进作用。该研究显示,恩杂鲁胺治疗能上调高迁移率族蛋白B1(HMGB1)的表达[30]。HMGB1作为一种关键的晚期炎症介质,能够招募更多巨噬细胞浸润肿瘤区域[31],进而通过激活下游IL-6信号通路,协同促进神经内分泌表型的转化[30]。值得注意的是,上述结论主要源于临床前模型,其在人类NEPC患者中的确切作用仍有待大规模临床样本的验证。

2.1.3 髓源性抑制细胞 MDSCs是一类具有显著免疫抑制功能的异质性细胞群体,包含未成熟巨噬细胞、树突状细胞及粒细胞等多类髓系来源细胞[32]。在TME中,MDSCs能够抑制T细胞活化、阻碍树突状细胞成熟,并诱导自然杀伤(NK)细胞功能失活,从而形成有利于肿瘤逃逸的免疫抑制状态[32]。

目前关于MDSCs在NEPC形成中的作用尚待系统阐明,但已有研究提示其可能参与关键进程:一方面,基于动物模型的研究表明,STAT3信号通路的激活被证实对MDSCs的募集至关重要。这些被招募至肿瘤区域的MDSCs可通过直接分泌IL-6推动神经内分泌分化[33]。另一方面,MDSCs也通过调控TME中其他成分间接促进NEPC的发生。体外实验显示,MDSCs通过旁分泌IL-6信号促进TAMs向M2型极化[34],同时诱导初始T细胞分化为产生IL-17的辅助性T细胞(Th17)。升高的IL-17进一步刺激PCa细胞上调COX-2,该酶催化花生四烯酸转化为前列腺素E2(PGE2)。PGE2进而形成一个正向反馈环路,加强单核细胞向M2型TAMs的极化。这一系列步骤最终通过激活下游信号通路诱导神经内分泌分化[35],完成从免疫调节到上皮细胞表型转化的多步骤进程。需要指出的是,上述机制网络主要基于体外细胞实验和临床前模型,后续需要进一步证实在人体内是否以同样方式运作。

2.1.4 癌症相关成纤维细胞 CAFs作为TME中最丰富的间质细胞成分,是一类被活化的基质细胞,在PCa的进展、转移及免疫逃逸过程中发挥着关键作用。许多研究发现,CAFs同样在推动NEPC的发生中扮演着重要角色[36]。

一方面,基于细胞系的功能实验提示,CAFs可通过表观遗传机制促进NEPC的发展,如通过诱导Ras蛋白激活剂样蛋白3(RASAL3)的表观遗传沉默,进而推动肿瘤细胞向神经内分泌表型转化[37]。另一方面,一项结合了患者样本分析及小鼠模型的研究发现,特定CAFs亚群-CD105$^+$ CAFs,通过建立旁分泌信号轴参与NEPC的发生。CD105$^+$ CAFs通过分泌的卷曲相关蛋白1(SFRP1)激活下游信号转导,导致MYCN与AURKA表达上调,并进一步通过激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路,最终诱导神经内分泌转化[38]。

2.1.5 间充质干细胞 MSCs是一类具有多向分化潜能的多能干细胞,能够分化为成骨细胞、软骨细胞及脂肪细胞等各种间质细胞类型,其典型表面标志物包括CD73、CD105和CD90[39]。一项基于小鼠模型的研究表明,在ADT治疗下MSCs可通过分泌趋化因子CCL5诱导PCa的上皮间充质转化,增强PCa细胞的干细胞样特性[40]。这一特征提示其在NEPC发生中可能发挥着促进作用。

此外,在体外实验体系中,将MSCs与人PCa细胞系PC3进行共培养,观察到条件培养基中转化生长因子-β1(TGF-β1)的分泌水平随时间推移显著上升。TGF-β1通过激活其下游信号通路,进而诱导神经内分泌转化[40]。这些发现共同提示MSCs可能通过调节TME中的关键细胞因子,推动NEPC的进程。

2.1.6 血管内皮细胞 血管生成,即新血管的形成,是肿瘤进展的一个关键性标志。VECs在这一过程中扮演核心角色,肿瘤促进其增殖以增强TME内的血管生成。尽管VECs与NEPC形成之间的具体关联仍是一个持续研究的领域,但一些可促进血管生成的靶点被发现同时可促进神经内分泌表型的转化[41]。这提示了VECs

与NEPC的潜在联系。

2.2 TME中的非细胞成分

TME中的非细胞组分，包括各类可溶性因子与细胞外基质（ECM），它们同样在NEPC的谱系可塑性与疾病进展中扮演着不可或缺的重要角色。

肿瘤通过募集和激活免疫细胞，致使TME中的炎症因子浓度显著升高。这些因子为雄激素非依赖性细胞提供了自我更新与增殖的关键信号。雄激素非依赖性细胞正是NEPC形成的重要中间环节。体外研究显示，此类细胞能够自主分泌IL-8、IL-6及TGF-β等促炎因子，一方面帮助自身逃避凋亡，另一方面则直接诱导神经内分泌转化[42, 43]。其中，IL-8通过自分泌信号作用于CXC趋化因子受体2（CXCR2），不仅能招募免疫细胞浸润[44]，还能降低PCa细胞对ADT的敏感性，并通过激活NF-κB信号通路，协同诱导PCa细胞发生神经内分泌转化[45]。其他促炎因子，如IL-6则通过激活STAT3与MAPK/ERK两条关键信号通路推动NEPC形成[46]。IL-6促使IL-6受体gp130的酪氨酸残基磷酸化，进而激活转录因子STAT3，上调VEGF等细胞因子表达，并调控肿瘤干细胞数量[47, 48]。不仅如此，IL-6还可通过泛素化途径降解RE-1沉默转录因子（REST）[49]，REST功能沉默被视为NEPC的典型分子标志[50]。此外，IL-6与IL-8还能共同通过PI3K/AKT/HIF-1α与MAPK/HIF-1α通路，上调HIF-1a[51]，进一步促进NEPC发展。

其他细胞因子也发挥着重要的作用。在PCa发展的早期，TGF-β主要诱导细胞凋亡并抑制肿瘤细胞的增殖。随着PCa的进展，TGF-β调节基因组的不稳定性和通诱导EMT、促进血管生成及免疫逃逸等多种方式推动肿瘤细胞的恶性进展。综合体外实验及临床样本分析的研究提示，TGF-β信号网络与AR信号轴之间的交互作用，可诱导EMT过程，使PCa细胞最终获得神经内分泌表型[25]。也有体外研究发现IL-6可以诱导大量TGF-β的分泌，而TGF-β/SMAD2信号传导进一步激活p38 MAPK并最终诱导NEPC的发生[52]。

在TME的非细胞组分中，除蛋白质因子外，非编码RNA也是旁分泌信号的重要媒介。在PCa中，CAFs可通过分泌外泌体，将其中的miRNA等转运至TME中[53]。尽管针对miRNA在NEPC形成中作用的研究并不多，但仍有几种miRNA被报道与NEPC的相关性。例如，基于患者样本的关联分析发现，miR-194[54]与miR-37[55]被证实可促进NEPC形成，而X染色体miRNA簇[55]与miR-146a-5p[56]则发挥抑制作用。不过，多数miRNA在NEPC中的具体调控机制仍有待深入探索。

ECM是一种无处不在的非细胞成分，为细胞提供机械支持并调节细胞增殖、分化、迁移和谱系转换[57]。ECM的重塑同样深刻影响NEPC的进程。ECM主要由成纤维细胞激活蛋白（FAP）和基质金属蛋白酶（MMP）负责降解与重构，后者则受其抑制剂TIMP的调控。在PCa中，MMPs的表达普遍上调，而TIMPs则下调，这一失衡状态促进了血管生成与EMT[58, 59]。一项基于细胞系的研究发现，在表达神经内分泌标志物的AR阴性、雄激素非依赖性PCa CR2-TAg细胞系中，MMP-2、MMP-7及MMP-9均显著上调[60]。这一研究提示ECM重塑很可能为NEPC的形成提供了有利的微环境基础。但该结论主要来源于体外细胞模型，其在体内的确切作用仍需结合动物实验与临床样本进行验证。

3 免疫治疗在NEPC中的前景

目前，NEPC的临床治疗仍以铂类化疗为主要手段，但疗效普遍不佳[7, 61]。患者多数在晚期确诊，确诊后中位生存时间通常仅1~2年，凸显了开发早期诊断工具与新型靶向疗法的迫切性。PCa通常表现为免疫“冷”肿瘤特征，即TME中淋巴细胞浸润有限，而以免疫抑制性细胞为主，这导致常规免疫治疗在整体人群中响应有限[62]。然而，部分晚期患者仍可能从免疫检查点阻断治疗中获益[63]。尽管NEPC中$CD8^+$ T细胞的耗竭程度高于其他PCa亚型[64]，但其肿瘤细胞可表达PD-L1[65]，提示该亚型具备免疫检查点抑制剂治疗的潜在基础。

鉴于NEPC与SCLC在病理及临床行为上的高度相似[66]，NEPC系统治疗策略常参考SCLC的模式。近年来，SCLC的一线治疗已演进为铂类化疗联合抗PD-L1抑制剂（如阿特珠单抗或度伐利尤单抗），并后续辅以免疫维持治疗[67, 68]。一项回顾性研究发现，NEPC的肿瘤突变负荷较低，免疫细胞浸润程度亦不如SCLC，但关键免疫检查点分子如PD-L1和CTLA-4的表达水平却与SCLC相当[64]，这为进一步探索NEPC中的免疫联合治疗提供了理论依据。

尽管NEPC与SCLC存在诸多相似性，为治疗提供了参考，但二者在TME等方面仍存在差异。因此，寻找针对NEPC自身特点的特异性免疫治疗方案显得尤为重要和紧迫。在免疫治疗靶点探索方面，许多研究着关注到细胞表面的Delta样配体3（DLL3）。DLL3作为Notch信号通路的抑制因子，被发现与NEPC的发生发展密切相关[69]。研究发现，DLL3在NEPC细胞中过度表达，而在低级别PCa中表达水平较低[70]。这一特点让其成为极具潜力的治疗靶标，目前已有多项针对DLL3的靶向药物研究正在进行中。例如，塔拉妥单抗（AMG 757）是一种双特异性T细胞衔接分子，可同时靶向T细胞上的CD3与肿瘤细胞上的DLL3，从而激活T细胞介导的肿瘤杀伤[71]。该药物在SCLC中已显示出卓越的抗肿瘤活性[72]，针对NEPC的临床评估也正在推进

中[73]。另一款靶向DLL3的抗体-药物偶联物Rova-T虽在早期临床试验中对部分NEPC患者有效，但因III期研究未达终点目前已暂停研发[70]。此外，CAR-T细胞疗法等新型精准免疫策略在NEPC中仍处于探索阶段[74]，一项前列腺特异性膜抗原定向的CAR-T细胞治疗在mCRPC中显示出初步疗效[75]，提示其在NEPC中可能具备应用前景。

尽管目前专门针对NEPC的免疫治疗临床研究数量有限，但已有案例显示个别患者可从PD-L1抑制剂阿维鲁单抗治疗中获得持久缓解[76]。在这些NEPC患者体内发现自然杀伤细胞与PD-1$^+$辅助性T细胞水平持续较高，且CXCR2$^+$ T细胞随时间增加[77]，这一现象提示特定的免疫表型可能导致更好的免疫治疗效果。临床前模型也进一步支持联合免疫策略的潜力，例如抑制AURKA可改善T细胞浸润，从而增强抗PD-1疗效[78]；另有研究报道靶向CEACAM5的CAR-T细胞可抑制DU145肿瘤小鼠的肿瘤生长并延长生存时间[79]，尽管部分动物出现靶向相关毒性，仍揭示其在精准治疗中的探索价值。

综上所述，针对晚期PCa的免疫治疗研发正在迅速推进，多种新策略持续涌现。同时，对NEPC的TME的深入研究已成为一个重要前沿方向。进一步揭示NEPC与TME间复杂的相互作用机制，将为发展高效、精准的免疫联合治疗奠定坚实基础。

4 总结

NEPC作为CRPC中一种高度侵袭性的亚型，以AR表达缺失或显著下调、且不依赖于AR信号通路为主要特征，被视为PCa进展过程中恶性程度最高的终末形式，目前仍是临床诊疗中的重大挑战。NEPC的发病机制复杂，其发生与演进不仅源于肿瘤细胞自身的遗传与表观遗传改变，亦与TME中多种细胞及非细胞成分的协同作用密切相关，共同构成驱动神经内分泌分化及治疗抵抗的关键基础。

本文通过系统梳理，首次勾勒出肿瘤微环境作为一个动态、多层次的“功能性生态系统”如何驱动NEPC谱系可塑性与治疗抵抗的全景图，并在此基础上提出了一种以微环境重塑为导向的免疫治疗联合策略的整合性逻辑框架，为理解NEPC的演进机制及探索新型干预路径提供了全新视角。

未来研究仍需深入阐释TME在NEPC演进中的核心作用与分子机制。在治疗策略上，需着力发展针对肿瘤细胞及其微环境的联合干预模式。基于现有的研究，以下几类靶点具有作为联合治疗切入点的潜力。例如，免疫抑制性髓系细胞，TAMs（尤其是M2型）和MDSCs，不仅通过分泌IL-6、IL-8等细胞因子直接驱动神经内分泌分化，还通过建立免疫抑制微环境阻碍T细胞功能。靶向CSF1/CSF1R信号轴以重塑TAMs极化状态，或靶向CXCR2以阻断MDSCs招募，可作为联合治疗的重要候选策略。此外，CD105$^+$ CAFs亚群通过SFRP1-mTOR轴诱导神经内分泌转化，且该亚群在治疗抵抗组织中特异性富集，提示其可作为“基质靶向”干预的优选对象。其他肿瘤细胞表面抗原如DLL3在NEPC中高表达而正常组织中低表达，提示联合DLL3靶向药物（如双特异性T细胞衔接分子塔拉妥单抗）与免疫检查点抑制剂，有望实现“冷肿瘤”向“热肿瘤”的转化。

通过免疫表型建立NEPC患者分层策略也是突破NEPC患者治疗瓶颈的关键方向。当前NEPC免疫治疗的核心问题包括患者异质性高而缺乏有效的分层标志物。基于现有证据，DLL3可作为分子分型的主要标志物，DLL3高表达患者可考虑使用DLL3靶向免疫治疗（如塔拉妥单抗）单用或联合PD-1抑制剂。而以MDSCs或M2型TAMs占主导的免疫抑制型TME的患者，则可能从联合靶向髓系细胞招募或极化的药物（如CXCR2抑制剂、CSF1R抑制剂）与化疗或抗血管生成治疗中获益。

与此同时，探索动态生物标志物体系对于实现精准诊疗具有重要意义。鉴于NEPC的谱系可塑性及TME的动态演变，单一时间点的组织活检难以全面反映疾病状态。未来应着力发展基于液体活检的动态监测策略。例如，循环肿瘤细胞的DLL3与神经内分泌标志物检测，用于早期识别NEPC转化。或者是血浆外泌体中的miRNA谱，如miR-194、miR-375等与NEPC相关的分子标志物。也可以使用影像学免疫表型评估，利用靶向DLL3或PD-L1的PET显像剂实现全身水平的TME特征无创评估。

总之，NEPC的治疗突破有赖于将肿瘤细胞与其微环境视为一个统一的动态系统。未来研究应致力于从“机制描述”走向“机制验证”，从“联合治疗概念”走向“靶点组合优选”，从“患者整体”走向“免疫表型分层”，将基础研究的进展真正转化为改善NEPC患者预后的临床实践。

参考文献：

[1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7-33.

[2] Long Z, Deng L, Li C, et al. Loss of EHF facilitates the development of treatment-induced neuroendocrine prostate cancer[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(1): 46.

[3] Heimdörfer D, Artamonova N, Culig Z, et al. Unraveling molecular characteristics and tumor microenvironment dynamics of neuroendocrine prostate cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2024,

150(10): 462.

[4] Zamora I, Freeman MR, Encío IJ, et al. Targeting key players of neuroendocrine differentiation in prostate cancer[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(18): 13673.

[5] Dong L, Pienta KJ. Re: stromal gene expression is predictive for metastatic primary prostate cancer[J]. Eur Urol, 2018, 73(3): 478.

[6] Zhou HF, He QR, Li C, et al. Focus on the tumor microenvironment: a seedbed for neuroendocrine prostate cancer[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 955669.

[7] Wang HT, Yao YH, Li BG, et al. Neuroendocrine prostate cancer (NEPC) progressing from conventional prostatic adenocarcinoma: factors associated with time to development of NEPC and survival from NEPC diagnosis: a systematic review and pooled analysis[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(30): 3383-90.

[8] Fei X, Xue JW, Wu JZ, et al. Promising therapy for neuroendocrine prostate cancer: current status and future directions[J]. Ther Adv Med Oncol, 2024, 16: 17588359241269676.

[9] Cai MP, Zheng FT, Ren YZ, et al. New insights into potential therapeutic targets for neuroendocrine prostate cancer: from bench to clinic[J]. Research, 2025, 8: 791.

[10] Yamada Y, Beltran H. Clinical and biological features of neuroendocrine prostate cancer[J]. Curr Oncol Rep, 2021, 23(2): 15.

[11] Patel GK, Chugh N, Tripathi M. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer: an intriguing example of tumor evolution at play [J]. Cancers, 2019, 11(10): 1405.

[12] Zhang CJ, Qian JQ, Wu YC, et al. Identification of novel diagnosis biomarkers for therapy-related neuroendocrine prostate cancer[J]. Pathol Oncol Res, 2021, 27: 1609968.

[13] Kaarijärvi R, Kaljunen H, Ketola K. Molecular and functional links between neurodevelopmental processes and treatment-induced neuroendocrine plasticity in prostate cancer progression[J]. Cancers, 2021, 13(4): 692.

[14] Davies AH, Beltran H, Zoubeidi A. Cellular plasticity and the neuroendocrine phenotype in prostate cancer[J]. Nat Rev Urol, 2018, 15(5): 271-86.

[15] Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer. part II: 2020 update: treatment of relapsing and metastatic prostate cancer[J]. Eur Urol, 2021, 79(2): 263-82.

[16] Park JW, Lee JK, Sheu KM, et al. Reprogramming normal human epithelial tissues to a common, lethal neuroendocrine cancer lineage [J]. Science, 2018, 362(6410): 91-5.

[17] Quintanal-Villalonga Á, Chan JM, Yu HA, et al. Lineage plasticity in cancer: a shared pathway of therapeutic resistance[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2020, 17(6): 360-71.

[18] Liu SQ, Alabi BR, Yin QQ, et al. Molecular mechanisms underlying the development of neuroendocrine prostate cancer[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 86(Pt 3): 57-68.

[19] Tritschler S, Erdelkamp R, Stief C, et al. Neuroendokrines prostatakarzinom[J]. Der Pathol, 2018, 39(4): 333-43.

[20] Iwamoto H, Nakagawa R, Makino T, et al. Treatment outcomes in neuroendocrine prostate cancer[J]. Anticancer Res, 2022, 42(4): 2167-76.

[21] Kemble J, Kwon ED, Karnes RJ. Addressing the need for more therapeutic options in neuroendocrine prostate cancer[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2023, 23(2): 177-85.

[22] Li YN, Zhang QF, Lovnicki J, et al. SRRM4 gene expression correlates with neuroendocrine prostate cancer[J]. Prostate, 2019, 79(1): 96-104.

[23] Cheng LY, Yang TS, Zhang J, et al. The application of radiolabeled targeted molecular probes for the diagnosis and treatment of prostate cancer[J]. Korean J Radiol, 2023, 24(6): 574-89.

[24] Ippolito JE, Brandenburg MW, Ge X, et al. Extracellular pH modulates neuroendocrine prostate cancer cell metabolism and susceptibility to the mitochondrial inhibitor niclosamide[J]. PLoS One, 2016, 11(7): e0159675.

[25] Dicken H, Hensley PJ, Kyprianou N. Prostate tumor neuroendocrine differentiation *via* EMT: The road less traveled[J]. Asian J Urol, 2019, 6(1): 82-90.

[26] Paranjape AN, Soundararajan R, Werden SJ, et al. Inhibition of FOXC2 restores epithelial phenotype and drug sensitivity in prostate cancer cells with stem-cell properties[J]. Oncogene, 2016, 35(46): 5963-76.

[27] Lee GT, Kwon SJ, Lee JH, et al. Macrophages induce neuroendocrine differentiation of prostate cancer cells *via* BMP6-IL6 Loop[J]. Prostate, 2011, 71(14): 1525-37.

[28] Jeannin P, Paolini L, Adam C, et al. The roles of CSFs on the functional polarization of tumor-associated macrophages[J]. FEBS J, 2018, 285(4): 680-99.

[29] Chen YB, Song YC, Du W, et al. Tumor-associated macrophages: an accomplice in solid tumor progression[J]. J Biomed Sci, 2019, 26 (1): 78.

[30] Wang C, Peng G, Huang H, et al. Blocking the feedback loop between neuroendocrine differentiation and macrophages improves the therapeutic effects of enzalutamide (MDV3100) on prostate cancer[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(3): 708-23.

[31] Ellerman JE, Brown CK, de Vera M, et al. Masquerader: high mobility group box-1 and cancer[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(10): 2836-48.

[32] Kohada Y, Kaiho Y, Takeda K, et al. Analysis of the circulating myeloid-derived suppressor cells during androgen deprivation therapy for prostate cancer[J]. IJU Case Rep, 2021, 4(6): 367-70.

[33] Koinis F, Xagara A, Chantzara E, et al. Myeloid-derived suppressor cells in prostate cancer: present knowledge and future perspectives [J]. Cells, 2022, 11(1): 20.

[34] Roca H, Varsos ZS, Sud S, et al. CCL2 and interleukin-6 promote survival of human CD11b+ peripheral blood mononuclear cells and induce M2-type macrophage polarization[J]. J Biol Chem, 2009, 284(49): 34342-54.

[35] Lopez-Bujanda Z, Drake CG. Myeloid-derived cells in prostate cancer progression: phenotype and prospective therapies[J]. J Leukoc Biol, 2017, 102(2): 393-406.

[36] Bonollo F, Thalmann GN, Kruithof-de Julio M, et al. The role of cancer-associated fibroblasts in prostate cancer tumorigenesis[J]. Cancers, 2020, 12(7): 1887.

[37] Nguyen EV, Pereira BA, Lawrence MG, et al. Proteomic profiling of human prostate cancer-associated fibroblasts (CAF) reveals LOXL2-dependent regulation of the tumor microenvironment[J]. Mol Cell

Proteom, 2019, 18(7): 1410-27.

[38] Kato M, Placencio-Hickok VR, Madhav A, et al. Heterogeneous cancer-associated fibroblast population potentiates neuroendocrine differentiation and castrate resistance in a CD105-dependent manner [J]. Oncogene, 2019, 38(5): 716-30.

[39] Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement[J]. Cytotherapy, 2006, 8(4): 315-7.

[40] Yu Y, Zhang QY, Ma CZ, et al. Mesenchymal stem cells recruited by castration-induced inflammation activation accelerate prostate cancer hormone resistance *via* chemokine ligand 5 secretion[J]. Stem Cell Res Ther, 2018, 9(1): 242.

[41] Zhang Y, Zheng DY, Zhou T, et al. Androgen deprivation promotes neuroendocrine differentiation and angiogenesis through CREB-EZH2-TSP1 pathway in prostate cancers[J]. Nat Commun, 2018, 9: 4080.

[42] Archer M, Dogra N, Kyprianou N. Inflammation as a driver of prostate cancer metastasis and therapeutic resistance[J]. Cancers, 2020, 12(10): 2984.

[43] Kiely M, Ambs S. Immune inflammation pathways as therapeutic targets to reduce lethal prostate cancer in African American men[J]. Cancers, 2021, 13(12): 2874.

[44] Zhong SW, Huang CH, Chen ZK, et al. Targeting inflammatory signaling in prostate cancer castration resistance[J]. J Clin Med, 2021, 10(21): 5000.

[45] Liu ZQ, Ren YQ, Meng LF, et al. Epigenetic signaling of cancer stem cells during inflammation[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 772211.

[46] Kim J, Jin H, Zhao JC, et al. FOXA1 inhibits prostate cancer neuroendocrine differentiation[J]. Oncogene, 2017, 36(28): 4072-80.

[47] Iliopoulos D, Hirsch HA, Wang GN, et al. Inducible formation of breast cancer stem cells and their dynamic equilibrium with non-stem cancer cells *via* IL6 secretion[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(4): 1397-402.

[48] Drost J, Agami R. Transformation locked in a loop[J]. Cell, 2009, 139(4): 654-6.

[49] Zhu YZ, Liu CF, Cui YY, et al. Interleukin-6 induces neuroendocrine differentiation (NED) through suppression of RE-1 silencing transcription factor (REST)[J]. Prostate, 2014, 74(11): 1086-94.

[50] Svensson C, Ceder J, Iglesias-Gato D, et al. REST mediates androgen receptor actions on gene repression and predicts early recurrence of prostate cancer[J]. Nucleic Acids Res, 2014, 42(2): 999-1015.

[51] Jaakkola P, Mole DR, Tian YM, et al. Targeting of HIF-alpha to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O_2^- regulated prolyl hydroxylation[J]. Science, 2001, 292(5516): 468-72.

[52] Natani S, Sruthi KK, Asha SM, et al. Activation of TGF-β - SMAD2 signaling by IL-6 drives neuroendocrine differentiation of prostate cancer through p38MAPK[J]. Cell Signal, 2022, 91: 110240.

[53] Ishii K, Takahashi S, Sugimura Y, et al. Role of stromal paracrine signals in proliferative diseases of the aging human prostate[J]. J Clin Med, 2018, 7(4): 68.

[54] Fernandes RC, Toubia J, Townley S, et al. Post-transcriptional gene regulation by microRNA-194 promotes neuroendocrine trans-differentiation in prostate cancer[J]. Cell Rep, 2021, 34(1): 108585.

[55] Bhagirath D, Liston M, Patel N, et al. microRNA determinants of neuroendocrine differentiation in metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. Oncogene, 2020, 39(49): 7209-23.

[56] Zhang Y, Zhao J, Ding M, et al. Loss of exosomal miR-146a-5p from cancer-associated fibroblasts after androgen deprivation therapy contributes to prostate cancer metastasis[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1): 282.

[57] Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression[J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2(3): 161-74.

[58] Chantrain CF, Shimada H, Jodele S, et al. Stromal matrix metalloproteinase-9 regulates the vascular architecture in neuroblastoma by promoting pericyte recruitment[J]. Cancer Res, 2004, 64(5): 1675-86.

[59] Littlepage LE, Sternlicht MD, Rougier N, et al. Matrix metalloproteinases contribute distinct roles in neuroendocrine prostate carcinogenesis, metastasis, and angiogenesis progression [J]. Cancer Res, 2010, 70(6): 2224-34.

[60] Lee JH, Isayeva T, Larson MR, et al. Endostatin: a novel inhibitor of androgen receptor function in prostate cancer[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(5): 1392-7.

[61] Abbott T, Ng K, Nobes J, et al. Small-cell carcinoma of the prostate – challenges of diagnosis and treatment: a next of kin and physician perspective piece[J]. Oncol Ther, 2023, 11(3): 291-301.

[62] Vitkin N, Nersesian S, Siemens DR, et al. The tumor immune contexture of prostate cancer[J]. Front Immunol, 2019, 10: 603.

[63] Goswami S, Aparicio A, Subudhi SK. Immune checkpoint therapies in prostate cancer[J]. Cancer J, 2016, 22(2): 117-20.

[64] Bhinder B, Ferguson A, Sigouros M, et al. Immunogenomic landscape of neuroendocrine prostate cancer[J]. Clin Cancer Res, 2023, 29(15): 2933-43.

[65] von Hardenberg J, Hartmann S, Nitschke K, et al. Programmed death ligand 1 (PD-L1) status and tumor-infiltrating lymphocytes in hot spots of primary and liver metastases in prostate cancer with neuroendocrine differentiation[J]. Clin Genitourin Cancer, 2019, 17 (2): 145-53.e5.

[66] Epstein JI, Amin MB, Beltran H, et al. Proposed morphologic classification of prostate cancer with neuroendocrine differentiation [J]. Am J Surg Pathol, 2014, 38(6): 756-67.

[67] Horn L, Mansfield AS, Szczęsna A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 379(23): 2220-9.

[68] Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen YB, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet, 2019, 394(10212): 1929-39.

[69] Yao J, Bergsland E, Aggarwal R, et al. DLL3 as an emerging target for the treatment of neuroendocrine neoplasms[J]. Oncologist, 2022, 27(11): 940-51.

[70] Puca L, Gavyert K, Sailer V, et al. Delta-like protein 3 expression and therapeutic targeting in neuroendocrine prostate cancer[J]. Sci

Transl Med, 2019, 11(484): eaav0891.

[71] Giffin MJ, Cooke K, Lobenhofer EK, et al. AMG 757, a half-life extended, DLL3-targeted bispecific T-cell engager, shows high potency and sensitivity in preclinical models of small-cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(5): 1526-37.

[72] Ahn MJ, Cho BC, Felip E, et al. Tarlatamab for patients with previously treated small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2023, 389(22): 2063-75.

[73] Chou J, Egusa E A, Wang S, et al. Immunotherapeutic targeting and PET imaging of DLL3 in small-cell neuroendocrine prostate cancer [J]. Cancer Res, 2023, 83(2): 301-15.

[74] Zhou D, Byers LA, Sable B, et al. Clinical pharmacology profile of AMG 119, the first chimeric antigen receptor T (CAR-T) cell therapy targeting delta-like ligand 3 (DLL3), in patients with relapsed/refractory small cell lung cancer (SCLC) [J]. J Clin Pharmacol, 2024, 64(3): 362-70.

[75] Narayan V, Barber-Rotenberg JS, Jung IY, et al. PSMA-targeting TGFβ -insensitive armored CAR T cells in metastatic castration-resistant prostate cancer: a phase 1 trial[J]. Nat Med, 2022, 28(4): 724-34.

[76] Powles T, Yuen KC, Gillessen S, et al. Atezolizumab with enzalutamide versus enzalutamide alone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomized phase 3 trial[J]. Nat Med, 2022, 28(1): 144-53.

[77] Brown LC, Halabi S, Somarelli JA, et al. A phase 2 trial of avelumab in men with aggressive-variant or neuroendocrine prostate cancer [J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2022, 25(4): 762-9.

[78] Wang HY, Li SS, Wang QY, et al. Tumor immunological phenotype signature-based high-throughput screening for the discovery of combination immunotherapy compounds[J]. Sci Adv, 2021, 7(4): eabd7851.

[79] Imberti C, De Gregorio R, Korsen JA, et al. CEACAM5-targeted immuno-PET in androgen receptor–negative prostate cancer[J]. J Nucl Med, 2024, 65(7): 1043-50.

（编辑:林 萍）