·生命科学与新药探索·

去势抵抗性前列腺癌患者对雄激素受体拮抗剂耐药机制的研究进展

樊亚雯，彭胜宽，裴升，焦宇*

（中国药科大学理学院，江苏 南京 211198）

[摘要] 前列腺癌是困扰全球男性的重大癌症疾病之一，近年来发病率不断升高。雄激素受体（androgen receptor, AR）信号通路一直是前列腺癌治疗的关键通路，据此采取的包括雄激素剥夺治疗（androgen-depri-vation therapy, ADT）、AR 拮抗剂等激素治疗方法仅对早期非转移性疾病明显有效，绝大部分患者晚期进展为去势抵抗性前列腺癌（castration-resistant prostate cancer, CRPC）。近年来，针对 CRPC 患者对 AR 拮抗剂耐药机制的研究取得了显著进展。通过对 AR 信号通路异常、AR 基因突变、AR 共调节因子改变等机制在 CRPC 患者对 AR 拮抗剂耐药中的作用进行综述，并对目前 PCa 治疗中针对 AR 拮抗剂的相关耐药机制进行研究，旨在为相关新型拮抗剂的研发及临床治疗方案的设计提供参考。

[关键词] 去势抵抗性前列腺癌；雄激素受体拮抗剂；耐药机制

[中图分类号] R96 [文献标志码] A [文章编号] 1001-5094（2025）05-394-07

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.20250044

Resistance to Androgen Receptor Antagonists in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer

FAN Yawen, PENG Shengkuan, PEI Sheng, JIAO Yu

(School of Science, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

[Abstract] Prostate cancer (PCa) is a major cancer affecting men worldwide, with an increasing incidence in recent years. The androgen receptor (AR) signaling pathway has always been a key pathway in the treatment of prostate cancer, and the hormone treatments such as androgen deprivation therapy (ADT) and AR antagonists are only effective for early-stage non-metastatic disease, while the vast majority of patients progress to castration-resistant prostate cancer (CRPC) at an advanced stage prostate cancer. In recent years, significant progress has been made in research on the mechanisms of resistance to AR antagonists in CRPC patients. This article reviews the roles of abnormalities in the AR signaling pathway, AR gene mutations, and alterations in AR co-regulators in the development of resistance to AR antagonists among CRPC patients, and the current research on the resistance mechanism of AR antagonists in the treatment of PCa, aiming to provide some insight for the development of related new antagonists and the design of clinical treatment.

[Key words] castration-resistant prostate cancer; androgen receptor antagonist; resistance mechanism

前列腺癌是影响男性健康的恶性肿瘤之一。随着人口老龄化和生活方式的改变，前列腺癌的发病率不断升高。据报道，2023 年美国调查数据中，全球男性患病率较高的排名前 10 的肿瘤依次是前列腺癌、肺癌、结直肠癌、膀胱癌、黑色素瘤、肾癌、非霍奇金淋巴瘤、口腔和咽喉癌、白血病、胰腺癌[1]，其中发病率最高的前列腺癌患者约占 29%。而中国前列腺癌的发病率和死亡率也在逐年增加[2]。尽管前列腺癌前期有可用的治疗方案，但最终仍然难以治愈。由于晚期往往会发展为去势抵抗性前列腺癌（castration-resistant prostate cancer，CRPC），因此，一直在寻找和确定更好的治疗方案[3]。

自 20 世纪 40 年代初，Huggins 和 Hodges 发现雄激素可促进前列腺肿瘤生长以来，雄激素疗法一直是前列腺癌最有效和最广泛使用的治疗方法。积极监测、局部治疗和雄激素剥夺治疗（androgen-depri-vation therapy，ADT）对早期非转移性疾病非常有效，但约 10%～50% 的病例最终会在 3 年内对该方法产生耐药性，称为“去势抵抗性”[4]。

接受日期：2024-05-10

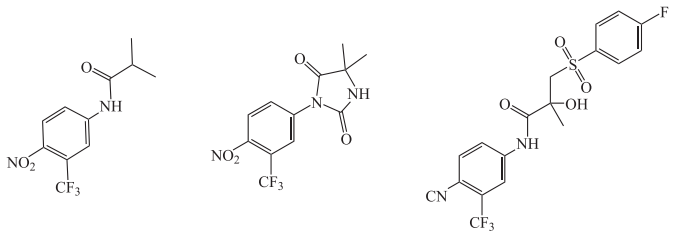
基金项目：国家自然科学基金资助项目（No. 82473792）

通信作者：焦宇，副教授

研究方向：小分子化学药物的设计与合成

E-mail：jiaoyu@cpu.edu.cn

第 1 代雄激素受体（androgen receptor，AR）拮抗剂包括氟他胺（**1**）、尼鲁米特（**2**）和比卡鲁胺（**3**）（见图 1），分别于 1989 年、1995 年和 1996 年获得美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）批准。尽管患者在疾病早期阶段接受第 1 代 AR 拮抗剂治疗后，症状表现出一定程度的缓解，但最终会获得耐药性并发展为致死性 CRPC，在临床 CRPC 患者和临床前前列腺癌细胞模型中，经常观察到 AR 过表达等耐药突变 [5]。

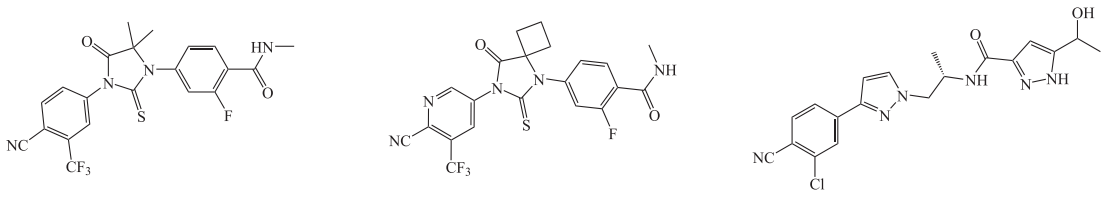


1 **2** **3**

图 1 第 1 代雄激素受体拮抗剂

Figure 1 First-generation AR antagonists

第 2 代 AR 拮抗剂具有更高的 AR 结合亲和力和特异性，以靶向 CRPC 患者中的异常 AR 信号传导通路，如恩杂鲁胺（MDV3100，**4**）[6]、阿帕鲁胺（ARN-509，**5**）[7]、达罗鲁胺（ODM-201，**6**）[8]，其结构如图 2 所示。但第 2 代药物的临床治疗过程仍然不可避免地出现获得性耐药 [9]，限制了治疗方案的稳定性，因此前列腺癌的耐药性 AR 拮抗剂有待进一步研发。



4 **5** **6**

图 2 第 2 代雄激素受体拮抗剂

Figure 2 Second-generation AR antagonists

一项对转移性去势抵抗性前列腺癌（metastatic castration-resistant prostate cancer，mCRPC）患者的转录组测序结果表明，71.3% 的病例存在 AR 通路相关基因突变 [10]。此外，磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphoinositide 3-kinase，PI3K）/ 蛋白激酶 B（protein kinase B，PKB）/ 第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 信号通路、核因子 κB 亚基 2（nuclear factor kappa B subunit 2，NF-κB2）信号通路、无翅型 / 整合型蛋白（wingless/integrated，Wnt）信号通路等其他信号通路也与 CRPC 的耐药特性有关 [11]。本文旨在对前列腺癌治疗中 AR 通路的耐药机制研究进行综述，为相关新型拮抗剂的设计及临床治疗方案提供参考。

1 雄激素受体的结构和信号通路

AR 基因位于 X 染色体的长臂上，包含 8 个外显子，内含子长度不等（0.7~2.6 kb），最终编码出的蛋白质含 919 个氨基酸。AR 包含 3 个主要功能域：N 末端结构域（N-terminal domain，NTD），DNA 结合结构域（DNA binding domain，DBD）和配体结合结构域（ligand binding domain，LBD）[12]。NTD 位于 AR 的 N 端，占 AR 一半以上，保守性低，与 AR 的反式激活功能相关 [13]。NTD 包含激活功能 1（activation function 1，AF1）区，该处含两个转录激活单位：Tau-1（氨基酸 100~370）和 Tau-5

（氨基酸 360～485），介导 NTD 和 LBD 之间直接的配体依赖性结构域间相互作用[14]，有助于稳定 AR 二聚体复合物并减缓配体解离速率[15]。DBD 富含半胱氨酸，具有保守的氨基酸序列，其包含由两个锌指结构组成的核心，每个锌指结构由 4 个半胱氨酸残基组成[16]。其中，N 端锌指结构的 α 螺旋与 DNA 螺旋大沟中作为反应元件的核苷酸相互作用。另一锌指结构不与 DNA 相互作用，但其中保守氨基酸可以介导 AR 受体单体之间的二聚化，并稳定 DNA 和 AR 结合的复合物。DBD 和 LBD 之间的区域为铰链区，序列保守性较差，其与 DBD 的连接处序列具有核定位功能[17-18]。LBD 晶体结构中有由 3 个 α 螺旋形成的配体结合口袋（ligand-binding pocket，LBP），该区域需要配体结合才能激活。当 LBD 被剪接形成剪接异构体时，该蛋白可能会发生功能突变，不再需要配体结合来激活，导致蛋白表达失调。

AR 属于核受体超家族中的类固醇受体[19]，是一种配体依赖的转录因子，控制特定基因表达。生理条件下，睾酮经分泌后以游离形式进入细胞内，被转化为 5α-二氢睾酮（dihydrotestosterone，DHT），以高亲和力与 AR 结合，引起 AR 的构象变化，使 AR 与热休克蛋白（heat shock protein，HSP）分离，随后募集共调节因子，进行二聚化后移位至细胞核中。在细胞核中，AR 二聚体与目标基因启动子区域的雄激素反应元件（androgen response element，ARE）结合，如前列腺特异性抗原（prostate specific antigen，PSA）和跨膜蛋白酶等，随后招募各种共调节蛋白以促进下游基因的转录[19]。在雄激素非依赖性 AR 途径中，AR 和 AR 突变体可在没有雄激素启动的情况下二聚化[20]。该情况下，AR 可以在没有雄激素情况下被表皮生长因子、胰岛素样生长因子等激活[21]，从而导致核移位和基因转录增加。AR 不仅与正常前列腺的发育和功能相关，而且对前列腺癌细胞的生长和维持也起重要作用，在正常前列腺中，AR 的主要作用是促进上皮细胞的分化，并调节编码前列腺功能所必需的蛋白质（如前列腺特异性抗原）的基因转录；在前列腺癌患者中，雄激素代谢产物与雄激素受体结合，调节细胞周期且促进前列腺癌相关基因表达，导致前列腺癌患者的肿瘤生存、生长[22]。

2 雄激素受体通路耐药机制与治疗策略

AR 通路相关基因突变是产生 CRPC 耐药的主要原因[13]。尽管临床治疗引起雄激素的合成减少，但各种 AR 基因组的突变导致 AR 信号通路激活的可能性增加，包括 AR 扩增、点突变和剪接突变体等，这些耐药突变使得针对前列腺癌的 AR 靶向治疗遇到困难。

2.1 雄激素受体扩增

在早期复发性前列腺癌患者中，经常出现 AR 扩增导致的获得性耐药，致使前列腺癌细胞在低雄激素水平下持续增殖[23]。AR 扩增是在 CRPC 组织样本中观察到的最常见遗传改变，发生在高达 50% 的前列腺癌患者体内[24]。研究表明，在产生恩杂鲁胺或者阿比特龙耐药性过程中，AR 基因扩增或过表达起着重要的作用。对恩杂鲁胺治疗后患者血浆样本中细胞游离 DNA（cell-free DNA，cf-DNA）的分析显示，AR 拷贝数增加的频率高于接受阿比特龙治疗的患者样本。与未出现 AR 扩增的患者相比，AR 扩增患者早期疾病进展的风险增加[25]。由于 AR 拮抗剂抑制前列腺上皮细胞中的 AR 转录，作为一种负反馈调节机制，AR 扩增可能是一种代偿性的耐药机制。当药物 AR 拮抗作用较强，癌细胞则通过代偿性地增加 AR 表达来减弱治疗效果。全基因组测序结果表明，AR 扩增不仅是 AR 基因的扩增，而且通常包含其远端相关增强子的扩增[26]。该增强子位于 AR 基因上游约 650 kb 的位置，常在 CRPC 患者体内激活。已上市恩杂鲁胺为代表的具有更高 AR 拮抗活性的第 2 代 AR 拮抗剂很好地改善了这一临床问题[9]。

2.2 雄激素受体点突变

早期前列腺癌患者中，AR 基因突变较为罕见，但晚期雄激素非依赖性前列腺癌患者体内，AR 点突变频率显著增加。20% 的晚期 CRPC 患者体内发现 AR 突变，最常见的是 AR 的 LBD 区[27]，包括氨基酸残基 F877L、H875Y、T878A、L702H 等，这些突变几乎都是由于体细胞突变造成的单碱基替换，

而 LBD 区常作为第 1 代和第 2 代 AR 拮抗剂的作用靶点。AR 点突变常分为两类，一种是将 AR 拮抗剂转化为激动剂（例如 F877L，W742L/C）的突变；另一种是导致配体特异性扩大，使 AR 可以与其他内源性类固醇结合的突变。

T878A 是 CRPC 中最常见的点突变之一。1994 年，Gaddipati 等 [28] 对 mCRPC 患者的前列腺组织标本进行分析，发现部分患者存在 T878A 突变。体外实验表明，存在 T878A 的癌细胞表现出雄激素非依赖性 AR 转录激活性质，增加了 AR 对雌激素、孕激素等的亲和力 [29]。2021 年研究发现，T878A 突变还可使 AR 被糖皮质激素（如地塞米松）等激活，导致患者产生耐药性 [30]。突变后 AR 配体结合口袋处丙氨酸残基取代苏氨酸残基，丙氨酸是一种体积小于苏氨酸的氨基酸，因此，显著增加配体结合口袋的大小，使许多其他配体如雌二醇能够与 AR 结合，从而激活 AR 信号通路 [29]。

2003 年的一项研究表明，将 LNCaP 细胞在体外暴露于比卡鲁胺 6~13 周内，最初生长会受到抑制，但后期将会通过 W742C 或 W742L 突变，使比卡鲁胺变为 AR 激动剂 [31]。2022 年研究发现，W742C 突变可能通过影响 AR 的特定功能区，而非单纯扩大结合口袋，导致癌细胞发生耐药 [32]。W742L 突变可使比卡鲁胺转变为 AR 激动剂，但第 2 代抗雄药物（如恩杂鲁胺）仍能有效抑制该突变。

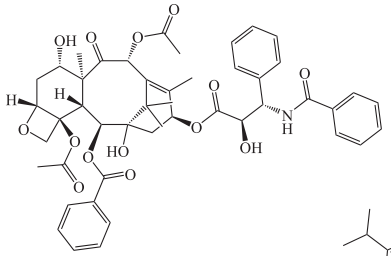
长期使用恩杂鲁胺治疗的前列腺癌患者的癌细胞中可能发生 F877L 突变。这种突变可能改变恩杂鲁胺与 AR 结合的方式，从而使其对 AR 的作用由拮抗转变为激动。一项体外实验研究中，恩杂鲁胺在癌细胞同时具有 T878A 和 F877L 突变的情况下比单独存在 F877L 突变时表现出更强的激动效应 [33]。相反，达罗鲁胺在体外对 F877L 突变以及含其他 AR 点突变的情况下显示出较强拮抗活性 [34]。此外，F877L 突变仍保留对比卡鲁胺的敏感性，因此不同结构 AR 拮抗剂的联合用药为临床治疗恩杂鲁胺耐药的前列腺癌患者提供了一种新的治疗策略。

此外，H875Y 突变可使雌激素和黄体酮能够激活 AR 通路 [35]。L702H 突变可使糖皮质激素与 AR 结合，常与阿比特龙耐药、强的松激活 AR 有关 [36]。

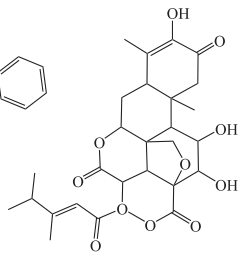
2.3 雄激素受体剪接突变体

AR 的选择性剪接是另一种与 CRPC 进展有关的耐药机制，18 个 AR 剪接变异体的转录结构已经完全确定，AR-V7 作为唯一已知编码的临床样本中可检测到的 AR 选择性剪接突变体，已被证实其与苯扎鲁胺和阿比特龙的耐药性存在临床关联 [37]。该剪接突变体编码 1 个截断的 AR 蛋白，此蛋白缺乏 C-末端 LBD 区，保留反式激活 NTD 区，这种构象变化使得该蛋白无法有效结合配体，但其作为转录因子具有转录活性，能够促进靶基因的激活。此外，有研究表明，AR-V7 具有不同于野生型 AR 核位移途径和较高的核位移效率。

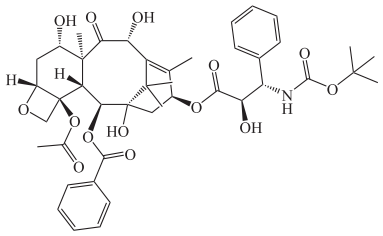
研究表明，AR-V7 对紫杉醇（**7**）等紫杉烷类广谱抗癌药暂时没有明显耐药性，因此可以考虑联合用药。此外，HSP 家族也与 AR 信号通路相关。HSP 27 是一种保证 AR 稳定性的细胞保护性伴侣蛋白，一项通过利用化学合成的 α-甲基酰基辅酶 A 消旋酶小干扰 RNA（alpha-methylacyl-CoA racemase small interfering RNA，AMACR siRNA）和多西他赛（**8**）进行的体外研究表明多西他赛和 AMARC 抑制剂的双重治疗可能通过下调 HSP 27 来降低 AR-V7 的表达 [38]。HSP 90 是一种依赖三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）的分子伴侣，与 HSP 70 及共伴侣形成动态伴侣复合物，调节包括 AR 在内的 200 多种蛋白的折叠和稳定性。一项研究发现天然抗疟药物布鲁生坦（**9**）可通过破坏 HSP 90 与全长 AR 或 AR-V7 的相互作用，从而达到阻断 AR 信号通路的效果 [39]。甜橙黄酮（**10**）是一种多甲氧基类黄酮，可在体外诱导 AR-V7 的蛋白酶体降解，增强 AR-V7 阳性细胞对恩杂鲁胺的敏感性。



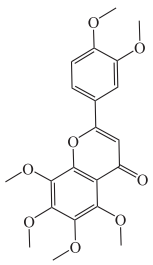
7



8



9



10

2.4 共调节因子

AR 对下游基因的转录激活功能由 150 多个共同调节因子控制，这些因子具有多种作用，包括 RNA 剪接、转录因子的招募或通过磷酸化、甲基化或泛素化来调节转录复合体中的其他蛋白质。可分为共激活因子（co-activator）和共抑制因子（co-repressor）。

共激活因子 FKBP51 是一种 HSP 90 辅伴侣，已被证明在具有去势抗药性小鼠中会过表达，从而促使 AR 相关超级伴侣复合体的形成，刺激 AR 与雄激素结合。有研究表明，AR-V7 高表达的患者体内检测到 FKBP51 水平升高，通过使用特定的抑制剂来结合 FKBP51 或 FKBP52（另一种 AR 共激活因子），可减少 AR 二聚体的形成 [40]。

类固醇受体辅活化子（steroid receptor coactivator，SRC）以激素依赖的方式增强 AR 诱导转录信号。SCR 家族包含 3 个与前列腺癌进展相关的成员，SRC1，SRC2 和 SRC3，其中，SRC1 的磷酸化会导致 AR 信号通路的激活 [41]。通过破坏 SRC1/2 和 AR 之间的相互作用，可以抑制 CRPC 癌细胞的 AR 活性 [42]。

此外，Galectin-3 已被证明可以增强 AR 转录活性，导致某些 AR 下游基因的过表达，如 *KLK3* 和 *TMPRSS2*。这表明 Galectin-3 在 CRPC 中可作为潜在靶点 [43]。

2.5 转录后调控

AR 的转录后调控是指通过乙酰化、磷酸化、甲基化、小泛素样修饰蛋白（small ubiquitin-like modifier，SUMO）化等维持细胞的生长和存活。雄激素受体降解蛋白 1（androgen receptor degradation protein 1，ARD1）是一种乙酰基转移酶，与 AR 和 HSP 90 形成复合体，导致 AR 乙酰化、核移位和靶基因表达从而导致前列腺癌发生。体外和体内模型已经证明敲除 *ARD1* 基因可抑制 AR 的核移位 [44]，表明该基因可作为 AR 耐药治疗的新靶点。AR 丝氨酸 81（S81）处的磷酸化与 AR 重新激活有关，该磷酸化由细胞周期依赖性激酶 1（cyclin-dependent kinase 1，CDK1）和 CDK9 调控，暗示了 CDK 抑制剂在治疗 CRPC 过程中的潜在作用。SUMO 化是指一种类似泛素的蛋白与靶蛋白共价结合的过程，通常可抑制 AR 转录活性。SUMO 化和去 SUMO 之间的不平衡可导致肿瘤进展。此外，临床研究显示，AR 相关基因高甲基化的患者在 ADT 治疗后的预后情况更差。

3 结语与展望

AR 信号通路在前列腺癌的各个阶段都有着重要作用，最近的研究结果表明，在高达 70% 的肿瘤表现出不同 AR 突变的患者中，AR 信号持续起着关键作用。目前已知的 AR 拮抗剂主要作用于其 LBD 区，且该区域常作为耐药突变位点，导致前列腺癌患者的获得性耐药。当患者达到去势抵抗阶段，新出现的第 2 代抗雄激素药物如醋酸阿比特龙、阿帕鲁胺、恩杂鲁胺或达罗鲁胺虽能一定程度上抑制病情进展，但对包括 AR 的选择性剪接突变体、基因点突变等在内的复合型 AR 耐药突变仍然没有有效的治疗效果，使得目前 AR 拮抗剂治疗前列腺癌遭遇瓶颈。因此，目前临床上基于解决 CRPC 的关键问题是灵活选择不同治疗方案或多种治疗策略联合使用，以及新的克服 AR 耐药突变的药物发现。

本研究简述了与 AR 信号通路相关的耐药突变机制研究，为新型 AR 拮抗剂的研发及创新性临床治疗方案的选择提供参考，以克服前列腺癌涉及的原发性或获得性耐药机制，有助于提升医师的临床决策强度。

[参考文献]

[1] Siegel R L, Miller K D, Wagle N S, *et al*. Cancer statistics, 2023[J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(1): 17-48.

[2] Liu J Z, Dong L, Zhu Y J, *et al*. Prostate cancer treatment - China's perspective[J/OL]. *Cancer Lett*, 2022, 550: 215927[2024-05-10].

https://doi.org/10.1016/j.canlet.2022.215927.

[3] Bergengren O, Pekala K R, Matsoukas K, *et al*. 2022 Update on prostate cancer epidemiology and risk factors-a systematic review[J]. *Eur Urol*, 2023, 84(2): 191–206.

[4] Akaza H, Procopio G, Pripatnanont C, *et al*. Metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel-based chemotherapy: treatment patterns from the PROXIMA prospective registry[J/OL]. *J Glob Oncol*, 2018, 4: 1–12[2024-05-10]. https://doi.org/ 10.1200/JGO.18.00009.

[5] Cai M P, Song X L, Li X A, *et al*. Current therapy and drug resistance in metastatic castration-resistant prostate cancer[J/OL]. *Drug Resist Updat*, 2023, 68: 100962[2024-05-10]. https://doi.org/10.1016/j.drup.2023.100962.

[6] Orme J J, Pagliaro L C, Quevedo J F, *et al*. Rational second-generation antiandrogen use in prostate cancer[J]. *Oncologist*, 2022, 27(2): 110–124.

[7] Ueda T, Shiraishi T, Miyashita M, *et al*. Apalutamide versus bicalutamide in combination with androgen deprivation therapy for metastatic hormone sensitive prostate cancer[J/OL]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 705[2025-05-10]. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10771454/. DOI: 10.1038/s41598-024-51389-w.

[8] 袁乐儿 , 廖金标 , 蔡吕涛等 . 靶向核受体的抗前列腺癌小分子药物研发新进展 [J]. 药学进展 , 2023, 47(8): 578–592.

[9] Sartor O, de Bono J S. Metastatic prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(7): 645–657.

[10] Mateo J, Seed G, Bertan C, *et al*. Genomics of lethal prostate cancer at diagnosis and castration resistance[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(4): 1743–1751.

[11] Mansourian M, Ghasemi K, Khorsandi D, *et al*. Comparative effectiveness of all available treatments for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a network meta-analysis[J]. *Am J Ther*, 2020, 27(5): e541–e543.

[12] Hou Z M, Huang S S, Li Z F. Androgens in prostate cancer: a tale that never ends[J/OL]. *Cancer Lett*, 2021, 516: 1–12[2024-05-10]. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.04.010.

[13] Hofmann M R, Hussain M, Dehm S M, *et al*. Prostate cancer foundation hormone-sensitive prostate cancer biomarker working group meeting summary[J/OL]. *Urology*, 2021, 155: 165–171[2024-05-10]. https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.12.021.

[14] Wilson E M. Analysis of interdomain interactions of the androgen receptor[J/OL]. *Methods Mol Biol*, 2011, 776: 113–129[2024-05-10]. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4065653/. DOI: 10.1007/978-1-61779-243-4_8.

[15] Langley E, Kemppainen J A, Wilson E M. Intermolecular NH2-/carboxyl-terminal interactions in androgen receptor dimerization revealed by mutations that cause androgen insensitivity[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(1): 92–101.

[16] Johnson M J, Wasmuth E V. Structural perspectives on the androgen receptor, the elusive shape-shifter[J/OL]. *Steroids*, 2024, 211: 109501[2024-05-10]. https://doi.org/10.1016/j.steroids.2024.109501.

[17] Marte B. Passage through the nuclear pore[J/OL]. *Nat Cell Biol*, 2001, 3(6): E135[2025-05-10]. https://www.nature.com/articles/ncb0601_e135. DOI: 10.1038/35078596.

[18] Lombard A P, Liu L R, Cucchiara V, *et al*. Intra versus inter cross-resistance determines treatment sequence between Taxane and AR-targeting therapies in advanced prostate cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17(10): 2197–2205.

[19] Beinsteiner B, Markov G V, Bourguet M, *et al*. A novel nuclear receptor subfamily enlightens the origin of heterodimerization[J/OL]. *BMC Biol*, 2022, 20(1): 217[2024-05-10]. https://bmcbiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12915-022-01413-0. DOI: 10.1186/s12915-022-01413-0.

[20] Xiang W G, Wang S M. Therapeutic strategies to target the androgen receptor[J]. *J Med Chem*, 2022, 65(13): 8772–8797.

[21] Culig Z, Santer F R. Androgen receptor signaling in prostate cancer[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2014, 33(2/3): 413–427.

[22] Varaprasad G, Gupta V, Prasad K. *et al*. Recent advances and future perspectives in the therapeutics of prostate cancer[J/OL]. *Exp Hematol Oncol*, 2023, 12(1): 80[2024-05-10]. https://doi.org/10.1186/s40164-023-00444-9.

[23] Shinichi S, Keisuke A, Nobushige T, *et al*. Clinical significance of AR amplification from CF DNA among Japanese castration-resistant prostate cancer patients[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(7): 314[2024-05-10]. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.314.

[24] Alice B, Guillaume M, Paula N, *et al*. Androgen receptor (AR) mutations in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): incidence and natural history[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(6): 221[2024-05-10]. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.314.

[25] Wyatt A W, Azad A A, Volik S V, *et al*. Genomic alterations in cell-free DNA and enzalutamide resistance in castration-resistant prostate

cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(12): 1598-1606.

[26] Xiang R R, Lee S A, Tyndall C F, *et al*. CRISPR screening identifies regulators of enhancer-mediated androgen receptor transcription in advanced prostate cancer[J/OL]. *Cell Rep*, 2025, 44(2): 115312[2025-05-10]. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2025.115312.

[27] Chung C, Abboud K. Targeting the androgen receptor signaling pathway in advanced prostate cancer[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2022, 79(15): 1224-1235.

[28] Gaddipati J P, McLeod D G, Heidenberg H B, *et al*. Frequent detection of codon 877 mutation in the androgen receptor gene in advanced prostate cancers[J]. *Cancer Res*, 1994, 54(11): 2861-2864.

[29] Sun C, Shi Y, Xu L L, *et al*. Androgen receptor mutation (T877A) promotes prostate cancer cell growth and cell survival[J]. *Oncogene*, 2006, 25(28): 3905-3913.

[30] Liu H L, An X L, Li S Y, *et al*. Interaction mechanism exploration of R-bicalutamide/S-1 with WT/W741L AR using molecular dynamics simulations[J]. *Mol Biosyst*, 2015, 11(12): 3347-3354.

[31] Hara T, Miyazaki J, Araki H, *et al*. Novel mutations of androgen receptor: a possible mechanism of bicalutamide withdrawal syndrome[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(1): 149-153.

[32] Shiota M, Akamatsu S, Tsukahara S,*et al*. Androgen receptor mutations for precision medicine in prostate cancer[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2022, 29(10): R143-R155.

[33] Prekovic S, van Royen M E, Voet A R D, *et al*. The effect of F877L and T878A mutations on androgen receptor response to enzalutamide[J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(7): 1702-1712.

[34] Sugawara T, Baumgart S J, Nevedomskaya E, *et al*. Darolutamide is a potent androgen receptor antagonist with strong efficacy in prostate cancer models[J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(5): 1382-1394.

[35] Vasudevamurthy A K, Ledet E, Garvey C, *et al*. Estrogen-mediated activation of H875Y androgen receptor mutation in a prostate cancer patient[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2017, 15(1): e111-e113.

[36] Crona D J, Whang Y E. Androgen receptor-dependent and -independent mechanisms involved in prostate cancer therapy resistance[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2017, 9(6): 67[2024-05-10]. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5483886/. DOI: 10.3390/cancers9060067.

[37] Zheng Z Y, Li J X, Liu Y K, *et al*. The crucial role of AR-V7 in enzalutamide-resistance of castration-resistant prostate cancer[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(19): 4877[2024-05-10]. https://doi.org/10.3390/cancers14194877.

[38] Yoshizawa A, Takahara K, Saruta M, *et al*. Combined alpha-methylacyl-CoA racemase inhibition and docetaxel treatment reduce cell proliferation and decrease expression of heat shock protein 27 in androgen receptor-variant-7-positive prostate cancer cells[J]. *Prostate Int*, 2021, 9(1): 18-24.

[39] Moon S J, Jeong B C, Kim H J, *et al*. Bruceantin targets HSP90 to overcome resistance to hormone therapy in castration-resistant prostate cancer[J]. *Theranostics*, 2021, 11(2): 958-973.

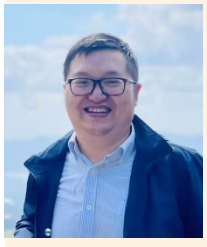
[40] Maeda K, Habara M, Kawaguchi M, *et al*. FKBP51 and FKBP52 regulate androgen receptor dimerization and proliferation in prostate cancer cells[J]. *Mol Oncol*, 2022, 16(4): 940-956.

[41] Xu J M, Wu R C, O'Malley B W. Normal and cancer-related functions of the p160 steroid receptor co-activator (SRC) family[J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(9): 615-630.

[42] Fancher A T, Hua Y, Close D A, *et al*. Characterization of allosteric modulators that disrupt androgen receptor co-activator protein-protein interactions to alter transactivation-drug leads for metastatic castration resistant prostate cancer[J]. *SLAS Discov*, 2023, 28(7): 325-343.

[43] Dondoo T O, Fukumori T, Daizumoto K, *et al*. Galectin-3 is implicated in tumor progression and resistance to anti-androgen drug through regulation of androgen receptor signaling in prostate cancer[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(1): 125-134.

[44] Kuhns K J, Zhang G Y, Wang Z H, *et al*. ARD1/NAA10 acetylation in prostate cancer[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(7): 1-8.



[专家介绍] **焦宇**：中国药科大学副教授，2011 年毕业于中国科学院上海药物所，获药物化学博士学位。2016 年 9 月至 2017 年 10 月作为访问学者在美国明尼苏达大学药学院进行科研工作。现主要研究方向为：1）靶向雄激素受体的药物化学研究；2）小分子神经系统药物的发现与开发。发表 SCI 论文 21 篇（*J Med Chem*, *Euro J Med Chem*, *Anal Chem* 等 Q1 区期刊），授权发明专利 5 项。