

奖项类别：（奖种）科学技术奖（基础研究类）

项目名称（或候选人姓名）： 前列腺疾病的基础和临床研究

主要完成人（含排序）： 平浩、罗勇、全勇俊、姜永光

主要完成单位（含排序）： 首都医科大学附属北京同仁医院、首都医科大学附属北京安贞医院

项目简介（或候选人科技成就和贡献简介）：

前列腺疾病，包括前列腺癌（Prostate Cancer, PCa）、良性前列腺增生（Benign Prostatic Hyperplasia, BPH）、前列腺炎，已经成为困扰和危害老年男性生命健康的重要因素。国家卫健委报告我国老龄化呈现出数量多、速度快的形势和特点。而前列腺疾病作为明确的年龄相关性疾病，在未来对我国老年男性的生命健康危害不容忽视。PCa 是 50 岁以上男性中常见的恶性肿瘤，在雄激素剥夺治疗后进展为去势抵抗性 PCa，其恶性程度更高，还会对随后的化疗产生抗药性，最终导致与癌症相关的死亡。因此，确定与 PCa 进展相关的分子机制对于早期诊断和治疗至关重要。而 BPH 是老年男性最常见的泌尿系统疾病，更好地改善患者生活质量是我们的治疗目标。

本项目团队多年以来长期致力于前列腺疾病的基础和临床研究工作，尤其在 PCa 领域的一些基础和临床方面的科学问题做出了有意义的积极探索。

在基础研究方面，我们发现 N-myc 下游调节基因 1 (n-myc downstream regulated gene 1, NDRG1) 在 PCa 细胞系中表达明显降低，人类混合谱系白血病因子 5 $\alpha$  (human mixed lineage leukemia-5 $\alpha$ , MLL5 $\alpha$ ) 在 PCa 组织中的表达低于癌旁正常组织，且 MLL5 $\alpha$  的表达与 PCa 的病理评分和预后负相关。MLL5 $\alpha$  在 PCa 中过表达可抑制肿瘤增殖，并提高 PCa 对恩杂鲁胺治疗的敏感性。进一步的机制研究发现 MLL5 $\alpha$  直接与雄激素受体结合并识别 NDRG1 中的雄激素反应元件，通过调控组蛋白 H3K4me3 甲基化影响它们的转录。上皮间质

转化(Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT)是促进 PCa 恶性进展的重要因素。我们通过侧群细胞法在 LNCaP 细胞系中分选出了干细胞样的 LNCaP/SP 细胞，并发现 LNCaP/SP 细胞更易在缺氧诱导因子 1  $\alpha$  (Hypoxia-inducible factor 1  $\alpha$ , HIF-1  $\alpha$ ) 的诱导下发生 EMT 改变，这一过程可能在癌症相关成纤维细胞的刺激下，HIF-1  $\alpha$  /  $\beta$ -catenin 信号通路激活的作用下出现的。此外，HIF-1  $\alpha$  在肿瘤放疗抵抗中发挥重要作用，我们发现 HIF-1  $\alpha$  过表达促进  $\beta$ -catenin 核转位，进而改善了非同源末端连接修复，促进细胞增殖、侵袭和 DNA 修复，从而增强了 PCa 细胞的放射抵抗性。淫羊藿次苷和 I $\kappa$ B 激酶抑制剂是我们发现的两种有前景的治疗药物，分别通过调控 PI3K-AKT-mTOR 信号通路增强自噬和逆转 EMT 的作用机制，发挥抗 PCa 的作用。我们还发现了趋化因子受体 4(chemokine receptor 4, CXCR4)、单羧酸转运蛋白 4(monocarboxylate transporters 4, MCT4)在前列腺癌中的独特作用。

在临床研究方面，放疗联合全雄激素阻断(maximal androgen blockade, MAB)是 PCa 治疗的重要选择，我们分析认为局限高危 PCa 患者在接受 MAB 联合近距离放疗后，其 PSA 能否降至 1  $\mu$ g/l 以下、能否在 3 个月之内降至最低值，以及 PSA 最大缓解幅度能否达到 96% 等因素均是影响患者预后的独立风险因素。与 MAB + 外放疗组相比，MAB + 外放疗 + 近距离放疗组局限高危 PCa 患者有更好的预后和 PSA 动力学结果。

此外，我们合作编写了《实用前列腺临床》一书，为泌尿外科同道们诊断治疗前列腺疾病提供参考；通过 Meta 分析提出前列腺尿道提升术对于寻求快速、持久缓解下尿路症状和完全保留性功能的 BPH 患者，是一种有价值的选择；通过体外实验和动物实验提出自噬抑制剂可以增强恩杂鲁胺对膀胱癌的杀伤作用；在柳叶刀发表通讯文章讨论了我国血液短缺的问题并提出相应对策。

本项目组成立以来发表了一系列有价值、有意义的论文、著作，在国内外同行间引起了一定的反响，论文被引累计 150 余次，为前列腺疾病的基础和临床研究进展做出了一份贡献。

代表性论文（专著）目录：

序号	论文名称	作者	刊名	年 卷 页 码	通 讯 作 者 和 第 一 作 者	他 引 次 数	检 索 数 据 库	通 讯 作 者 单 位 是 否 包 含 国 外 单 位
1	MLL5 $\alpha$ activates AR/NDRG1 signaling to suppress prostate cancer progression	全勇俊、崔韵、瓦斯里江·瓦哈甫、刘跃新、平浩、张小东	Am J Cancer Res	2020年 卷 10 期 5 页 1608	通讯作者：平浩、张小东 第一作者：全勇俊	4	WOS	否
2	Epithelial-mesenchymal transition and migration	罗勇、兰玲、姜永光、赵	Mol Cells	2013年 卷 36	通讯	2	WOS	否

	of prostate cancer stem cells is driven by cancer-associated fibroblasts in an HIF-1 $\alpha$ / $\beta$ -catenin-dependent pathway	佳晖、李明川、韦能宝、林云华		期2 页 138-144	作者：罗勇、兰玲第一作者：罗勇	7		
3	$\beta$ -catenin nuclear translocation induced by HIF-1 $\alpha$ overexpression leads to the radioresistance of prostate cancer	罗勇、李明川、左雪梅、Spyridon P Basourakos、张娇、赵佳晖、韩毅力、林云华、王永兴、姜永光、兰玲	Int J Oncol	2018年 卷52 期6 页 1827-1840	通讯作者：罗勇、兰玲第一作者：罗勇	2 3	WOS	否
4	Inhibition of autophagy enhances the anticancer effect of enzalutamide on bladder cancer	全勇俊、雷洪恩、瓦斯里江·瓦哈甫、刘跃新、平浩、张小东	Biomed Pharmacother	2019年 卷120 文献号 1094	通讯作者：平浩、张小东第一作者：全勇俊	2 4	WOS	否
5	IKK inhibitor suppresses epithelial-mesenchymal transition and induces cell death in prostate cancer	平浩、杨飞亚、王明帅、牛亦农、邢念增、	Oncology Reports	2016年 卷36 期3 页 1658-1664	通讯作者：邢念增第一	1 3	WOS	否

					作者： 平浩、 杨飞、 亚			
6	Blood shortages and donation in China	平浩、邢念增	Lancet	2016年 卷387 期10031 页 1905-1906	通讯作者： 邢念增 第一作者： 平浩	1 0	WOS	否
7	Long-term oncologic outcomes of radiotherapy combined with maximal androgen blockade for localized, high-risk prostate cancer	罗勇、李明川、齐恒志、赵佳晖、韩毅力、林云华、侯铸、姜永光	World J Surg Oncol	2018年 卷16 文献号 107	通讯作者： 罗勇、 姜永光 第一作者： 罗勇	2	WOS	否
8	A Systematic Review and Meta-analysis of Prostatic Urethral Lift for Male Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia	向鹏、王明东、关迪、刘丹、王永辉、郝永秀、李爽、刘跃新、平浩	Eur Urol Open Sci	2020年 卷19 页3-15	通讯作者： 平浩、 刘跃新 第一作者： 向鹏	0	WOS	否

9	Cells susceptible to epithelial-mesenchymal transition are enriched in stem-like side population cells from prostate cancer	罗勇、崔新浩、赵佳晖、韩毅力、李明川、林云华、姜永光、兰玲	Oncol Rep	2014年卷31期2页874-884	通讯作者:姜永光、兰玲第一作者:罗勇、崔新浩	14	WOS	否
10	CXCR4 及 NDRG1 蛋白在前列腺癌中的表达及其与侵袭转移的相关性分析	平浩、牛亦农、杨飞亚、王明帅、邢念增	首都医科大学学报	2016年卷37期3页327-330	通讯作者:平浩第一作者:平浩	3	CNK I	否
11	细胞株源人前列腺肿瘤干细胞的分选与鉴定	罗勇、崔新浩、姜永光、赵佳晖、赵林、陈雅童、李明川、林云华	中华男科学杂志	2012年卷18期12页1062-1068	通讯作者:罗勇第一作者:罗勇	13	CNK I	否
12	局限高危前列腺癌患者接受全雄激素阻断联合近距离治疗后的 PSA 变化模式与其生存预后的临床关联分析	罗勇、韦能宝、赵佳晖、崔新浩、李明川、林云华、侯铸、韩毅力、姜永光	中华男科学杂志	2014年卷20期3页229-233	通讯作者:罗勇第一作	8	CNK I	否

					者: 罗勇			
1 3	单羧酸转运蛋白4(MCT4)在前列腺癌中的表达及调控研究	平浩、马林祥、王明帅、龙军、牛亦农、刘跃新、邢念增	首都医科大学学报	2019 卷 40 期 1 页 59-64	通讯作者: 平浩 第一作者: 平浩	3	CNK I	否
1 4	实用前列腺临床	姜永光、韩毅力、罗勇、万奔、王伟、王永兴、平浩、丛慧玲、邢念增、刘丹、刘明、刘亚光、刘丽华、刘余庆、刘萃龙、纪志刚、李迪、李长岭、李明川、肖春雷、宋黎明、张娇、张旭、张勇	专著	2018年				否