

生命奥秘

总 150 期 / 2024/01

LIFEOMICS

前列腺癌



无奇不有

生命世界

解读生命

走进科学

目录 CONTENTS

专题：前列腺癌

前言	01
一、更好的前列腺癌活检方法	02
二、寻找更好的诊断方法	06
三、转移性前列腺癌，或有新希望	09
四、蛋白水解靶向嵌合体或可解决前列腺癌	14
五、免疫疗法能否用于前列腺癌？	17
六、心脏问题	22
七、关注LGBT人群的前列腺癌	26
八、如何改进前列腺癌治疗	31
九、观点碰撞	35
1. Miguel Ángel Jiménez-Ríos: 治疗心灵	35
2. Joseph Ravenell: 解决不平等問題	37



专题

前列腺癌



前言

在高收入国家，没有比前列腺癌更常见的恶性肿瘤了。这种疾病及其治疗方法都会对人们的生活质量产生相当大的长远影响，幸运的是，科学家们正在迎接挑战，确保为所有受影响的患者提供更好、更公平的护理。



一、更好的前列腺癌活检方法



伦敦帝国学院的Hashim Ahmed正在研究前列腺癌的活检方法。

影像和组织取样技术的进步可以补充或取代传统的前列腺活检。

理论上，前列腺活检是一个简单的过程。临床医生用超声波探头插入直肠定位到腺体，然后用空心针穿透并收集整个前列腺十几个部位的组织。该手术在局部麻醉下进行，耗时不到半小时。在欧洲和美国，每年有超过一百万次这样的活检。但越来越多的临床医生认为前列腺活检的次数过多。

他们认为，与其它组织通过影像学上已经

发现的异常部位进行活检不同，针头能否捕捉到前列腺中的肿瘤要靠运气。虽然随机取样是发现隐藏肿瘤的好方法，但它也可能错过有临床意义的疾病，针对本在活跃生长的肿瘤提供一个误导性的结果，从而导致对侵袭性癌症的延迟诊断。此外，在被检测到的肿瘤中，有相当一部分可能在此之前已经隐匿发生。伦敦帝国学院（Imperial College London）的外科医

生Hashim Ahmed表示，50岁以上的男性中，有三分之一患有无症状的疾病，而活检发现了那些无症状的肿瘤。

这种生长缓慢的肿瘤通常对生命没有什么危害，而且可以监测到它们发生的任何变化，这种策略被称为主动监测。然而，Ahmed指出，许多人仍然选择手术或放疗，这与一系列长期的泌尿系统、性问题和其它副作用有关。活检本身也有风险，它需要穿透直肠壁以获得必要的组织。2012年英国的一项临床试验发现，三分之一的男性在第一次活检中受到了中

度或重度的创伤。Ahmed表示，这是相当严峻的报道。很多男性曾在活检中有过出血、疼痛、不适和感染等非常糟糕经历。

对前列腺进行成像和取样的替代策略，包括使用磁共振成像（MRI）和经会阴而非经直肠的活检，正开始改变诊断过程。许多研究表明，这些方法可以帮助医生专注于严重的疾病，防止不必要的干预。但这些创新相关治疗的费用、技术难度都很高，这可能会推迟它们在某些地方的应用，因此这些策略对现实世界的影响变得不明朗。

三思而后行

经直肠超声扫描（Transrectal ultrasound scan, TRUS）的一个基本限制是，它只能描绘出前列腺的轮廓，而不是组织本身的构成。法国里昂的爱德华·赫里欧医院（Edouard Herriot Hospital）的放射科医生Olivier Rouvière表示，超声检查只是为了确保活检是在前列腺内进行的，并且在腺体内均匀地采样。

2000年中期，复杂的多参数MRI策略的出现代表了一种巨大的变化。它利用磁共振成像日益增强的磁力，采用多种成像策略并行的方式，捕捉到从前无法获得的前列腺密度、血管和其它重要组织特征的细节。有了这种对前列腺的全方位观测，临床医生终于看到了不需要插入针头就能检测前列腺肿瘤的希望。

2017年由伦敦大学学院（University College London, UCL）的Ahmed和他的同事Mark Emberton负责的一项名为PROMIS的试验为这项技术提供了一个重要的试验场。共有576名男性接受了多参数磁共振成像和TRUS活检，随后对他们进行了更全面的活检过程，以彻底描绘出前列腺。结果显示，尽管MRI更有可能产生假阳性，但它也不太可能漏检真正的癌症，假阴性率仅为7%，而TRUS活检的假阴

性率为52%。

随后的一项名为PRECISION的试验更进一步测试了MRI是否可以使一部分人完全不必接受活检。在这项试验的MRI组中，只有成像结果呈阳性的人靶向接受了其MRI上标记为异常的区域活检。总的来说，近三分之一的男性完全避免了进行活检。该研究的首席研究员伦敦大学学院的泌尿科医生Caroline Moore表示，MRI靶向策略检测到了更多的前列腺重要癌症，而无关紧要的癌症则较少检测到。

目前英国普遍在活检前使用多参数MRI检测，该方案在欧洲其他国家和美国也越来越流行。Ahmed估计，在他所在的国家医疗服务（National Health Service, NHS），也被称为西伦敦NHS信托的医院中，40%-45%的男性由于MRI阴性而免于活检。

但是进行MRI检查需要额外的费用，而且对其分析也并不简单。Moore经常回顾其他中心的结果。她表示，她们看到许多糟糕的扫描结果，同时也观察到一些不错的扫描结果没有被很好地解读。经验是一种资产，大容量成像中心往往优于小诊所。几个小组一直在研究可以解读MRI结果的人工智能（Artificial intelligence, AI）算法，但Rouvière表示，这些算法可能会受到不同仪器或操作步骤所产生的图像之间的差异等因素的影响，研究还没有到那一步。

降低感染风险

当需要活检时，临床医生目前可以用更清洁（感染风险更低）的方式来进行。TRUS活检时最严重的问题之一是病原微生物会从肠道潜入到血流中。美国泌尿外科协会2017年的一项分析报告称，0.3%至3.1%的病例在常规活检后发生了败血症，这是一种可威胁生命的对感染的免疫反应。

使用抗生素可以降低但不能彻底消除这种风险。纽约市西奈山伊坎医学院（Icahn School of Medicine）的泌尿科医生Michael Gorin指出，这种对抗生素的严重依赖可能会导致耐药细菌的出现。在美国，泌尿科医生开出的抗生素比任何其它类型的非初级保健医生都多。Gorin指出，他的职业常规需要处理各种泌尿系统感染，毫无疑问，美国每年100多万次使用经直肠方法进行的前列腺活检增加了泌尿科抗生素的使用量。

自20世纪80年代初以来，临床医生已经了解他们可以通过进行经会阴活检（即通过生殖器和肛门之间的区域进入前列腺）来降低并发症的风险。然而，这通常需要使用全身麻醉来消除在该部位重复针刺探查的疼痛，使得经会阴活检不适合常规使用。

不过在过去的十年中，出现了多种在局部麻醉下可进行的经会阴活检技术，从而使该检查可以在门诊中进行。这种类型的活检基本上消除了严重感染的风险，并减少了抗生素的使用。Gorin等人在2022年进行的一项系统综述中发现，在接受经会阴活检的37000多人中，败血症的发生率仅为0.05%。

Moore专门进行经会阴活检，并倾向于在活检前只给她的病人使用一剂抗生素，而不开具额外回家使用的抗生素，也不提前使用。有相当多的研究表明人们可以不使用抗生素，但Moore等人在这件事情上还没有百分之百的把握。重要的是，这项技术不会损害诊断性能。一些临床医生认为它甚至可以捕捉到难以经直

肠取样的前列腺区域的肿瘤。

经会阴活检正成为众多泌尿科医生的首选。Gorin通常在局部麻醉下进行手术，Ahmed在2017年初监管了整个西伦敦NHS信托医院向该技术的过渡。但并不是每位医生都采用这种策略：Gorin估计只有大约10%的美国医生使用经会阴活检。

Rouvière也不完全赞同经会阴活检这种方法。他怀疑经会阴活检是否能接触到更大范围的前列腺，他的团队仍在致力于提升病人在接受这种手术时的舒适度。他们还没有找到一种只在局部麻醉下进行经会阴活检的完美方法。Ahmed同意Rouvière的观点，要使人们对这种方式感到舒适和放松可能需要相当大的努力，而且有一些人最终会选择镇静或全身麻醉。该探索过程还需要相当长的时间，并需要额外的设备，包括专门的超声波探头。Gorin认为费用可能是美国经会阴活检使用率较低的部分原因。对于一个没有获得很多资助却做了很多的手术，可能意味着对实践的巨大消耗。

重新评估风险

即使有了这些技术进步，前列腺癌领域仍然在努力解决一些基本问题。其中之一是如何最好地进行和分析活检结果，以尽量减少过度治疗，同时尽可能多地预防癌症死亡。

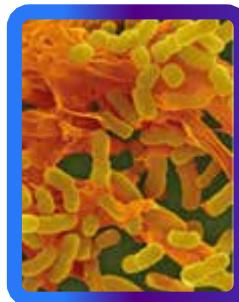
一方面，尚不清楚在MRI扫描后接受活检的人是否应该进行全面的系统活检，即是从不同的部位收集十几个组织，还是只对扫描中标记的位置进行有针对性的采样。Rouvière认为系统的活检最终会被淘汰，但他坚持对MRI阳性或拥有高水平前列腺特异性抗原（一种广泛用于前列腺癌的生物标志物）的人进行活检，以确保在诊断过程中没有任何遗漏。这是一个安全保障，获取更多的组织还可以提供关于肿瘤侵袭性的更清晰的信息，这将指导治疗决策。

另一方面，一些研究人员提出，即MRI对

前列腺的更深入观察是否可能因为发现更多中等风险的肿瘤从而导致过度治疗，这些肿瘤不一定构成明确和现实的危险。**Rouvière**指出，虽然MRI可以明显提高前列腺癌的检测率，并免除一些不必要的医疗程序，但没有明确的证据表明它可以提高病人的生存率。

过度治疗主要是临床医生遵循决策指南的结果。新的技术见解可以带来更多基于证据的策略，以确定哪些肿瘤具有临床意义。例如，**Ahmed**指出，MRI扫描通常可以发现肿瘤，而这些肿瘤在历史上被认为是足够危险的，值得进行医学干预。但是现在有人担心这些肿瘤可能是惰性的或生长缓慢的，可以进行积极的监

测。鉴于此，主动监测病情发展正越来越多地转向中等风险人群，这是一件好事。



具有耐药性的鲍曼不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*)

生命奥秘电子杂志

二、寻找更好的诊断方法



用于诊断前列腺癌的主要生物标志物是有缺陷的。虽然目前替代生物标志物的研究开始取得成果，但它们能降低死亡率吗？

寻找一种诊断前列腺癌的新方法一直是泌尿科医生关注的焦点。目前的筛查依赖于寻找前列腺特异性抗原（**Prostate-specific antigen, PSA**）的血液检测，但人们对该检测的准确性存在严重怀疑。

2018年的一篇系统综述利用**Meta**分析研究了从5个独立试验中收集的70多万名男性的数据，并试图评估使用**PSA**测试筛查前列腺癌的影响。研究发现了大量的假阴性结果：大约15%的**PSA**测试阴性的男性在随后7年内被诊断为前列腺癌。前列腺肿瘤通常生长缓慢，这可能意味着很多癌症没有被**PSA**检测到，浪费了早期控制疾病的机会。

研究发现**PSA**检测假阳性的比例甚至更高：大约三分之二的男性最初检测呈阳性，但组织活检结果却为阴性。其他研究也显示出类似的错误率，这是当前筛查系统最大的问题之一。

在**PSA**检测呈阳性后，前列腺活检自然是下一步，但这是侵入性的检测，可能会导致许多并发症。据澳大利亚皇家墨尔本医院（**Royal Melbourne Hospital**）的泌尿外科医生和肿瘤学家**Nathan Lawrentschuk**解释，他们通常会取32个组织核进行活检。这意味着要扎32次针，每个核心都有1到2厘米的组织，可以想象到那有多么不适。

取代PSA筛查，主要有两种方式。第一种是在血液或尿液中寻找更好的生物标记物；第二种是完全避免样本检测，转而采用复杂的成像技术。但无论哪种方法获胜，假阳性更少的更好的筛查应该意味着更少的患者接受不必要的活组织检查。

研究人员表示，测试还应该尝试对风险进行分层。澳大利亚布里斯班专门从事诊断的生物技术公司Xing Technologies的化验开发主管Kevin Koo表示，他们想要做的是捕捉侵略性病例，但目前还做不到。许多前列腺癌患者

可以完全不受前列腺癌影响，但他们被确诊之后，治疗的倾向也随之而来。然而，就如同活组织检查一样，这些治疗不能轻率地进行。研究表明，接受前列腺癌手术的男性中有17%出现尿失禁，83%患有勃起功能障碍。对于接受放射治疗的人，这一数字分别为4%和73%。

Koo表示，PSA的特异性令人震惊。人们可以广撒网，寄希望于最佳。一个更好的生物标记物，既可以准确地确认前列腺癌的诊断，又可告知医生前列腺癌恶化的程度，既可以帮助防止过度治疗，又能保持人们的生活质量。

寻找生物标记物

当科学家们寻找PSA的替代品时，他们也尽量确保不会失去PSA的少数优势之一：它的简易性。没有人愿意用对患者来说更不舒服、更难执行或更容易引起副作用的检测方法来代替非侵入性的血液检测。这就是为什么这些努力的方向大部分都集中在寻找血液或尿液样本中的生物标志物。

外泌体就是这样的候选者之一。这些纳米大小的囊泡几乎可由体内任何类型的细胞分泌，并在细胞外基质中游走。其内容物通常因所来源的细胞不同而截然不同，这意味着可以通过它很容易地识别前列腺癌细胞产生的外泌体。

上世纪80年代，当外泌体被发现时，科学家们还不确定它们从何而来。东京工业大学（Tokyo Institute of Technology）研究外泌体如何影响癌症扩散的分子生物学家Ayuko Hoshino表示，最初人们倾向于认为它们是垃圾排泄物，但如今科学家们知道，外泌体可以作为细胞间的通讯工具。

细胞制造和输出外泌体的原因有很多，其中之一是对炎症的反应。外泌体使免疫细胞可以相互交流，并协调它们对感染的防御。长期的炎症可能导致前列腺癌的形成，这进一步支

持了外泌体作为潜在生物标记物的证据。

2019年的一项研究描述了8名患有前列腺癌的黑人男性和8名白人男性的外泌体，以及由相同种族的健康参与者组成的相应对照组的外泌体。研究人员从血液样本中分离出外泌体，对它们进行量化，并检查其蛋白质含量。

前列腺癌患者样本中的外泌体浓度是非癌症患者的3.5倍左右。然而，他们的一些内容物在黑人和白人男性之间有所不同。研究人员发现，7种蛋白质只存在于患有前列腺癌的黑人男性的外泌体中，33种蛋白质仅存在于患有前列腺癌的白人男性的外泌体中。

尽管这项研究规模很小，但它展示了在寻找筛查前列腺癌的新方法时考虑不同种族群体的重要性。目前的PSA检测对任何种族都不是特别准确，但对黑人男性来说问题尤为严重，因为他们产生的PSA数量明显较少，因此不太可能达到指向病变的阈值。黑人男性患前列腺癌的风险也更高，死于前列腺癌的可能性是白人男性的两倍多。

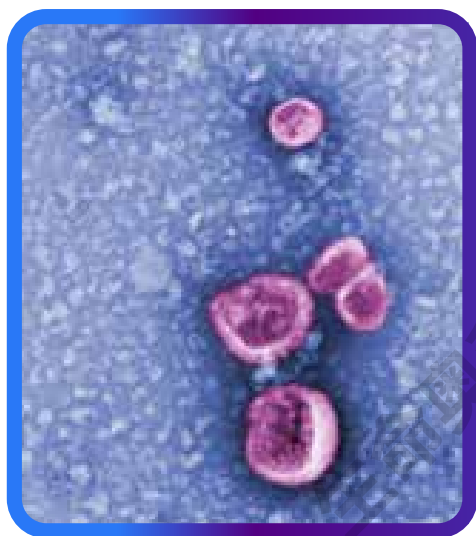
外泌体显示出作为生物标志物的前景，但科学家们也在研究微小RNA（microRNA，miRNA）。这些微小的、单链的、非编码的基序序列，可以自由地悬浮于体液中。

2020年的一项研究发现，良性、局限性和晚期前列腺癌患者的血液中存在明显的miRNA特征。通过检查4种不同miRNA的浓度，科学

家们可以使用比**PSA**更准确地预测活检结果。

其他研究人员也正在探索在泌尿系统中发现的**miRNA**。在2020年的另一项研究中，研究人员分析了50名即将接受前列腺活检的男性的尿沉渣，其中26人随后确诊了阳性结果。科学家们寻找了12种不同的**miRNA**，它们以前被认为与前列腺癌有关。其中两种物质的浓度使其比目前的**PSA**测试预测更为准确。

这样的研究激起了人们的兴趣，因为新的血液和尿液检测最终将解决**PSA**的问题。但分子生物标记物，如外泌体和**miRNA**，并不是唯一可行的办法。



癌症来源的外泌体（粉红色）。

成像替代方案

Lawrentschuk 表示，人们认为他们需要从未血液或尿液中提取生物标记物来解决**PSA**问题。但在澳大利亚，在做前列腺活组织检查之前，人们会先进行核磁共振成像扫描，大多数人在做活组织检查之前，都会在图像中发现一些病变。

影像技术的进步意味着扫描可以提供有价值的信息，而不仅仅是前列腺肿瘤的位置。它

们还可以通过显示肿瘤是否已经开始扩散来帮助确定肿瘤的严重程度。2019年对98项研究的综述发现，即使**PSA**水平很低，经直肠超声、计算机断层扫描和**MRI**等成像技术也可以检测出前列腺癌。

利用计算机和算法，可以在没有明确指令的情况下，从大型数据集中准确提取信息的机器学习看起来非常有前景。研究已经表明，该技术可以应用于医学成像，进行图像分析，通过结合来自不同扫描方式的数据，以准确发现潜在的前列腺癌病例。

Law-rentschuk 表示，他认为目前成像技术的进步已经超过了生物标记物。但这并不是一个非此即彼的问题，可以将成像和分子生物标记物结合，最终取代**PSA**。

然而，**Xing Technologies**的联合创始人**Paul Mainwaring**表示，在采用一种新的诊断方法之前，还需要进行更多的研究来说服监管机构和保险公司。在很多层面上，对医疗保健系统进行改革是一个缓慢而富有挑战性的过程。

Hoshino对这种观点表示赞同。她表示，支持基于外泌体的诊断的基础科学是健全的，但测试程序需要改进，以确保它们能真正提供比**PSA**更好的参考。**Hoshino**还表示，她们需要进行更严格的测试，以寻找最好的外泌体生物标志物——提供高水平的敏感性和特异性。其它正在开发的技术也是如此，现在需要大量的关键性数据，让科学家和医生相信他们正在改进**PSA**。

在这样的证据出现之前，任何新的检测都是对**PSA**的补充，而不是取代。没有医生愿意由于忽视了常规检查而误诊病人。

但**Mainwaring**相信，该领域将实现这一目标。因为他们开始看到针对这个问题的研究得到了资助。有前景的**PSA**替代方案可以在很大程度上防止误诊，而且这些方案已经开始成型。

三、转移性前列腺癌，或有新希望



发现和治疗遍布全身的肿瘤的能力的进步正在为晚期疾病患者提供新的可能性。

2012年，一名50多岁的男子来到俄亥俄州克利夫兰诊所（Cleveland Clinic），他的前列腺癌高度恶化，已经扩散到附近的一个淋巴结。此时的治疗通常仅限于使用阻断睾丸激素（一种促进前列腺肿瘤生长的激素）的药物。当时，转移性前列腺癌被认为是致命的，如果额外的措施不太可能延长生命，医生就不会让患者遭受手术和放疗的副作用。

但这个患者坚持接受更多的治疗。除了

接受6个月的激素治疗外，他还接受了前列腺和癌性淋巴结的手术切除。一年后，医生在他的骨盆骨中发现了肿瘤，随后他接受了放疗。额外的努力得到了回报。克利夫兰诊所（Cleveland Clinic）的泌尿科医生Eric Klein为该病例提供咨询，他指出，病人已经活了8年了，身体里没有任何癌症的迹象。从那以后，Klein一直在问，是否有一部分像他这样的病人也能从更积极的治疗中受益。

越来越多的证据表明确实如此。少于5个转移的前列腺癌患者被称为寡转移性前列腺癌患者，这是前列腺癌发展的过渡阶段，是宝贵的治疗窗口。研究人员表示，通过有针对性的治疗，即使不能治愈这种疾病，也有可能改

变其病程。纽约市西奈山伊坎医学院（Icahn School of Medicine）的肿瘤学家William Oh表示，关于前列腺寡转移癌的讨论已经改变了。越来越多的数据表明，我们可以延缓病情发展，而且通常是显著延缓。

发现肿瘤

有时，正如前文提到的那名男子，被诊断为前列腺癌时病情已经发展到寡转移期，即癌症已经转到了不超过5个部位。在其它情况下，患者在被诊断为前列腺癌时，癌症只存在于前列腺中，还未转移到其它部位。这些“寡转移”癌症能被检测出来是因为血液中一种名为前列腺特异性抗原（prostate-specific antigen, PSA）的蛋白质水平上升。前列腺癌细胞会比健康的前列腺细胞释放更多的PSA，所以在最初的手术或放疗治疗后，PSA水平应该骤降。PSA的升高表明转移性肿瘤可能潜伏在体内的某个地方。

几十年来，医生们使用计算机断层扫描（computed tomography, CT）和骨骼扫描来寻找转移性疾病。这些成像方法今天仍然被广泛使用，但新形成的肿瘤往往太小，无法被检测到。分子成像技术的进步让这些微小的癌性沉积无处遁形，医生从而得以在它们进一步生长和扩散之前采取干预措施。

用到的关键技术是正电子发射断层扫描技术（positron emission tomography, PET）。PET扫描可以显示与体内癌细胞结合的注射示踪剂的位置和活性。与CT扫描相比，PET示踪剂用于检测寡转移性前列腺癌是一个显著的进步。胆碱C-11于2012年获批，用于追踪快速增殖的细胞。氟氯酮F-18是一种合成氨基酸，4年后被批准，标志着高代谢率的细胞。但这些最初的示踪剂仍有改进的空间：它们对前列腺癌细胞都没有选择性，而且在

PSA水平大幅上升之前，它们对早期检测转移的能力有限。

因此研究人员需要更加敏感的示踪剂来帮助探测早期肿瘤。这些化合物能与一种名为前列腺特异性膜抗原（prostate-specific membrane antigen, PSMA）的细胞表面蛋白结合。正常的前列腺细胞含有少量的PSMA，但前列腺癌细胞表达这种蛋白的水平很高。这使PSMA导向的示踪剂对前列腺肿瘤具有高选择性，它在PET扫描上的信号就像在暗室里点燃的火柴一样显眼。

在过去的几年里，两种PSMA-PET示踪剂已经可以用于前列腺癌的诊断。第一种进入市场的PSMA-PET示踪剂为镓68 PSMA-11，2019年已在欧洲上市。随后在2020年获得了美国FDA的批准，但只限于在生产它的两家医院使用：一家是加州大学洛杉矶分校（University of California, Los Angeles, UCLA），另一家是加州大学旧金山分校（University of California, San Francisco, UCSF）。第二种PSMA导向的放射性示踪剂piflutolastat F-18已于2021年获批在美国全境广泛使用。

PSMA-PET改变了游戏规则。路易斯安那州新奥尔良市杜兰大学医学院（Tulane University School of Medicine）的肿瘤学家和研究科学家Oliver Sartor表示，在发现寡转移性前列腺癌方面，它至少比传统成像要好20倍。得益于PSMA，他们现在能够为患者提供治疗方案，这在以前是根本不可能的，因为当时没有检测疾病的工具。

治疗机会

治疗的一个选择是直接手术切除肿瘤，或高精度形式的放射治疗转移性肿瘤。转移灶靶向治疗（metastasis-directed therapy, MDT）的使用标志着人们无限期接受激素治疗的时代彻底终结。位于马里兰州巴尔的摩的约翰霍普金斯大学医学院（Johns Hopkins University School of Medicine）的泌尿科和肿瘤学家 Kenneth Pienta 指出，至少MDT可以预防一些症状，比如骨骼肿瘤生长带来的疼痛。同时，MDT也有可能阻止癌细胞从治疗部位进一步扩散，防止进一步转移。

基于PSMA的MDT仍处于起步阶段，支持其使用的临床数据正在积累。由于前列腺癌通常是一种生长缓慢的疾病，因此将MDT与更长的生存期联系起来的证据并不多，临床医生不得不依赖替代终点，如肿瘤进展或PSA水平。马萨诸塞州伯灵顿市勒希医院和医疗中心（Lahey Hospital and Medical Center）的肿瘤学家Brendan Connell表示，他们正在建立早期到中期临床试验的基础。

由加州大学洛杉矶分校和加州大学旧金山分校的研究人员领导的一项研究主要目的是评估镥68 PSMA-11在PSA水平上升的人群中检测低复发肿瘤的准确性。2019年发表的结果表明，这种示踪剂对前列腺癌高度敏感：PSMA-PET正确识别了高达92%的病例。临床医生现在非常依赖这些结果。然而，研究并没有止步于此。一些男性接受了MDT治疗，大约6个月后，他们中的大多数仍在受益：39名接受治疗的患者中有36人的PSA水平下降。其中31名患者的PSA水平下降了50%以上，10名患者的PSA低于检出限。

另一项经常被引用的支持MDT的研究是一项名为ORIOLE的2期临床试验，该试验于2020年发表。研究人员在这项试验中随机选取了54例经PSMA证实的寡转移性疾病患者进行治疗或仅进行观察。6个月后，接受治疗的36

名男性中只有7人（19%）有疾病进展，而未接受治疗的18名男性中有11人（61%）有疾病进展。

改变策略

ORIOLE试验的所有参与者（以及2019年加州大学洛杉矶分校和加州大学旧金山分校主导的研究中的一些参与者）都使用了一种名为立体定向消融放疗（stereotactic ablative radiotherapy, SABR）的技术进行治疗，该技术将强辐射束从多个方向聚焦在肿瘤上。SABR具有在治疗肿瘤的同时保留周围组织的优点。和PSMA-PET一样，它已经成为一项革命性的技术。

Connell等人在接受《自然》（*Nature*）杂志采访时表示，他们倾向于将SABR作为一种单独的治疗方案，用于治疗那些具有良好疾病特征的患者，比如PSA水平上升缓慢、癌症级别低、复发和初始治疗之间的间隔时间短。Connell认为，这种策略可以让一些人推迟，甚至完全避免对激素疗法的需要以及激素疗法具有挑战性的代谢副作用，包括潮热、疲劳、性欲减退和心血管疾病风险增加。

支持这种方法的进一步证据来自比利时研究人员的一项2期临床试验。他们招募了62名低复发癌症的参与者，将他们随机分配到MDT或观察组，只有当他们的疾病进展时才开始激素治疗。2017年，在中位随访3年之后，研究人员报告称，接受MDT的男性避免激素治疗的平均时长为21个月，比对照组长8个月。

Connell提醒，使用SABR延缓激素治疗“是一个巨大的胜利”。他们的目标不仅是活得更长，而且是活得更好。Sartor对此表示赞同，他指出，对于一些人来说，他们的目标不是根除所有的疾病，而是在他们没有症状的情况下尽可能正常地生活。

然而，另一些医生选择了更为保守的策

略，将SABR与激素治疗结合使用，因为这将增强前列腺高风险肿瘤患者的放疗有益效果。Oh表示，他一般会选择纳入一定数量的激素治疗，可能只有6个月，也可能更长。

但如何优化激素治疗寡转移性疾病还需要更多的研究。Oh认为，关于治疗时间的长短以及使用哪种药物的问题仍然存在。医生可以用第一代药物来治疗患者，比如亮丙啉，它可以通过针对大脑信号系统来降低睾丸激素水平。他们还可以选择更新、更有效的疗法，比如抗雄激素药物（它能阻止睾丸激素与细胞受体结合），以及一种名为阿比特龙（abiraterone）的药物（它能阻止激素在全身的合成）。Oh通常坚持对预后较好的男性使用第一代疗法，并对风险较高的男性使用第一代和后一代药物的组合。Sartor指出，如果没有临床试验，人们就会有很多不知道的东西。



前列腺癌通常会扩散到脊柱和其他骨骼。

消除策略

专家们也在探索治疗那些在被诊断为癌症时已经出现寡转移性疾病的患者的策略。这种“新生寡转移性癌症”与复发性疾病具有不同的挑战。据Connell解释，转移在疾病早期就

已经发生，这表明肿瘤具有侵袭性，而且发生进一步微转移的风险更高，即使是PSMA-PET也可能检测不到。

治疗复发性癌症的选择仅限于MDT或全身激素或化疗，或单独或联合。然而，对于新生转移性癌症，医生还可以选择靶向前列腺本身。之前很少有人会这么做。传统上，医生会避免治疗转移性前列腺疾病患者的前列腺，因为他们认为，放疗或切除前列腺的手术——也就是所谓的根治性前列腺切除术——对于那些更有可能死于身体其他部位肿瘤引起的并发症的人来说，负担太大。

但最新的证据正在推翻这一假设。例如，在一项名为STAMPEDE的临床试验中工作的研究人员在今年早些时候报告说，接受前列腺靶向放射治疗的新生寡转移癌患者比单纯接受激素治疗的患者活得更长。STAMPEDE项目于2005年在英国和瑞士启动，旨在评估一万名高危前列腺癌患者的治疗方法。在研究的一部分中，2000多名新确诊的寡转移性癌症患者被随机分成接受激素治疗加放疗，和激素单独治疗两组。在平均持续时间61个月 after，接受放射治疗的男性中有156人死亡，而仅接受激素治疗的男性中有202人死亡。

有希望的开始

切除前列腺是否会带来类似的获益尚不清楚。Connell表示，评估新寡转移性前列腺癌患者手术效果的小型临床研究正在进行中，他们将在未来几年提供更多的证据。但早期数据表明，根治性前列腺切除术可能是一个有前途的选择，特别是与其它治疗方法联用时。

Pienta等人开发了一种治疗新生寡转移性恶性肿瘤的方法，他们称之为完全根除疗法（total eradication therapy, TET）。TET的目标是根除体内所有的癌症痕迹，在2020年，该团队发表了一些研究成果，向这一目标又迈进了一步。研究人员招募了12名新诊断为寡转

移性癌症的患者，他们都接受了根治性前列腺切除术，同时接受了其它治疗，如化疗、激素治疗（有些病例中包括阿比特龙）、骨盆放疗和对身体其它转移部位的SABR。

结果令人印象深刻。新诊断的转移性前列腺癌的5年生存率仅为30%左右（图. 幸存的转移）。但4年多后，所有参与研究的男性都还活着。在第3年，其中8人的PSA水平仍然无法被检出。Pienta指出，结果提供了进一步的证据，证明前列腺寡转移癌是一个不同的实体，对不同的治疗策略有反应。到目前为止，现有的证据表明，这种方法有可能治愈一些患有寡转移性疾病的男性，这在10年前是不可想象的，尽管还需要更多的研究来进一步探索这一点。

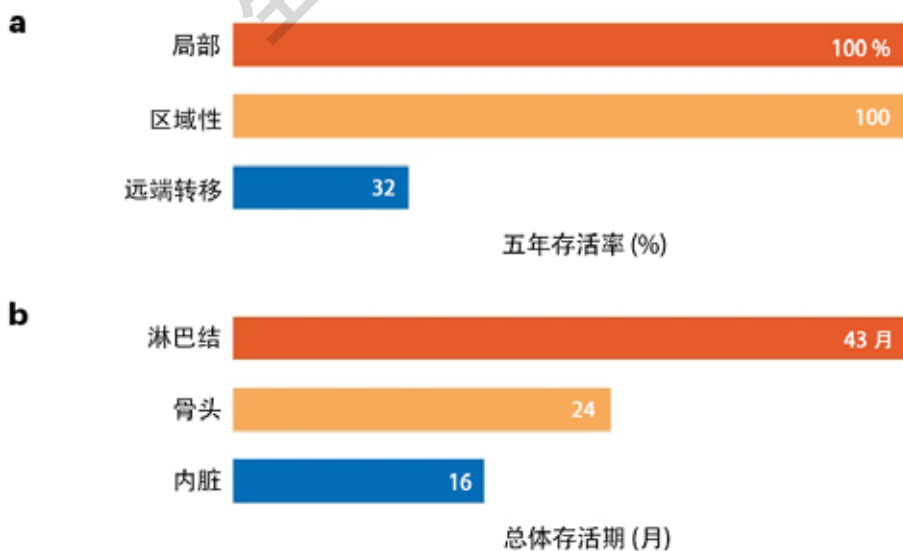
Connell也认为，目前取得的进展意味

着，对某些人来说，治疗是可能的。这是所有人都在追逐的、产金蛋的鹅。ORIOLE的研究人员提出，重复的MDT可能会减少患者的整体肿瘤负担，直到剩下的肿瘤很少，无法支持未来的扩散。

根据PSA监测和成像，那些似乎没有了癌症的人可能仍然有残留、但低于检出限的肿瘤。但即便如此，他们的生活质量也可以大幅提高，因为他们可以享受比以前更长时间的无治疗时间。这可以说是该领域研究的最好礼物。Klein表示，他们似乎确实在减缓疾病的发展轨迹。他十年前在克利夫兰诊所看到的那个人，目前正享受着PSA为零的生活。在Klein职业生涯的早期，这些患者预后很差。不过幸运的是，他们现在过得好多了。

幸存的转移

一旦肿瘤扩散到前列腺和局部淋巴结之外，存活率就会急剧下降 (a)。转移到内部器官（内脏）尤其危险(b)，尽管这在少转移性前列腺癌中是罕见的。



四、蛋白水解靶向嵌合体或可解决前列腺癌



图为Arvinas的PROTAC蛋白质降解剂。

一种针对前列腺的新疗法，可以克服耐药性问题。

如今，前列腺癌的预后是光明的——只要在它扩散之前被发现。一旦转移，5年生存率几乎从100%下降到30%左右。

1941年，生理学家Charles Huggins证明前列腺癌是由睾酮驱动的，睾酮是雄激素中最常见的一类激素。雄激素剥夺疗法，即通过

手术或化学阉割来降低睾酮水平，一直是转移性前列腺癌的一线治疗。如果转移扩散很小，这些治疗能让患者得到终身的缓解。不幸的是，许多肿瘤适应了低雄激素水平——这种情况被称为雄激素阻断疗法抗性前列腺癌（castration-resistant prostate cancer,

CRPC)。

当这种情况发生时，临床医生可以使用几种药物来更彻底地关闭雄激素信号。例如，**Enzalutamide**与雄激素受体结合，阻止它们被激活。这可以延长几个月的生存时间，但癌症会再次产生耐药性：人们总是复发。伦敦大学学院癌症研究所（**University College London Cancer Institute**）的肿瘤学家**Gerhardt Attard**指出，耐药性是导致患者死亡的最终原因。因此，开发解决耐药性的治疗方法是一个主要目标。

克服耐药性

Crews等人开发的**PROTAC**旨在利用细胞的天然质量控制机制——蛋白酶体。**PROTAC**分子通过将一个与目标蛋白，如雄激素受体结合的分子与另一个与泛素连接酶蛋白结合的分子结合在一起，标记蛋白质以供降解。连接酶招募一种酶，帮助泛素转移到目标蛋白上——这是蛋白酶体降解目标蛋白的信号。这种标记只需要一个简短的交互，使**PROTAC**可以自由地查找更多的目标。耶鲁大学泌尿科医生**Daniel Petrylak**指出，一个**PROTAC**分子可以去除多达400个雄激素受体分子。这是一种相当有效的药物。

细胞研究表明，除了减少潜在的副作用外，**PROTAC**还可以对抗前列腺肿瘤耐药的多种机制。最常见的是扩增，癌细胞大幅增加雄激素受体的表达。**Crews**认为，肿瘤会说：“你不是要剥夺我的睾酮吗？我就制造更多的受体来充分利用剩下的那一点睾酮。”这是一种非常成功的抵抗机制。用像**enzalutamide**这样的药物来对抗这种情况，需要的剂量比身体所能承受的还大，因此，肿瘤仅仅通过过度表达靶细胞就能获胜，**PROTAC**就可以解决这个问题，因为它们可以降解癌症产生的所有受体。

新的希望出现了——蛋白质水解靶向嵌合体（**proteolysis-targeting chimaera**），简称为**PROTAC**。它们不仅是一种新的癌症治疗方法，而且是一种新型药物。为了保持药效，大多数药物必须与靶点相结合，这意味着需要大剂量才能阻断足够多的靶点，这样会增加产生副作用的可能性。康涅狄格州纽黑文耶鲁大学（**Yale University**）的生物化学家**Craig Crews**表示，21年前，他着手开发了一种不同的模式。在这种模式下，药物不必被束缚在一个位点，而是可以在目标上留下印记并继续移动。

另一种常见的抗性机制是雄激素受体的突变，这可能导致它们的选择性降低，对其它激素产生反应，甚至通常被具有抑制作用的分子激活。2018年，**Crews**等人发现**ARCC-4**——一种使用**enzalutamide**与靶标结合的**PROTAC**——降解了几个与耐药性相关的突变受体。

2013年，**Crews**在纽黑文成立了一家名为**Arvinas**的公司，该公司目前开发了一种名为**ARV-110**的口服**PROTAC**。由**Petrylak**领导的一项1期临床试验的数据表明，在一些转移性CRPC患者中，该药是安全的，可以降低前列腺特异性抗原（**prostate-specific antigen, PSA**）水平。**PSA**是一种常见的前列腺癌生物标志物。**Crews**认为，能够从他的实验室中提取一个想法，一直到第一次人体验证，这非常棒。

热门方向

研究人员认为仔细选择患者能带来更大的成功。**Petrylak**认为，一些雄激素受体突变可能比其它突变对**PROTAC**的治疗更敏感。事实上，一项2期试验的初步数据发现，在有两种特定雄激素受体突变的人中，46%的人**PSA**水平至少减半。

其他组织也在研究这项技术。2019年，密歇根大学（University of Michigan）安娜堡分校的生物化学家Shaomeng Wang等人证明，另一种PROTAC ARD-61对具有多种不同雄激素受体突变的前列腺癌细胞具有杀伤作用。在这项工作之后，位于纽约市的制药公司Bristol Myers Squibb目前正在进行PROTAC用于CRPC的第一阶段试验。

这项技术的应用不仅仅是前列腺癌，甚至是更广泛的癌症。PROTAC可以附着在蛋白质的任何地方，这意味着它们可以靶向缺乏活性结合位点的蛋白质。这开辟了一系列以前被认为不可能协同工作的药物靶点，并可能推动多种疾病的治疗，包括神经退行性疾病。Crews指出，这是一个巨大契机来改变我们目前进行药物开发的方式。这让很多人感到兴奋。

生命奥秘电子杂志



热点 · 频道

www.LifeOmics.com

五、免疫疗法能否用于前列腺癌？



尽管免疫疗法在治疗其它癌症方面取得了巨大成功，但迄今为止，前列腺肿瘤仍是免疫疗法的漏网之鱼。但一些研究人员仍在坚持探索免疫疗法在治疗前列腺癌上的潜力。

十多年前批准的第一种治疗性癌症疫苗，针对的就是前列腺肿瘤。这种治疗方法依靠从患者血液中提取抗原呈递细胞（免疫系统的一种成分，指导其它细胞靶向抗原），对其进行改造以装载前列腺肿瘤上发现的标记物，然后将它们回输到患者体内。这种疗法的理念是帮助免疫细胞更好地识别前列腺肿瘤抗原，并杀伤肿瘤。

2010年，FDA批准了这种名为sipuleucel-T的疫苗，这为利用人体自然免疫能力消灭体

内癌症带来了希望。此后，免疫疗法在许多类型的癌症中至少部分实现了这一设想，但前列腺不在此列。

加州大学旧金山分校（University of California, San Francisco）的癌症免疫治疗师Lawrence Fong指出，应用免疫疗法治疗前列腺癌一直是一个巨大的挑战。即使是sipuleucel-T也并非完全成功。它仅带来了轻微的生存益处，但对肿瘤的大小或症状没有影响。

在sipuleucel-T问世后的十年里，科学家们开展了大量前列腺癌的免疫疗法试验，但结果大多令人失望。不过研究人员还没有准备放弃。他们正在探索前列腺癌对免疫疗法不敏感的机制，而许多利用免疫系统治疗前列腺癌的方法在试验中显示出了良好势头——包括基于工程细胞破坏癌变组织的新疫苗和疗法。许多肿瘤学家相信，更精准化的治疗，加上靶向免疫多条路径的组合疗法，最终将为前列腺癌患者提供长期受益的免疫疗法。

免疫检查点抑制剂是过去十年中最成功的癌症治疗方法之一。这些药物阻断了癌细胞对T细胞的免疫“刹车”调控。T细胞是一种免疫细胞，当“刹车”——免疫检查点——被关闭时，T细胞会追踪并杀死癌细胞。这种药物在皮肤癌和肺癌患者身上取得了奇效，但在前列腺癌患者身上却遭遇了滑铁卢。Fong表示，他们进行了多个3期临床试验，结果都是阴性。2017年，FDA批准了一种名为pembrolizumab的检查点抑制剂，用于因基因缺陷导致DNA修复受抑制的前列腺癌患者，但只有不到5%的晚期前列腺癌男性携带该突变——这一比例远远低于其它一些癌症。

检查点抑制剂未能对前列腺癌产生影响并不完全令人意外：几乎没有一项临床前证据表明它们对前列腺肿瘤和对其他癌症一样有效。有时测试检查点抑制剂更多的是出于尝试的心态，而不是对成功的预期。通常，人们对试验失败的原因不明所以。

对前列腺肿瘤认识上的差距是免疫疗法发挥作用的主要障碍。伦敦大学学院（University College London）的泌尿肿瘤学家Mark Linch指出，他们还没有对人类前列腺微环境进行足够的免疫分析。他们在小鼠模型上做了很多研究，但这些研究并不能囊括最常见的前列腺癌类型。越来越多的研究人员开始仔细检查治疗前后的活组织检查，以便更好地了解个体的肿瘤及其免疫反应。

前列腺肿瘤的特征使其难以成为免疫治疗的靶点。其中一个相比于其它癌症，前列腺

癌较少发生突变，因此免疫细胞的攻击目标更少。杨森制药公司免疫肿瘤学副总裁、纽约市哥伦比亚大学医学中心（Columbia University Medical Centre）的肿瘤学家Charles Drake表示，在前列腺癌里，T细胞没有那么多可识别的靶点。

另一个是前列腺组织中免疫系统活力较低。马里兰州贝塞斯达市美国国家卫生研究院（US National Institutes of Health, NIH）的免疫肿瘤学家James Gulley表示，做活组织检查时，就能看到前列腺内的免疫细胞并不多，而且大多数免疫细胞都没有被激活。利用基因测序在前列腺中寻找免疫细胞的研究人员往往会空手而归。波特兰俄勒冈健康与科学大学（Oregon Health & Science University, OHSU）的前列腺肿瘤学家Julie Graff认为，如果你分析整个肿瘤，你会错过T细胞的信号，因为T细胞太少了。这给检查点抑制剂带来了一个问题：如果一开始就缺乏T细胞，那么简单地激活那些有T细胞的细胞不太可能有什么好处。

缺乏免疫细胞的部分原因可能是前列腺位于尿道，而尿道是传染性生物的通道。Fong提醒，为了不对这些生物反应过度，为了更好地发挥其功能，前列腺组织有一个免疫抑制环境，如果发生癌症，它会分泌一种化学信使，进一步抑制免疫力（同时鼓励转移），因此免疫疗法在前列腺癌上效果不佳。Gulley认为，这就好比用湿木头生火，我们得想个办法把湿木头弄干。

Graff的研究暗示了一种潜在的方法。她的团队证明，睾丸激素可以限制身体对免疫疗法的反应，因此，降低一个人的睾丸激素水平的疗法可以促进抗癌的T细胞。激素阻滞剂已经普遍用于前列腺癌患者——几乎所有的前列腺肿瘤在产生耐药性之前，对这种疗法都有初步反应。联合免疫疗法可能比单一免疫疗法更成功。Graff指出，前列腺癌就像一个洋葱，免疫系统有太多的障碍，你必须把它们一层一层剥开。

基于疫苗的探索

sipuleucel-T模式的治疗性癌症疫苗的表现迄今为止有点令人失望。伦敦癌症研究所（Institute of Cancer Research）的前列腺癌研究员Nick James如此评价：已经有大量的前列腺癌疫苗试验，结果都差强人意。但一些研究人员认为仍有希望，特别是与其它药物联合使用。基本思路是用疫苗激发免疫反应，增加T细胞数量，然后使用检查点抑制剂降低肿瘤对这些T细胞的抑制能力。

Sipuleucel-T确实产生了一些影响：在一项研究中，患者前列腺组织样本中所含的活化T细胞在大多数情况下是对照组的3倍。Fong指出，这个数据显示，疫苗确实可以启动免疫反应，即使它本身还不足以达到临床终点。另一种名为Prostvac（PSA- tricom）的疫苗使用痘病毒传递一种基因，该基因可以刺激T细胞合成细胞因子，并提高对前列腺特异性抗原（prostate-specific antigen, PSA）的靶向性，而前列腺特异性抗原是由前列腺癌细胞大量制造的。然而，在显示出一些希望后，它在2019年的3期试验中令人失望。Drake感慨，这对我们所有人都是一个打击。参与疫苗开发的Gulley表示，尽管它产生了免疫反应，但免疫细胞可能无法渗透到肿瘤中。



2010年，早期接受免疫疗法sipuleucel-T的患者。

为了帮助免疫细胞更好地进入前列腺，Gulley的团队正在试验使用Prostvac和一种靶向PD1的检查点抑制剂，因为肿瘤利用T细胞上的PD1来躲避免疫系统。来自一个尚未发表的小规模临床试验的早期结果显示，这种联合疗法在部分患者身上有显著的反应：两名患者的PSA水平下降了90%以上，其中一个5年多没有复发的迹象。Gulley提醒，数据还不够多，但这是一个有趣的早期信号。

各种疫苗和检查点抑制剂的组合正在试验中。例如，Linch正在与总部位于德国美因茨的生物技术公司BioNTech合作，进行一项前列腺癌mRNA疫苗的临床试验。在这项试验中，一些参与者将同时接受疫苗和一种名为cemiplimab的检查点抑制剂——cemiplimab已被批准用于治疗皮肤癌。同样，McNeel也尝试将一种疫苗与pembrolizumab结合起来，这种疫苗可以使免疫系统对雄激素受体产生反应——当睾酮水平被抑制时，前列腺癌细胞往往会产生更多雄激素受体。其它有试验将Prostvac与ipilimumab联合使用，ipilimumab是一种单克隆抗体，靶向CTLA-4——一种在调节性T细胞上使其它T细胞失活的蛋白质。

与此同时，Gulley的下一步工作是在联合疗法中加入第三种元素：白细胞介素-15——一种参与免疫信号传递的细胞因子。他希望这能进一步增强T细胞以及名为自然杀手细胞的免疫细胞的活力。Gulley表示，在一项正在进行的试验中，一些人表现出强烈的反应，其中包括两名癌细胞已经扩散到骨骼，但目前扫描却检测不到的患者。他的团队现在正在设计一个更大的测试，来测试这种三连击方法。不过由于这三种疗法都是实验性的，该项目必须克服严格的监管障碍。

其他探索进行中

疫苗和检查点抑制剂的结合并不是前列腺癌的唯一免疫疗法。CAR-T疗法（从病人身上

提取T细胞，使其靶向特定的癌细胞，并将其回输到病人体内）因为成功地治疗了血癌，引起了肿瘤学领域翻天覆地的变化。尽管CAR-T细胞对实体肿瘤的治疗效果不佳，现在它还是被用于治疗前列腺癌的早期临床试验。

今年早些时候，费城宾夕法尼亚大学（University of Pennsylvania）的前列腺癌研究人员Naomi Haas等人报告了用靶向前列腺特异性膜抗原（rostate-specific membrane antigen, PSMA）的CAR-T细胞治疗13人的实验。PSMA在前列腺癌以外的组织表达水平很低，在大约80%的前列腺癌外部存在，会随着疾病的发展表达增加。参与试验的三人PSA水平下降超过30%，但5人出现了失控的炎症反应，即细胞因子释放综合征，其中一人死亡。费城的Tmunity Therapeutics公司进行的一项类似试验在两人死于神经毒性副作用后被停止。Haas的团队正在思考是否可以更安全地给予这种疗法，比如只将CAR-T细胞注射到肿瘤中，而不是全身注射。

另一种令人感兴趣的治疗策略是使用双特异性T细胞接合物（bi-specific T-cell engagers, BiTE）——带有两个钩子的单克隆抗体。其中一个钩子通过一种叫做CD3的表面受体抓住T细胞，而另一个钩子抓住肿瘤细胞外部的一种蛋白质，从而将两个细胞连接在一起。Graff指出，你只需要钩住癌细胞附近的任何一个T细胞，它就能攻击多个癌细胞。

目前正在测试的BiTE是加利福尼亚州千橡市安进制药公司开发的acapatamab（AMG 160）。它通过与PSMA结合，将钩状T细胞带到肿瘤上。在大量预先接受其他疗法治疗的人群中，1期试验的有效率接近33%。Linch表示，这非常令人兴奋。他现在正在进行一项将acapatamab与PD1阻滞剂或激素疗法结合的试验。他补充到，其缺点是细胞因子释放综合征的发生率再次显著升高。Drake认为，这些对CD3亲和力和较低的分子“可能在不激发坏细胞因子的情况下具有活性”。

正确的做法

免疫疗法要发挥最大的价值，就必须针对正确的人群。Haas提醒，前列腺癌是一种免疫反应性疾病，我们需要更好地划分患者群体。这种个性化治疗在乳腺癌、肾癌和皮肤癌的治疗中已经很常见，但在前列腺癌的治疗上还不普遍。

然而，Drake认为没有必要将治疗局限于符合某个严格标准的一小群人。他们不选择前列腺癌患者进行化疗——这就是有效的。如果我们有一个有效的结合免疫疗法的方案，我们就可能可以帮助大多数患者。”

越来越多的人意识到，免疫干预的时机可能至关重要。Haas指出，大多数免疫治疗方法都是在病情相当严重的病人身上采用的。但是，肿瘤抵抗免疫系统的时间越长，它就会变得越棘手。McNeel则认为，在晚期肿瘤中，没有太多的T细胞。也许我们一直把目标对准在疾病的错误阶段。他建议，最好是在手术后立即进行免疫疗法或放射疗法，以防止疾病复发。有迹象表明，放射疗法可能通过打开癌细胞并诱导免疫反应来启动免疫系统。

Drake认为免疫疗法应该在激素疗法之前进行。Drake指出，一旦患者的睾酮水平因为激素疗法降低，T细胞就会进入前列腺，炎性细胞因子就会释放出来。接下来，一波抑制免疫反应的细胞会出现，抑制炎症。因此，在激素疗法之前进行免疫治疗可能是有利的，可能完全不需要激素治疗，从而避免其副作用，如肌肉减少、体重增加和疲劳。你可以进行几个月的免疫治疗，如果没有效果，你可以再进行激素治疗。

尽管免疫疗法可能更容易在疾病早期发挥作用，但如果它能帮助那些癌症已经扩散到前列腺以外的人，临床意义会更重大。如果前列腺癌发现得早，放射治疗、手术、激素治疗和其它药物的组合可以治愈。但一旦疾病转移，

一般会转移到淋巴结或骨骼，选择就很少了。**James**表示，转移性前列腺癌仍然是一种致命的疾病。

Graff仍然希望免疫疗法能够改变这种情况。她指出，在一项联合雄激素受体阻滞剂**enzalutamide**和检查点抑制剂**pembrolizumab**的2期试验中，20名参与者中有5人表现出强烈反应，尽管其中两人的癌症已经扩散到骨骼。在她看来，一种成功的前列腺癌免疫疗法必须能够打击骨骼肿瘤。

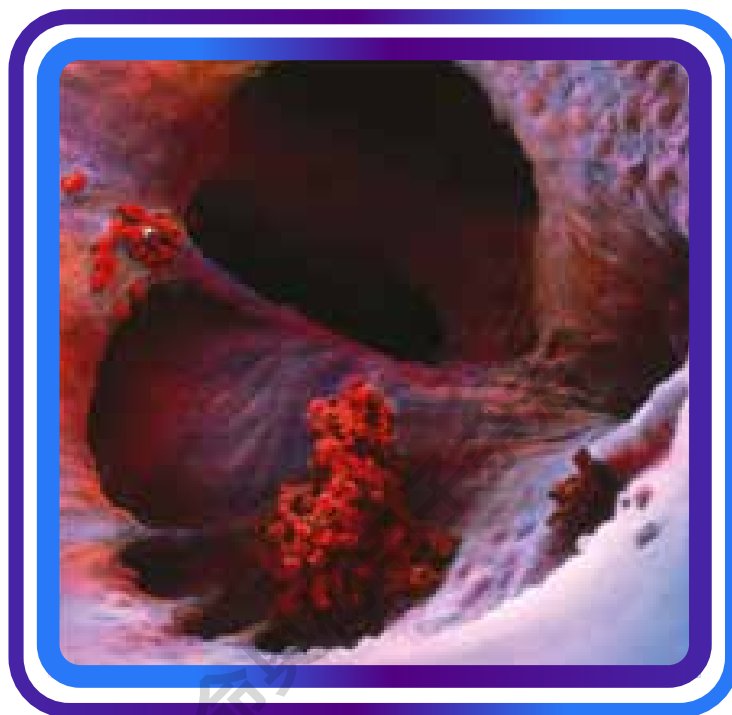
对前列腺癌免疫疗法发展的乐观态度主要是基于临床试验中的少数强反应者——许多研究人员也有同样的看法。**Gulley**指出，他们看到了一些信号，就像他们的三联研究中看到的那样，一些患者可以通过免疫治疗产生长期

持久的反应。**Fong**也看到了BiTE和CAR-T疗法强烈的临床反应带来的希望之光，尽管有不可接受的副作用，但“试验显示了临床疗效。”**Drake**已经看到了足够多的免疫疗法反应，因此热情不减。他确信，正确的药物组合可以治愈前列腺癌患者。

总而言之，对前列腺癌的治疗预期越来越好。**Haas**表示，对前列腺癌产生疗效比其它癌症晚了大约15年。直到1996年，化疗才对前列腺癌有效。关于肿瘤微环境和如何更好地靶向免疫治疗在治疗其他肿瘤时已经被解决，但在前列腺癌方面仍有许多谜团。**Gulley**指出，我们还没有完全解决这个问题，但乐观地认为，会有一条前进的道路。

生命奥秘电子杂志

六、心脏问题



雄激素剥夺疗法可能会增加由凝血引起的心脏病发作的风险。

激素疗法有助于许多前列腺癌患者延长寿命、充实生活，但越来越多的证据表明，这类药物可能会驱动或加剧心血管问题。

几十年来，治疗晚期前列腺癌的基本策略一直是阻断睾酮（雄激素）。这是一种与男性相关的激素，它可以推动恶性肿瘤的生长和扩散。这种被称为雄激素剥夺疗法（**androgen deprivation therapy, ADT**）的治疗方式可以延缓癌症的进展，但也会产生副作用，包括：体重增加、肌肉质量减少和疲劳。目前，人们越来越关注ADT的另一个并发症：心血管疾病风险的增加。

2021年，美国心脏协会（**American Heart Association**）宣布心血管疾病已成为前列腺癌

患者发病和死亡的主要原因。这在一定程度上是癌症治疗成功的结果，目前可用的治疗方法（ADT只是其中一种）使一些癌症患者能够生存得足够久，从而发展出其他与其年龄相关的疾病。但也有令人不安的证据表明，抑制睾酮的药物会增加不良心血管事件发生的几率，如心脏病发作或中风，尤其是对那些预先存在危险因素的患者。

越来越多的人关注心血管副作用，部分原因是ADT使用方式发生了改变。新型且更强大的治疗方式正越来越多地与其他睾酮

阻断类药物联合使用，而且这种联合用药方式被使用在疾病的早期阶段。宾夕法尼亚大学费城分校（University of Pennsylvania in Philadelphia）的肿瘤学家Vivek Narayan表

示，尽管这种方法似乎对生存有好处，但其也增加了ADT暴露中累积和增加心血管毒性的可能性。

短暂的希望

ADT起源于20世纪40年代的一项研究，该研究表明手术切除睾丸（睾酮主要来源于此）可以延缓前列腺肿瘤的生长。然而，去势手术有很大的弊端。它不仅会造成情感创伤，还会永久性地抑制睾酮生成，导致终生的代谢后果。因此，当20世纪80年代药物替代品出现时，医生们很快就采用了这些药物。

在健康的机体中，血液中睾酮水平的下降会导致大脑的下丘脑分泌促性腺激素释放激素（gonadotrophin-releasing hormone, GnRH）。这触发了另外两种物质从脑垂体前腺释放：黄体生成素（luteinizing hormone, LH）和促卵泡激素（follicle-stimulating hormone, FSH）。这两种激素共同作用，促使睾丸分泌更多的睾酮，这一连串的生化信号维持着正常的睾酮水平。

第一种阻断睾酮释放的药物被称为GnRH激动剂，通过迂回的途径中断这一系统。它们上调FSH和LH，导致睾酮水平在开始时激增，最终却产生相反的效果：脑垂体的反应是关闭FSH和LH的分泌，在治疗几周后，睾酮水平骤降。

GnRH激动剂打开了ADT新时代的大门，睾酮水平可以被暂时和可逆地抑制。加州大学圣迭戈分校（University of California, San Diego）的泌尿科医生E. David Crawford表示，最初，他们认为GnRH激动剂是很有效的药物，唯一的副作用是潮热。但是，Crawford补充到，随着时间的推移，其他副作用包括心血管问题，开始变得明显起来。2010年，随着ADT与心脏病相关的证据越来越多，FDA要求

制药公司在其药品标签上增加一个说明，警告服用GnRH激动剂治疗前列腺癌会轻微增加心脏病发作、心脏性猝死和中风的风险。

可能的替代疗法

ADT是如何增加心血管问题的风险尚不清楚。但睾酮抑制与血液中脂质的不良影响、胰岛素抵抗、血糖水平升高、肌肉量减少和腹部体重增加有关。所有的这些都是公认的心脏危险因素。由睾酮抑制引起的一种被称为代谢综合征的疾病，随着时间的推移会增加心脏病发作和中风的风险。Narayan指出，一些接受ADT的人在治疗的第一年就经历了这些心血管事件，这对于药物诱发的心脏病来说是很短的时间，并可能发展成致命的疾病。

Narayan表示，当这些早期事件发生时，代谢综合征以外的其它因素也可能起作用。ADT可能会对血管内皮细胞的功能产生直接影响，导致炎症发生，并影响其它心肌通路，从而加重已经存在的和潜在的未被诊断的心脏疾病。Narayan还提到，也许ADT的风险并不是诱发新的冠状动脉疾病，而是使现有的疾病更加不稳定。

有证据表明，另一类形式的雄激素剥夺疗法，包括被称为GnRH拮抗剂的药物，与GnRH激动剂相比，引起心血管问题的风险较低。这些药物阻断了LH和FSH的产生，但并不会像激动剂那样引起最初的睾酮激增。2020年发表的临床试验结果表明，一种名为relugolix的GnRH拮抗剂引起的主要心血管事件与GnRH激动剂leuprolide 1相比约减少了一半。在622名接受relugolix治疗的男性中，

只有约3%的人在治疗48周内出现了心血管疾病；而308名接受leuprolide治疗的男性中，这一比例略高于6%。

然而，这项研究的主要目的不是评估心血管风险，而是比较这些药物抑制复发性前列腺癌患者睾酮的能力。在亚分析中仅考虑心血管事件。据该研究的主要作者、南卡罗来纳州默特尔比奇卡罗莱纳泌尿学研究中心（Carolina Urologic Research Center）的医学主任Neal Shore表示，这在统计上还不足以提供这两种药物影响心脏病风险的决定性证据。要明确回答GnRH激动剂和GnRH拮抗剂之间心血管事件差异的问题，需要进行以心血管事件为终点的前瞻性研究。2016年启动的一项名为“PRONOUNCE”的试验表明，这两类药物在心血管风险方面没有差异。由于未能在4年内达到招募目标，该研究提前结束，因此没有明确的研究结果。2021年一项对3.2万多名前列腺癌患者的分析也发现，他们在心脏病风险方面没有差异。这些前列腺癌患者使用了同样的两种药物。

佛罗里达州杰克逊维尔市梅奥诊所（Mayo Clinic）的泌尿科医生Timothy Lyon是这项研究的共同作者，他表示，这些结果用“来自常规临床实践的证据”支持了这项重大试验的发现。此外，研究中近20%的参与者是黑人，是“PRONOUNCE”项目中黑人或非裔美国人的4倍。黑人患前列腺癌和死于前列腺癌的风险都高于白人。

发展的风险

ADT的新形式也带来了其它心血管方面的风险。这些强大的第二代疗法并未阻断大脑中的睾酮信号通路，而是直接作用于激素。抗雄激素药物如apalutamide、enzalutamide和darolutamide使睾酮偏离细胞受体。而一种名为abiraterone的药物能够阻止睾酮合成。

这些药物在十多年前首次用于前列腺癌的治疗。它们最初只用于前列腺以外扩散的癌症，并且对GnRH靶向药物不再有响应。FDA和世界各地其它监管机构自此之后将以上药物应用于治疗前列腺癌的早期阶段，当时一线ADT仍在使用。

临床试验表明，第二代药物可延长总体生存时间并延缓癌症进展，但其导致心血管风险的证据也在增加。密苏里州吉拉多角圣弗朗西斯医疗中心（Saint Francis Medical Center）的心脏肿瘤学家Daniel Lenihan表示，睾酮合成阻断剂abiraterone会恶化前列腺癌患者已有的高血压。对一些人来说，它会导致腿部水肿（可能是心力衰竭的征兆），或导致血钾水平下降，从而加剧潜在的心律不齐的易感性。Lenihan表示，这些第二代疗法的最终目标是进一步降低雄激素水平，但必须承认，人体是非常复杂的。如果靶向一个区域，另一个区域就会受到影响。

预防并发症

Lenihan是位于佛罗里达州坦帕市的国际心脏肿瘤学会（International Cardio-Oncology Society）的创始人。该学会在癌症治疗期间提供心血管风险管理的临床培训。在去年11月的一次社会网络研讨会上，来自不同国家的200名泌尿科医生接受了Lenihan的调查。他们表示，在开始激素治疗之前，只有不到十分之一的前列腺癌患者接受了心脏病专家的检查。目的应该是预防心脏并发症，或者至少在其发展成重大事件之前被发现。但大多数情况下，心脏病专家是在重大心脏疾病已经发生后才被请来的。

Lyon在梅奥诊所的同事、心脏肿瘤学家Jordan Ray对此表示赞同。ADT导致心血管问题的首要预测因素是存在心脏病史。Ray指出，许多人的心脏疾病在治疗开始后才显现出

来。特别值得关注的是未确诊的动脉粥样硬化。**Ray**表示，ADT可通过免疫介导途径使病情恶化，并增加急性心脏事件的风险。

Ray建议，任何只要有一种心血管风险因素并预计将接受6个月以上ADT的男性，在开始治疗前都应该进行心脏评估。大多数情况下，他建议改变生活方式，比如地中海式饮

食、戒烟和进行力量训练以抵消肌肉流失。**Lenihan**通常还建议接受ADT的人每天服用阿司匹林。如果患者有心血管疾病的症状，那么医生就应该用他汀类药物进行更积极的治疗，并就高血压提出建议，当医生能够预先减轻心血管的影响时，结果就会好得多。等到紧急情况发生后才行动是无效的。

生命奥秘电子杂志

七、关注LGBT人群的 前列腺癌



2019年，英国国家卫生服务（UK National Health Service）的工作人员参加伦敦“同志骄傲”大游行（London Pride Parade）。

个性化癌症治疗不仅意味着将药物与肿瘤上的分子标记相匹配——还应该考虑到患者的性别认同、兴趣和愿望。

2007年，55岁的澳大利亚社会学家Gary Dowsett被诊断患有前列腺癌。基于他的年龄和检查结果，医生告诉他根治性前列腺切除术——完全切除他的前列腺的手术——是他最

好的选择。手术进行得很顺利，但Dowsett有一些疑问——他想知道这将如何影响他作为一个同性恋者的性生活，以及如何应对治疗带来的身体、性和情感上的变化。大多数情况下，

他的问题都不会得到回答。Dowsett指出，医疗专业人士对此表示同情，但大多数人对同性恋几乎一无所知。

Dowsett在社会HIV/AIDS研究领域工作了大约40年，他是墨尔本拉乐卓博大学（Trobe University）澳大利亚性、健康与社会研究中心（Australian Research Centre in Sex, Health and Society）的名誉教授。他震惊地发现，前列腺癌医生和研究人员对男性性行为的了解是如此的落后。他表示，大家都只考虑勃起的相关问题，就好像性爱开始和结束都只跟这有关。没有针对男同性恋者的病人教育材料，科学文献也不多。研究异性恋男性与其妻子性行为的文献倒是有一些。但对于同性恋和双性恋男性来说，当他们被诊断患有前列腺癌时，他们比异性恋男性更有可能单身，而且会有不同的性行为，现有的文献完全不适用。这真的让Dowsett很生气。

伊利诺斯州芝加哥西北医学院（Northwestern Medicine）同性恋和双性恋男性泌尿

科项目（Gay and Bisexual Men's Urology Program）负责人、泌尿科医生Channa Amarasekera表示，医生可能没有意识到，同性恋和双性恋男性的需求和关注点是跟异性恋男性不一样的。尽管前列腺癌的生物学特性对所有人都是一样的，但这种疾病及其治疗方法对一个人的影响会因其性取向和偏好的性行为而显著不同。

Dowsett在接受治疗后开始从事前列腺癌的研究。他和其他研究人员在记录性和性别少数群体的经历以及揭示前列腺癌治疗对他们的影响方面取得了相当大的进展。纽约西奈山伊坎医学院（Icahn School of Medicine）的放射肿瘤学家Daniel Dickstein指出，一些人的生活质量确实受到了严重影响，我们需要认识到这一点。然而，意识到这一点并不能使临床医生正确地向患者提供建议。因此医生提供有证据支持的指导，并改善与患者的沟通，也将是至关重要的。

了解影响

前列腺位于膀胱和阴茎之间的尿道上，这是全球男性第二常见的癌症发生部位，仅次于肺癌。大约六分之一的同性恋和双性恋男性会患上前列腺癌，而对变性女性的发病率研究很少。尽管如此，明尼阿波利斯明尼苏达大学（University of Minnesota）的行为心理学家Simon Rosser提醒，只是在过去的十年里，人们才对前列腺癌的研究，特别是对同性恋和双性恋男性的研究，产生了兴趣。

前列腺癌的典型治疗方法是通过手术切除腺体，或通过辐射杀死癌细胞。还可以与雄激素剥夺疗法结合使用，即降低患者的睾丸激素水平，以减缓肿瘤的生长。

这些治疗的常见副作用包括尿失禁、勃

起功能障碍、性欲下降和射精能力受损。在所有患者中，这些结果大致相似，但在异性恋男性、同性恋和双性恋男性之间存在一些差异。例如，一项研究表明，在接受前列腺癌治疗后，同性恋和双性恋男性的泌尿、肠道和激素功能比异性恋男性更差，但勃起功能更好。澳大利亚西悉尼大学（Western Sydney University）的临床心理学家Jane Ussher领导的一项研究发现，同性恋和双性恋男性在接受前列腺癌治疗后，比异性恋男性更有可能勃起并维持勃起。据她解释，其中一个原因是，这些性少数群体更有可能去采取一些措施——比如去咨询、尝试阴茎注射和抽吸装置，或者使用伟哥。

在许多情况下，前列腺癌治疗引起的性功能障碍对同性恋和双性恋男性的影响会被放大。英国第一个为同性恋、双性恋男性和变性

女性提供前列腺癌支持的组织联合创始人，兼英国利兹癌症中心（Leeds Cancer Centre）的放射治疗顾问Sean Ralph表示，由于性行为的不同，他们可能会有额外的担忧，一些性方面的副作用会更麻烦或更难以处理。

例如，肛交时勃起的硬度必须比阴道性交时高33%。这使得参与插入性肛交的男性勃起硬度下降成为一个问题——虽然这不仅仅是同性恋和双性恋男性会遇到的问题，但这部分人更易受到影响。

前列腺也是一些人通过肛门刺激产生性快感和性高潮的器官。Rosser指出，许多男人认为前列腺刺激是同性恋性行为的终极目的。如果前列腺被切除了，那么在许多情况下，接受性肛交的男性的快感也被切除了。Rosser还估计，这些男性中有三分之一在肛交过程中出现肛交疼痛，是治疗前的两倍。切除前列腺会阻止射精。Dowsett提到，这对他来说是一个真正的打击。可见的精液可能是令人满意的性体验标志之一。在2013年的一项研究中，Dowsett和他的团队发现，与异性恋男性相比，与男性发生性关系的男性更会因射精量减少而感到痛苦。



芝加哥西北医院的Channa Amarasekera（右）正在向病人咨询。

沟通受阻

2016年由Ussher领导的一项研究发现，患有前列腺癌的同性恋和双性恋男性报告的生活质量和治疗满意度明显低于异性恋男性。在某些情况下，心理上的影响可能会更严重，因为许多人事先不了解他们治疗的所有后果。

Dowsett注意到，在他被诊断出因前列腺根治性切除术后失去射精能力的情况在当时的公共卫生文献中是没有的——他是去看了第二个医生之后才知道的。同样，Ussher指出，很多人不知道他们的阴茎在根治性前列腺切除术后会变短，或者这有时是暂时的。如果卫生专业人员没有与患者讨论这些高度相关的治疗结果，往往会导致持久的愤怒、痛苦和伤害。在Rosser看来，这是违反道德的。

Amarasekera表示，医生通常也忽视了对性少数群体和性别少数群体的特定副作用——基本上剥夺了他们对治疗做出知情决定的能力。当医生真的考虑一个人的性取向时，就会采取一些可能提高生活质量的行动。例如，Dickstein建议在前列腺和直肠之间插入一个水凝胶间隔，这可以减少直肠壁暴露在辐射中的量，可能会提高一个人参与接受性肛交的能力。

还有一些风险，特别是影响同性恋和双性恋男性的风险，如果让医生了解的话，这些风险是可以避免的。例如，男性通常被建议在前列腺癌治疗后尽快恢复性活动，以帮助恢复勃起功能，但接受性肛交性活动可能会造成损害。Dickstein表示，临床医生还应该考虑在这类人群中使用一种名为poppers的药物。这些吸入药物是由一种叫做烷基亚硝酸盐的化学物质制成的，通常被同性恋和双性恋男性用于放松肛门括约肌，增强性快感。然而，Dickstein警告，如果它们与伟哥（通常用于治疗勃起功能障碍）结合使用，结果可能是毁灭性的。这两种药物都能降低血压，混合使用可能会导致

严重的心血管问题。

不幸的是，大多数医生不会询问病人的性取向或性行为。**Amarasekera**提出，这就形成了一种不问不说的状态，病人无法诚实地告诉医生他们的性取向，他们的问题是什么。泌尿科医生表示，他们担心询问年龄较大、比较保守的患者性取向会冒犯他们。**Rosser**则表示，大多数人并没有被冒犯，你只需要开口就行了。跨性别女性有患前列腺癌的风险这一事实也经常被遗忘（文后“针对变性女性的治疗”）。

在许多情况下，问题在于临床医生缺乏教育和培训。**Amarasekera**发现，许多泌尿科医生在治疗性少数群体和性别少数群体方面只接受了不到5小时的指导，但大多数人觉得他们需要更多的指导。

例如，在如何讨论同性恋或双性恋者在肛交中扮演的各种性角色以及对治疗的影响方面，医生们缺乏指导。据**Dickstein**解释，患者在性关系中的角色会改变治疗相关的讨论。在某些情况下，治疗后改变角色可以提高生活质量。然而，这样的改变并不是所有人都能接受的。**Dowsett**警告，这并不像只是换个角色那么简单——这样做的心理和社会后果要复杂得多，也要长期得多。

因此，重要的是，医生和病人之间的对话要比单纯的性取向更深入。**Dowsett**提醒，如果你真的想了解治疗后的整个经历，你必须超越性取向，理解性偏好或兴趣。这也适用于异性恋者——尽管诊断的平均年龄是66岁。如果医生能够讨论，许多人可能愿意尝试新事物，包括性援助，以提高治疗后的生活质量。泌尿学和肿瘤学领域必须要改变观念，不能以看爷爷的目光去看待非直男的前列腺患者。

另一个障碍是，一些人可能因为不信任或过去的创伤而不愿意坦白自己的性取向。**Ralph**指出，许多人在医疗保健服务方面都有过消极的经历。例如，在他的支持小组中，一名同性恋男子在没有透露他的性取向的情况下做了手术，因为他担心如果临床医生知道他是同性恋，手术可能会更草率。另一些人则会选择等到他们见过医生后再决定是否可以放心地与医生进行讨论，或者简单地认为医生不需要公开讨论就能辨别自己是不是直男。

为了解决这个问题，去年**Amarasekera**启动了一个专门帮助性和性别少数群体获得护理的项目。他指出，有相当数量的同性恋或双性恋患者认为，在前列腺癌治疗方面，他们没有一个空间可以公开他们的问题。2019年，英国国家卫生服务体系（**National Health Service, NHS**）采用了彩虹徽章倡议，员工可以选择佩戴徽章，标志他们是**LGBT+**群体的盟友，是可以安全交谈的人。申请该徽章的临床医生不需接受专门的培训，但需要阅读一些简短的信息，并承诺必须包容。**Ralph**提醒，尽管如此，病人仍有义务告知医生自己的性取向或性别认同。

对前列腺癌临床医生和患者的指导都在改善。美国临床肿瘤学会（**American Society of Clinical Oncology**）和美国国家综合癌症网络（**US National Comprehensive Cancer Network**）指出，关于性活动和性行为的讨论对癌症治疗很重要，尽管他们仍然没有解决如何为同性恋和双性恋男性量身定制筛查或治疗的具体问题。

2021年，**Ralph**发布了关于前列腺癌治疗前后肛交行为的建议。该建议基于英国15名临床肿瘤学家和11名泌尿外科医生的意见。它包括在根治性前列腺切除术和放疗后，要过多长时间才能接受性肛交，以及在活组织检查后和前列腺特异性抗原检测前的建议。前列腺特异性抗原检测是一种血液检测，通常用于筛查，但前列腺刺激会导致相关结果不准确。

培养信任

为同性恋和双性恋男性量身定制治疗的

Dickstein表示，要为临床医生提供进一步的建议，还需要对性少数群体和性别少数群体进行更多的研究。否则，很难给病人提供建议。**Dickstein**认为不能说这是你应该选择的治疗方式，因为它更适合肛交——**Dickstein**确实不知道。因为关于不同的治疗方法如何影响肛门性交困难等问题的证据还不充足。

Rosser提醒，对同性恋、双性恋和其他与男性发生性关系的男性的研究由于样本量小而受到阻碍。**Rosser**在2019年收集了最大的这类研究样本，包括401人。**Ussher**指出，癌症登记处没有常规地收集性别多样性和性取向方

面的数据，他们不知道有多少癌症患者被认为是双性恋、同性恋、变性人或雌雄间体。

Rosser表示，我们还有很长的路要走——不仅在研究方面，而且在引导患者和临床医生如何就性取向和性行为进行相互沟通方面。这可能需要一段时间。但重要的是，前列腺癌的治疗是根据每个人的需要量身定制的。

Dowsett指出，公平的医疗并不意味着对每个人一视同仁，任何持这种观点的临床医生都是错误的。你仍然可以公平、平等地对待他人，但必须认识到需要有不同的回应。

针对变性女性的治疗

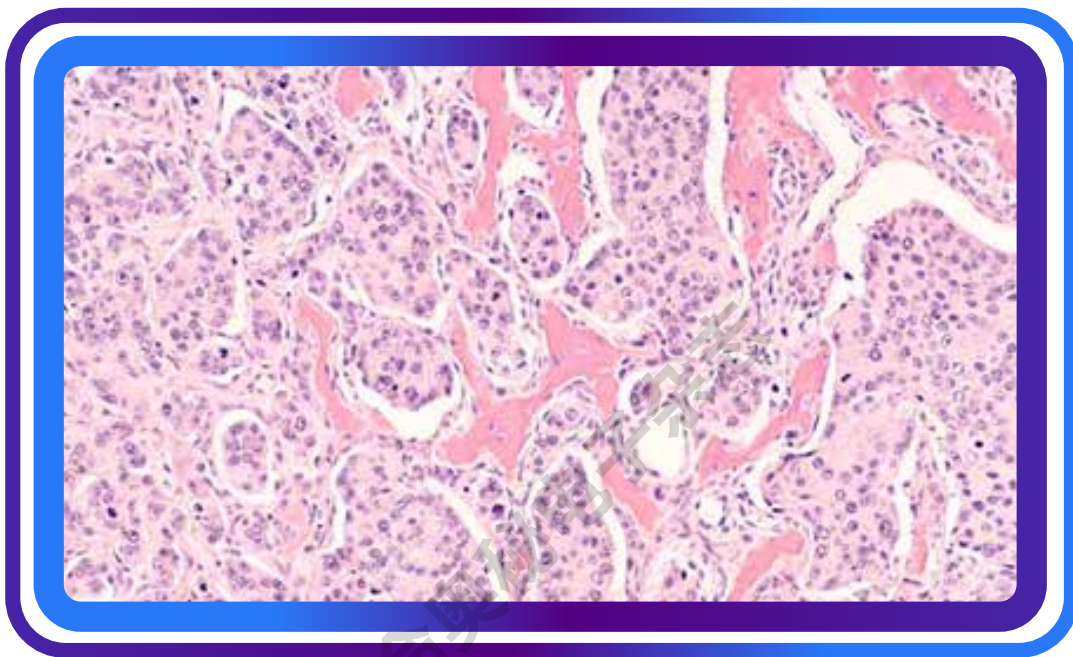
变性女性患前列腺癌被认为是罕见的，但它确实会发生。伦敦塔维斯托克和波特曼NHS信托基金会（Tavistock and Portman NHS Foundation Trust）的肿瘤学家和性别认同专家**Alison May Berner**指出，变性女性会有前列腺，即使她们做过变性手术。然而，医生们却缺乏如何照顾这一人群的经验。

伊利诺斯州芝加哥西北医学院同性恋和双性恋男性泌尿科项目主任、泌尿科医生**Channa Amarasekera**认为，很多医生忘记检查变性女性的前列腺，即使他们这样做了，后续的护理也不能遵循与未变性男性相同的路径。例如，如果一些变性女性已经接受过前列腺癌的放射治疗，那么进行变性手术可能会更加困难。据英国利兹癌症中心的放射治疗顾问**Sean Ralph**解释，外科医生不喜欢在接受过放射治疗的身体部位进行手术。

前列腺特异性抗原（prostate-specific antigen, PSA）——前列腺癌的一种常见生物标志物——的水平也是变性女性需要担忧的一个点。变性女性需要跨性别激素治疗，从而抑制PSA水平，这意味着PSA值较低并不意味着健康状况良好，但医生们可能会这样认为。

但也有潜在的积极因素。对于一些跨性别女性或非双性恋人群来说，雄激素剥夺疗法导致的女性化可能不是大的问题。此外，一些科学家认为，跨性别激素疗法实际上可能预防前列腺癌。荷兰研究人员对2281名接受雄激素剥夺疗法和雌激素治疗的变性女性进行了一项研究，发现她们患前列腺癌的风险比顺性别男性低。据**Berner**解释，跨性别激素会减少前列腺的睾丸激素，而前列腺的睾丸激素通常会引发癌症。然而，世界其他地区使用的激素可能不同，因此该数据可能无法适用于其他国家。

八、如何改进前列腺癌治疗



一旦前列腺癌发生转移(如图所示为骨转移), 治疗会困难得多。

了解患者的治疗经验可以帮助科学家使用先进的诊断技术、设计临床试验和评估生物标志物。

预防或延缓前列腺癌的转移可能决定患者的生死。原因之一是一旦前列腺癌转移, 它会迅速对许多治疗产生抗药性。前列腺癌专家和医学肿瘤学家Margaret Yu表示, 因此, 他们目标之一是继续为那些对现有治疗方法有响应的人找到真正的治疗选择。她是Johnson & Johnson旗下Janssen公司的副总裁, 前列腺癌疾病领域的先驱。

该领域不再只考虑总生存期, 而是转向以患者生活质量为中心的结果, 如无转移生存期(metastatic-free survival, MFS)。将疾病控制在局部给了患者更多的选择。Yu提醒, 当疾

病被早期发现时, 他们会考虑开发有助于维持患者生活质量的治疗方法。

因此, 改善前列腺癌患者的治疗效果需要在几个方面取得进展: 更好地了解疾病进展背后的生物学原理, 以及对治疗成功的看法的革新。对于Janssen来说, 在使用现有的治疗方法和创造新的治疗方法时, 要始终秉持着以患者为中心。Janssen的科学家们正在通过创新的临床试验来测试他们研究的新产品, 这些临床试验探索了新的生物标志物, 其中一些是通过人工智能(AI)创造的, 同时在临床试验中纳入了更先进的成像形式。

针对睾酮

1941年，芝加哥大学（University of Chicago）的外科医生Charles Huggins和Clarence Hodges发明了雄激素剥夺疗法（androgen deprivation therapy, ADT），这是目前最常用的前列腺癌治疗方法之一，用于治疗局部和转移性疾病。ADT可以通过手术切除睾丸来实现，也可以通过化学药物来减少睾丸激素的产生。Yu指出，当人们接受ADT作为前列腺癌的第一次治疗方案时，30-40%的人有非常显著的反应，其他有些患者只在很短时间内有反应，有些则根本没有反应。

为了改善效果，医生通常会将不同类型的治疗方法结合起来。Yu表示，大约50年来，科学家们已经知道，当你在放射治疗中加入ADT时，患者的寿命比单独使用ADT更长。

到了某个节点，病人的肿瘤会对ADT产生抗药性。医学肿瘤学家Emiliano Calvo指出，去势抵抗（也被称为激素抵抗）前列腺癌仍然是一个重大的挑战。他是西班牙马德里START机构临床研究主任。对于这些患者，肿瘤学家可以尝试雄激素受体抑制剂（androgen receptor inhibitor, ARI）。据Yu解释，ADT让她想起了一个滴水的水龙头，也就是说肿瘤仍然会产生一些激素，比如睾丸激素。我们有临床证据表明，仅用ADT治疗前列腺癌已经不够了。使用ARI，血液中的睾酮非常少，你必须使用非常敏感的方法，如质谱法来检测极低水平的睾酮。

泌尿科医生Neal Shore表示，如果有人患上了激素抵抗性前列腺癌，那就完全是另一种挑战了。他是南卡罗来纳泌尿研究中心（Carolina Urologic Research Center）的医学主任。他还提醒，重要的是，在患者患前列腺癌的整个过程中，需要确定适当的治疗顺序。管理这段病程需要了解可以帮助延长生存期的治疗方法，同时最大限度地减少并发症，并提高生活质量。患者需要个性化治疗过程。

这就是为什么前列腺癌患者的治疗非常复杂和多变。

新的靶标和靶向策略

对前列腺癌生物学的深入了解揭示了不直接涉及睾酮等激素的治疗的潜在目标。其中一种方法是针对雄激素受体信号传导和其它参与肿瘤发病以及治疗耐药性分子途径之间的相互作用。这可能需要针对前列腺癌分子缺陷的治疗。例如，大约15 - 20%的前列腺癌患者缺乏肿瘤抑制基因PTEN，这导致疾病难以治疗。PTEN目前主要作为前列腺癌的生物标志物，临床前研究提出了基于PTEN的潜在治疗方法，如基因治疗，以恢复无功能基因。

另一个潜在的靶标是PARP-1，它在DNA修复中起作用。缺乏PTEN的患者可以依赖PARP进行DNA修复。因此，PARP抑制剂可能会限制前列腺癌细胞修复其DNA的能力，导致它们死亡。研究已经显示PARP抑制剂对乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌的益处，多项临床研究正在评估何时在前列腺癌中使用它们。

其它几种下一代治疗方法还处于早期开发阶段。杨森正在针对前列腺谱系抗原，使用诸如嵌合抗原受体疗法（chimeric antigen receptor therapy, CAR-T）、双特异性抗体、放射性偶联药物、抗体-药物偶联物和疫苗等技术，以及研究手术和外部束放射治疗的联合方法。



人工智能可以帮助识别那些可能从放疗中受益的病人。

以患者为中心的临床试验

为了覆盖尽可能多的人群，临床试验必须发展得更具包容性。正如FDA所指出的那样，确保来自不同背景的人参加临床试验是促进健康公平的关键。

Shore等人已经进行了大约400次临床试验，他对此表示欣慰。他认为，最重要的是确保他们有不同的人群参加试验。招募不同的人群可以调查不同种族或民族群体的治疗安全性和有效性。

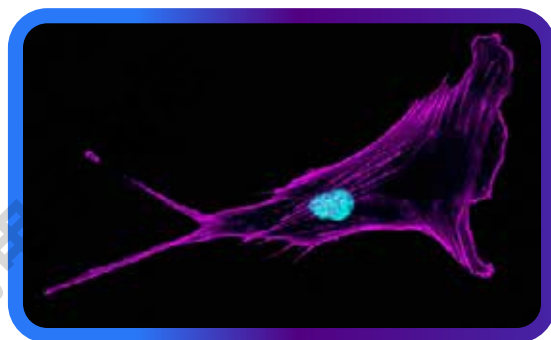
Janssen还努力扩大临床试验患者的多样性。Yu表示，你必须非常有意识地这样做，因为你不能在患者多样性受限的地方开展临床试验。Janssen利用人口统计数据在人口高度多样化的地区选择临床试验地点，以提高招募不同种族和文化背景的患者几率。

在进行这些试验的过程中，Janssen的科学家们还探索了新的终点，为患者的疾病提供了更多的信息。传统上，前列腺特异性抗原（prostate specific antigen, PSA）被认为是前列腺癌的关键生物标志物。然而，前列腺肿瘤的病程与PSA并不总是相关的。正如Yu所说，PSA并不总是一个可靠的衡量患者治疗获益或进展的指标，因为它的瞬时水平往往只能反映当时的状态，在用于监测疾病进展时可能会迅速变化。



临床试验的多样性是确保新疗法对更多人有效的关键。

因此，Yu等人开展的临床试验，将PSA的纵向变化与MFS和无进展生存（PFS）终点结合起来。在非转移性去势抵抗性前列腺癌患者中，MFS持续时间的长短表明患者的疾病在治疗过程中能够被控制时间的长短。FDA甚至制定了在此类试验中使用MFS作为终点的指南，指出它“将有助于评估产品对非转移性去势抵抗性前列腺癌患者的治疗效果”。然而，MFS不能解释PSA升高的患者，PSA升高通常发生在转移性疾病之前，表明疾病控制不足。Yu提醒，PSA监测是患者病程的重要组成部分，是需要医生和患者密切关注的事情，他们在临床试验终点考虑这些信息是很重要的。



转移性前列腺癌细胞很容易侵入其他组织，导致疾病扩散。

添加基于人工智能的生物标志物

应用人工智能可以揭示其他信息，以描述患者的疾病进展。在2022年2月，美国临床肿瘤学会（American Society of Clinical Oncology）的泌尿生殖系统癌症研讨会（Genitourinary Cancers Symposium）探讨了一个人工智能的话题。

在那次会议上，俄亥俄州大学医院塞德曼癌症中心（University Hospitals Seidman Cancer Center）的放射肿瘤学家Daniel Spratt介绍了一种基于人工智能的、基于病理学的局部前列腺癌数字生物标志物的研究结

果。Spratt等人将局部癌症患者的肿瘤活检切片数字化，然后他们使用临床和成像数据来训练多模式深度学习人工智能，以识别可能预测转移可能性的特征。据Spratt解释，很多这些信息是“非人类可解释的数据”——只有计算机才能区分的信息。他表示，这种基于人工智能的工具可以帮助确定哪些患者可能从有或没有ADT的放射治疗中受益。根据这项工作的结果，Spratt将这个工具描述为“第一个预测性生物标志物”，可以帮助肿瘤学家识别那些能从使用激素治疗和放射治疗中获益最多的局部前列腺癌患者。

其他科学家也在使用人工智能来预测前列腺癌从局部发展到转移的可能性。荷兰内梅亨大学医学中心（Radboud University Medical Centre）的计算病理学家Wouter Bulten领导的一个研究小组提出了一个愿景，鼓励开发新的基于人工智能的算法。旨在通过Gleason分级对前列腺癌进行分类，Gleason分级可以预测疾病扩散的可能性。从1290名开发人员制作的算法中，Bulten等人得出结论：通过各种算法实现不同患者群体、实验室和参考标准的成功泛化，以在前瞻性临床试验中评估基于人工

智能的Gleason分级。

成像以获得更好的结果

为了更有效地管理病人的医疗保健，医生需要更好的工具来快速评估正在进行治疗的效果。Yu指出，你需要看到前列腺癌的某种变化，以区分对治疗的明确反应或疾病的进展，

更准确地跟踪病人的疾病状态将使治疗医生做出更好的决定。其中一种方法是前列腺特异性膜抗原（prostate-specific membrane antigen, PSMA）的PET成像。Yu表示，使用PSMA PET，你可以比CT、MRI或锝-99骨扫描更早地发现转移性疾病。因此，她指出，谁是转移性癌症患者，谁不是转移性癌症患者的标准正在发生改变。尽管Yu指出PSMA PET在一些国家已经使用了近十年，但“在美国的推广的速度要慢得多”。

越来越多的人关注防止前列腺癌患者转移，这可以延长他们的寿命，改善他们的生活，但还有更多的工作要做。正如Yu所说，他们的使命是治愈前列腺癌，这并不容易，但他们会通过关注疾病的发展来实现这一目标。

九、观点碰撞

1. Miguel Ángel Jiménez-Ríos: 治疗心灵



Miguel Ángel Jiménez-Ríos

前列腺对性功能的影响，以及前列腺肿瘤治疗后的冲击，使此部位的癌症让人在心理上格外难以接受。Miguel Ángel Jiménez-Ríos是墨西哥城墨西哥国家癌症研究所（Mexico's National Cancer Institute）的泌尿肿瘤学家，他向《自然（Nature）》杂志讲述了这种疾病患者的心理如何影响筛查率和生活质量，以及如何能够最好地解决这些问题。

前列腺癌的心理负担与其它癌症有何不同？

前列腺癌影响的是与男性气概有关的器官。治疗可能损害性和生殖功能。医生会使用

阻断雄性激素的药物，这些药物会使患者产生情绪和认知的变化。其它治疗方法则会导致勃起障碍、性高潮减弱或大小便失禁。有些治疗甚至需要切除睾丸。以上所有这些变化都会对患者产生深刻的心理影响。

在一项关于墨西哥男性态度和信仰的研究（研究尚未发表）发现，许多人对直肠指检感到尴尬，认为这会削弱他们的男子气概。甚至有更多的人认为，人们可能不会前来进行筛查，因为他们恐惧发现身患此种疾病，这些观察结果与其它报告一致。

◆◆ 这对筛查和治疗有什么影响？

首先，JiménezRíos认为与男子气概相关的文化和性别信仰导致研究者在墨西哥看到的筛查率很低。其团队的研究表明，前来就诊的男性中，有40%是在癌症已经扩散到前列腺外之后才来就诊的，而此时的疾病治疗更加困难。相比之下，在美国，只有8%的人在首次诊断时已经患有转移性疾病。但即使在美国，拉丁裔族群的男性仍然比白人男性表现出更晚期的疾病状态。

其次，JiménezRíos团队治疗的男性通常患有高度焦虑、抑郁和不安全感。这可能致使他们与医生配合度低，从而延误进一步的诊断测试，并导致对治疗方案的依从性较低。这就是为什么只治疗机体是不够的，医生还必须解决前列腺癌的心理负担。

◆◆ 为了解决这个问题目前在进行什么工作？

几乎所有的国际癌症治疗指南都忽视了前列腺癌的心理治疗。但它非常重要，所以JiménezRíos团队在2019年推出了一个项目，将心理治疗融入他们的治疗中。

JiménezRíos团队的方法，他们称之为OPUS，包括对患者进行系统的评估，不仅有肿瘤科医生和泌尿科医生，还有心理学家、营养学家和其他专业人士。据其所知，OPUS在拉丁美洲是独一无二的。JiménezRíos团队与人们合作，改善他们的身心健康，也树立他们的自尊和男性形象，最重要的是，增强患者参与治疗的意愿。这个心理肿瘤学方案在整个治疗过程中和治疗后都陪伴着他们，如果有必要的话，还包括临终关怀。

他们还在努力提高筛查率，首先是通过提高人们对前列腺癌的认识。墨西哥公众对这种疾病并不了解：据其团队调查，大约一半的男性不知道他们应该注意什么症状，15%的人认为通过血液检测PSA水平（前列腺癌的一

种预测指标）与直肠指诊的程序相同。如果JiménezRíos团队能为人们提供这些知识，也许就能说服更多的男性前来进行筛查，并提高早期检测的水平。

◆◆ 是否已经实现了目标？

COVID-19大流行延缓了JiménezRíos团队的研究，但他们已有一些初步数据。他们希望能提供给人们更好的生活质量，以及更长久的生命。数据表明，其心理肿瘤学项目提高了人们管理愤怒和压力的能力，减少了抑郁和焦虑。

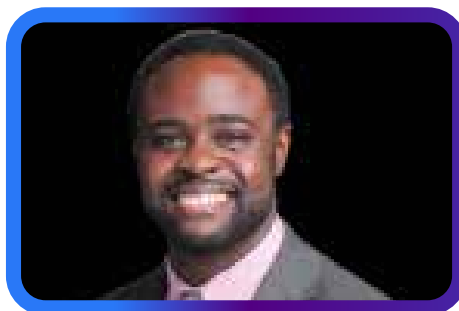
与此同时，JiménezRíos团队使更多男性接受筛查活动。公开的数据显示，在他们诊断的患者中，只有26%的患者癌症扩散到了前列腺以外。这是一个明显的下降（从40%降到26%），说明这似乎是有效果的。然而，其团队仍然需要使更多四十岁左右的男性接受筛查，因为这个年龄段前来接受筛查的人还不够多。

◆◆ 您想看到更多针对前列腺癌的心理肿瘤学项目吗？

JiménezRíos表示同意，这是在号召全世界行动起来。当团队在2015年左右开始这项工作时，他们找不到任何考虑人们心理情况的肿瘤项目。他们的方案可以很容易地适应其他环境。JiménezRíos团队已经与墨西哥的其他医院合作，培训他们的人员，并帮助他们实施自己的综合性多学科方案。

前列腺癌会引起痛苦和恐惧，使人们不再主动接受筛查，这常常会降低被诊断患者的生活质量。这是一个影响着全世界人民的问题，重要的是帮助他们理解诊断并不是断头台。治疗的确有副作用，但JiménezRíos团队可以做一些调整，使其尽量减少，还会帮助人们学会在其他副作用存在的情况下拥有充实的生活。

2. Joseph Ravenell: 解决不平等问题



前列腺癌在黑人男性中较白人男性更为常见——在美国，黑人男性的患病率为六分之一，而在白人男性中这一比例则为八分之一。不仅如此，黑人死于这种疾病的可能性也是白人的两倍。纽约大学格罗斯曼医学院（New York University Grossman School of Medicine）的人口健康研究员 Joseph Ravenell 在接受《自然（*Nature*）》杂志采访时谈到了导致前列腺癌结局差异的原因，以及为什么提供平等获得医疗服务权利的重要工作可能无法消除这种种族不平等的现象。

◆ 为什么前列腺癌对黑人与白人的影响不同？

大部分差异是由决定健康的社会因素造成的——诸如社会经济地位、获得保健的机会和保险覆盖范围等。证据表明，这些因素在种族差异中所起的作用要比生物学因素更大。

例如，黑人男子往往比其他种族群体表现为更晚期的前列腺癌。虽然有些病例可能是由于遗传因素造成的，但其中也有许多病例是由于缺乏获得护理的机会，以及往往是在疾病进展之后才得到诊断造成的。如果医生能更快地对男性进行筛查和诊断，他们就有更大的机会在更早、更容易治疗的阶段发现癌症。

决定健康的社会因素通常属于保健提供者认为他们几乎无法控制的领域。但是，Ravenell 认为改变这种思维方式非常重要。我们需要开始关注社会决定因素，并将其作为健康差异的根本原因。这种思维方式将有助于解决不仅仅是在办公室进行诊断的医疗问题。

◆ 如何改善获得保健的机会？

由于历史上的科学不当行为和医疗环境中的虐待，美国的许多黑人长期以来对医疗系统不信任。结果之一是，黑人男性往往不太可能参与初级保健。为了解决这个问题，Ravenell 等人走出诊所，进入社区环境，如理发店和教堂，与人们建立联系，使其接受教育，并为他们提供与初级保健提供者接洽的方式。这些环境是理想的，因为它们是很多男性信任的场所。

Ravenell 团队还在研究以另一种方式解决这个问题可能性：将社区卫生工作者引入他们的诊所，并非专业医疗人员，而是来自社区的可信赖的人。社区卫生工作者可以接受培训，传达特定的健康信息。例如，如果社区卫生工作者能被请来和黑人男性讨论前列腺癌筛查的问题，Ravenell 团队或许能更好地确保患者能够做出明智的决定。

◆◆ 仅仅改善获得护理的机会是否足以减少不平等？

Ravenell、纽约大学朗格尼健康中心（New York University Langone Health）的泌尿肿瘤学家Danil Makarov等人在2021年进行了一项研究。

利用美国退伍军人健康管理局（Veterans Health Administration, VHA）的数据库，Ravenell等人根据对前列腺癌患者的治疗是否有低、中、高益处来进行分类。他们发现，本该从治疗中获益颇多的黑人男性与非黑人相比，在同一疾病类别中接受治疗的可能性更低。

在一般人群中，可以指出获得医疗保健是造成这种差异的潜在驱动因素。但在VHA这个机构中，获得医疗服务不是真正的问题，因为基本上所有在VHA系统中接受医疗服务的退伍军人都有平等的机会获得免费或低成本的医疗服务。

但Ravenell团队在这一人群中仍然发现了显著的治疗差异，这意味着在这些种族差异背后还有其他的因素需要调查。这些都是Ravenell等人未来需要关注的重要领域。

◆◆ 是否对这个结果感到惊讶？

Ravenell表示这并不会让人感到惊讶。

几十年前的其他研究表明，即使在获得医疗服务的机会之后，治疗上的种族差异也会持续存在。事实证明，即使消除了系统层面的因素，病人和保健提供者层面的问题仍然存在，比如隐性偏见：对有色人种的无意识刻板印象。例如，各种研究表明，一些医疗机构会根据种族为患者提供不同的治疗。

◆◆ 减少保健提供者偏见的关键方法有哪些？

对抗隐性偏见的最好方法之一就是提高对其的认知，并将潜意识带入意识。但要为所有人提供公平的医疗服务，Ravenell等人还需要让医生了解他们的病人来自不同的社会和环境背景。这包括关于不信任和结构性种族主义历史的教育，无论是在美国还是在医学领域。了解诸如此类的健康的社会决定因素将有助于提供更具包容性的护理。

还需关注的是医生如何增加医学生、实习生和教职员工的多样性。当开始思考医学和健康公平的未来时，未来的医生要反映出人口日益增长的多样性，这至关重要。

原文检索：

- Michael Eisenstein. (2022) A better way to biopsy. *Nature*, 609: S34-S35.
 Benjamin Plackett. (2022) The hunt for a better diagnosis. *Nature*, 609: S36-S37.
 Charlie Schmidt. (2022) A fresh chance of treatment. *Nature*, 609: 38-40.
 Simon Makin. (2022) Tools of destruction. *Nature*, 609: S41.
 Anthony King. (2022) A persistent pursuit. *Nature*, 609: S42-S44.
 Charlie Schmid. (2022) Matters of the heart. *Nature*, 609: S46-S47.
 Julianna Photopoulos. (2022) Let's talk about sex. *Nature*, 609: S48-S50.
 How to get in front of prostate cancer? (2023) *Nature*.
 Laura Vargas-Parada. (2022) Miguel Ángel Jiménez-Ríos: Treating the mind. *Nature*, 609: S45.
 Jyoti Madhusoodanan. (2022) Joseph Ravenell: Tackling disparities. *Nature*, 609: S51.

Kris、张洁编译

特约编辑招聘启事

为了及时收集生命科学最新资讯、提高《生命奥秘》办刊质量，现面向从事生命科学或对这学科有浓厚兴趣的科研人员、学生诚聘特约编辑（兼职）。

岗位职责：

独立完成《生命奥秘》专题的策划：对基因组学、蛋白组学、生物信息学和细胞生物学等学科的发展以及生物医学领域相关技术（例如基因诊断技术、干细胞和克隆技术、生物芯片技术等）的应用进行翻译及深入评述。

选题要求内容新颖、评述精辟、注重时效和深入浅出。尤其欢迎以自身系统研究为基础的高水平译述与评论，结合所从事的科研工作提出自己的见解、今后设想或前瞻性展望。

要求：

- 1.具备基因组学、蛋白组学、生物信息学、细胞生物学等生命科学学科背景；
- 2.具备良好的生命科学前沿触觉；
- 3.具备较高的外文文献翻译、编译水平；
- 4.具备较强的选题策划、资料搜集、组织能力，以及专业稿件撰写能力；
- 5.具有高级职称；或者拥有（正在攻读）该领域的最高学位。

有意者请将个人简历发送至 editor@lifeomics.com

OmicsArray™ 自身抗体检测服务

✓ 多靶标覆盖 ✓ 高通量筛选 ✓ 高灵敏度 ✓ 全长抗原蛋白



扫一扫，了解更多

OmicsArray™ 抗原蛋白芯片为自身抗体检测，生物标志物分析和蛋白-分子相互作用表征等研究领域精心设计，广泛应用于自身免疫疾病、神经免疫疾病、过敏性疾病、癌症与肿瘤等患者体液中自身抗体和相关生物标志物的高通量检测。OmicsArray™ 抗原蛋白芯片在一张玻片上覆盖有 16 块微型硝酸纤维素膜，每块膜上印有上百种品质优异的抗原蛋白组成的点阵。每种芯片的抗原组合根据特定的疾病类型，从高水平学术文献中严格筛选设计，并通过大量测试进行有效验证。

心血管和血液系统

- 结节性多动脉炎
- 全身性脉管炎
- 溶血性贫血
- 高血压
- 急性冠状动脉综合征

心脏

- 心肌炎
- 扩张型心肌病
- 心脏功能障碍
- 心力衰竭

肺

- 间质性肺病
- 慢性阻塞性肺病
- 新冠病毒肺炎
- 其他病毒性肺炎

肝

- 自身免疫性肝炎
- 原发性胆汁性肝硬化
- 原发性硬化性胆管炎
- 慢性活动性肝炎

胃肠系统

- 乳糜泻
- 克罗恩病
- 肠易激综合征

其他

- 抗磷脂抗体综合征
- 遗传性α-胰蛋白酶血症
- 传染性单核细胞增多症
- 肿瘤

神经系统

- 自身免疫性脑炎
- 自身免疫性共济失调
- 重症肌无力
- 副肿瘤综合征
- 中枢神经系统脱髓鞘
- 僵人综合征
- 阿尔茨海默症
- 多发性硬化症

甲状腺和甲状旁腺

- 桥本氏自身免疫性甲状腺炎
- 甲状腺炎

肾脏及肾上腺

- Goodpasture综合征
- 致密沉积物疾病
- 原发性肾病

胰腺

- 1型糖尿病

结缔组织及皮肤

- 类风湿性关节炎
- 系统性红斑狼疮
- 混合性结缔组织病
- 干燥综合征
- 硬皮病
- 皮肌炎/多发性肌炎
- 兰伯特-伊顿综合征
- 天疱疮

图. OmicsArray™ 抗原蛋白芯片覆盖疾病代表

产品优势

- **多靶点**：每个样品孔可检测多达 120 种抗原，而 ELISA 方法只能检测单靶点
- **高通量**：每张芯片可以一次检测 15 个样品和 1 个阴性对照
- **高灵敏度**：每张芯片可检测样品中低至 1pg/mL 的抗体浓度，比 ELISA 灵敏度高 100 倍
- **全长抗原蛋白**

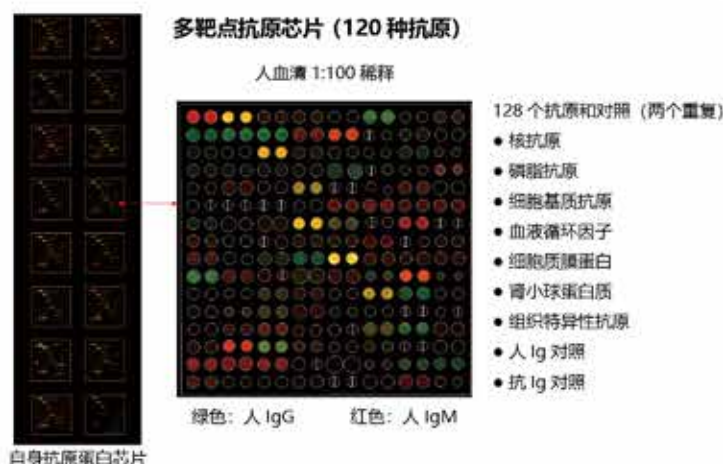
我们的抗原芯片已在全世界

近百家医疗科研和医药企业得到广泛应用，已独立或和用户合作发表了数百篇高影响因子的论文，且论文数量在不断上升。



应用范围

- 自身免疫性疾病
- 过敏性疾病
- 传染性疾病
- 脑神经失调或神经障碍
- 病毒疫苗的开发及疫苗接种后对自身免疫反应的监测
- 癌症生物标志物和免疫调节治疗毒性监测
- 器官移植效果评估
- 药物筛选和临床试验

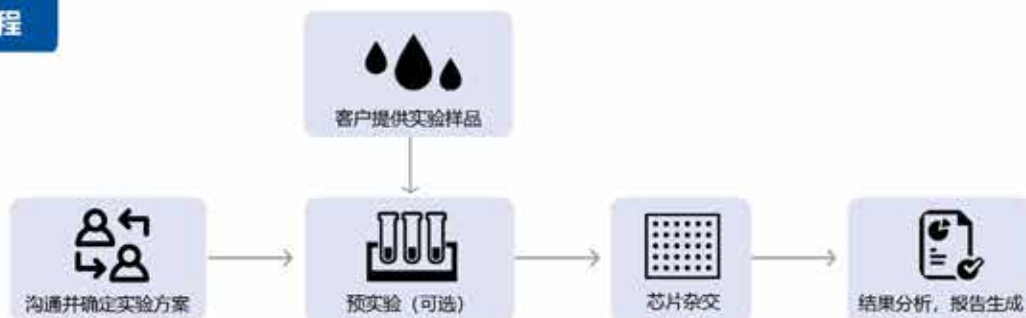


服务列表

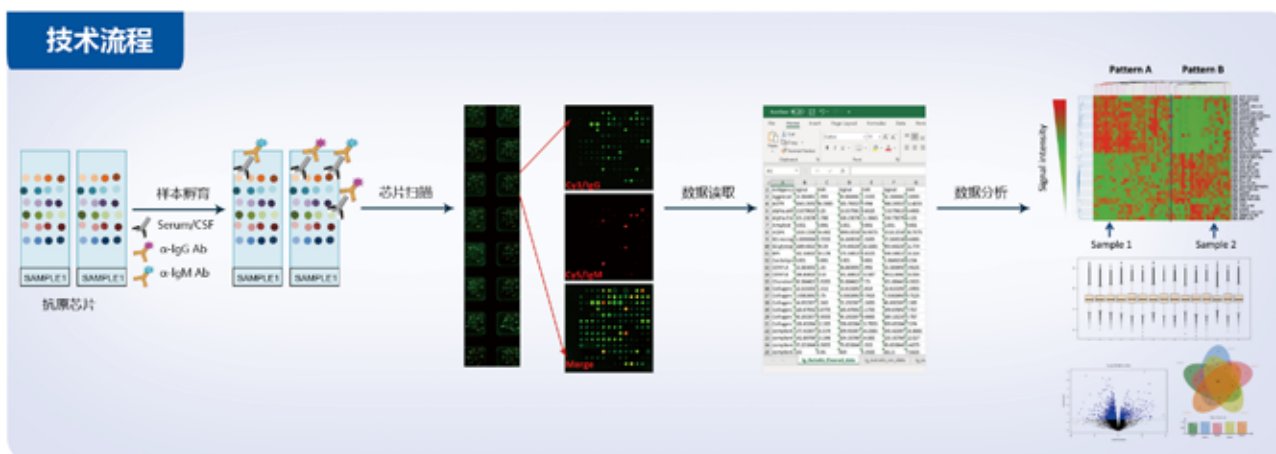
货号	服务类型	抗原种类	芯片介绍
PA001	自身免疫疾病相关抗体检测	120 种抗原	人类自身抗原泛分析 Hot !
PA002	神经免疫相关的自身抗体检测	120 种抗原	人类脑和中枢神经系统紊乱相关抗体
PA003	癌症相关的自身抗体检测	120 种抗原	人类癌症与肿瘤相关抗体 Hot !
PA004	抗磷脂综合征和中性粒细胞胞外捕获物相关的天然形式蛋白的自身抗体检测	120 种抗原	与系统性自身免疫性疾病有关的抗体, 包括抗磷脂综合征 (APS)、类风湿性关节炎 (RA) 和全身性红斑狼疮 (SLE)
PA005	抗磷脂综合征和中性粒细胞胞外捕获物相关的天然形式蛋白的自身抗体检测	120 种抗原	与系统性自身免疫性疾病有关的抗体, 包括抗磷脂综合征 (APS)、类风湿性关节炎 (RA) 和全身性红斑狼疮 (SLE)
PA006	过敏原的自身抗体检测	75 种抗原	人类常见过敏原
PA007	细菌表面抗原的自身抗体检测	14 种抗原	针对人类 14 种潜在致病细菌菌株表面抗原的抗体
PA008	抗可溶性抗原和抗核抗体检测	32 种抗原	与系统性自身免疫性风湿病 (如系统性红斑狼疮、系统性硬化症、Sjögren 综合征和混合性结缔组织病等相关的自身抗体
PA009	心脏自身免疫疾病自身抗体检测	54 种抗原	与自身免疫性引起的心肌炎、心包炎、心内膜炎以及其他心脏疾病相关的自身抗体
PA010	感染和疫苗接种相关的自身抗体检测	120 种抗原	人类自身免疫、过敏和病原体感染相关抗体
PA011	干扰素、感染和自身免疫性相关的自身抗体检测	64 种抗原	与病毒感染相关的自身免疫性疾病相关的抗体
PA012	冠状病毒感染相关的自身抗体检测	120 种抗原	人类冠状病毒相关自身免疫学
PA013	COVID-19 冠状病毒变异抗原的抗体检测	58 种抗原	新型冠状病毒及变异株相关蛋白 Hot !
PA014	蛋白质组学抗原的自身抗体检测	16000 种抗原	自身抗体与抗原相互作用的高密度蛋白芯片, 检测患者体液中与自身免疫疾病相关的抗体以及发现潜在的新型自身抗体
PA015	神经节苷脂和磷脂抗原的抗体检测	21 种抗原	与神经系统自身免疫性疾病相关抗体 Hot !

* 备注: 可定制抗体检测

服务流程



技术流程



数据分析：将杂交后的芯片用高分辨率激光共聚焦扫描仪进行芯片扫描和数据提取，常规的数据分析服务包括

- 1) 每张芯片上所有抗原的净荧光值 (NSI) 和均一化数据表
- 2) 分组差异分析结果
- 3) 对应的热图

我们还提供各种数据分析服务，包括蛋白组学分析、信号通路分析等等。

抗原芯片在不同疾病研究中的应用举例

服务引用文献	芯片类型
系统性红斑狼疮	
- Martinez, J., et al. Noncanonical autophagy inhibits the autoinflammatory, lupus-like response to dying cells. <i>Nature</i> 2016; 533: 115. - Shiozawa, S., et al. DOCK8-expressing T follicular helper cells newly generated beyond self-organized criticality cause systemic lupus erythematosus. <i>iScience</i> 2021; 25: 103537.	自身免疫疾病相关抗体检测 (PA001)
干燥综合征	
Kramer, J.M., et al. Analysis of IgM antibody production and repertoire in a mouse model of Sjögren's syndrome. <i>J. Leukoc. Biol.</i> 2016; 99: 321.	自身免疫疾病相关抗体检测 (PA001)
类风湿性关节炎	
Huang, Q-q., et al. CD11c-mediated deletion of Flip promotes autoreactivity and inflammatory arthritis. <i>Nat. Commun.</i> 2015; 6: 7086.	自身免疫疾病相关抗体检测 (PA001)
慢性阻塞性肺病	
Cass, S.P., et al. Differential expression of sputum and serum autoantibodies in patients with chronic obstructive pulmonary disease. <i>Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.</i> 2021; 320: L1169	自身免疫疾病相关抗体检测 (PA001)
过敏性疾病	
Turner, J.A., et al. Regulatory T Cell-Derived TGF-β1 Controls Multiple Checkpoints Governing Allergy and Autoimmunity. <i>Immunity</i> 2020; 53: 1202.	自身免疫疾病相关抗体检测 (PA001)
硬斑病	
Zhu, J.L., et al. Autoantigen microarrays reveal myelin basic protein autoantibodies in morphea. <i>J. Transl. Med.</i> 2022; 20: 41.	神经免疫相关抗体检测 (PA002)
遗传性 α-胰蛋白酶血症	
Konnikova, L., et al. Small intestinal immunopathology and GI-associated antibody formation in hereditary alpha-tryptasemia. <i>J. Allergy and Clinical Immunology</i> 2021; 148: 813.	自身免疫疾病相关抗体检测 (PA001)

服务引用文献	芯片类型
新型冠状病毒肺炎	
Muthukumar, A., et al. In-Depth Evaluation of a Case of Presumed Myocarditis After the Second Dose of COVID-19 mRNA Vaccine. <i>Circulation</i> 2021; 144: 487.	COVID-19 冠状病毒变异抗原的抗体检测 (PA013)
Rojas, M., et al. Autoimmunity is a hallmark of post-COVID syndrome. <i>J. Transl. Med.</i> 2022; 20: 129.	冠状病毒感染相关自身抗体检测 (PA012)
Jiang W, et al. COVID-19 is associated with bystander polyclonal autoreactive B cell activation as reflected by a broad autoantibody production, but none is linked to disease severity. <i>J Med Virol.</i> 2023;95(1):e28134.	自身免疫疾病相关抗体检测 (PA001) 干扰素, 感染和自身免疫性相关 自身抗体检测 (PA011)
与疫苗相关的自身免疫	
Labombarde, J.G., et al. Induction of broadly reactive influenza antibodies increases susceptibility to autoimmunity. <i>Cell Rep.</i> 2022; 38: 110482.	自身免疫疾病相关抗体检测 (PA001)
Ning W, et al. COVID-19 mRNA vaccine BNT162b2 induces autoantibodies against type I interferons in a healthy woman. <i>J Autoimmun.</i> 2022;132:102896	干扰素, 感染和自身免疫性相关 自身抗体检测 (PA011)
肿瘤免疫治疗	
Ghosh, N., et al. Lower baseline autoantibody levels are associated with immune-related adverse events from immune checkpoint inhibition. <i>J. Immunother. Cancer</i> 2022; 10: e004008.	癌症相关的自身抗体检测 (PA003)
Yang B, et al. An Asia-specific variant of human IgG1 represses colorectal tumorigenesis by shaping the tumor microenvironment. <i>J Clin Invest.</i> 2022;132(6):e153454.	
泛自身免疫	
Rojas M, et al. New insights into the taxonomy of autoimmune diseases based on polyautoimmunity. <i>J Autoimmun.</i> 2022;126:102780.	自身免疫疾病相关抗体检测 (PA001)
Ghosh N, et al. Lower baseline autoantibody levels are associated with immune-related adverse events from immune checkpoint inhibition. <i>J Immunother Cancer.</i> 2022;10(1):e004008.	
Pichilingue-Reto, P., et al. Serum IgG Profiling of Toddlers Reveals a Subgroup with Elevated Seropositive Antibodies to Viruses Correlating with Increased Vaccine and Autoantigen Responses. <i>J. Clin. Immunol.</i> 2021; 41: 1031	病原体 and 自身抗体检测 (PA010)
抗磷脂综合征	
Zuo Y, et al. Anti-Neutrophil Extracellular Trap Antibodies in Antiphospholipid Antibody-Positive Patients: Results From the Antiphospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and International Networking Clinical Database and Repository. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2023;75(8):1407-1414.	抗磷脂综合征和中性粒细胞胞外捕获物相关的天然形式蛋白自身抗体检测 (PA004) 抗磷脂综合征和中性粒细胞胞外捕获物相关的瓜氨酸化蛋白自身抗体检测 (PA005)
糖尿病	
Yadav R, et al. Cystic fibrosis autoantibody signatures associate with Staphylococcus aureus lung infection or cystic fibrosis-related diabetes. <i>Front Immunol.</i> 2023;14:1151422.	抗磷脂综合征和中性粒细胞胞外捕获物相关的瓜氨酸化蛋白自身抗体检测 (PA005)

如您对 OmicsArray™ 抗原蛋白芯片感兴趣, 请您与我们联系, 我们将为您提供热忱和专业的技术服务

电话: 4006-020-200 邮箱: sales@igenebio.com 或 chenliang@igenebio.com

A group of people are forming a human pyramid against a cloudy sky. The pyramid is composed of several layers of people standing on each other's shoulders. The people at the base are looking up at the top of the pyramid. The sky is filled with soft, white clouds, and a bright light source is visible in the upper left corner, creating a lens flare effect. The overall tone of the image is inspirational and collaborative.

合办专题专刊
网站广告合作
邮件群发推广

请致电 (020) 32051255



生命奥秘电子杂志

www.LifeOmics.com

www.LifeOmics.com