

# CRPC 的治疗靶点及新型药物研究进展探讨

汪中兴 唐锦护

中国人民解放军联勤保障部队第九二四医院

**【摘要】**去势治疗将循环中大部分雄激素予以取出,但仍存在雄激素残留情况。现阿比特龙(CYP17A1)抑制剂、醛酮还原酶抑制剂、5 $\alpha$ -还原酶抑制剂、恩扎鲁胺、比卡鲁胺等(雄激素受体抑制剂)、类固醇硫酸酯酶抑制剂、免疫治疗、镭223以及派姆单抗治疗方法均为CRPC疾病治疗的新型药物,现对其研究进展进行综述。

**【关键词】**CRPC; 治疗靶点; 新型药物; 研究进展

**【中图分类号】**R737.25

**【文献标识码】**A

**【文章编号】**1005-4596(2020)02-193-02

在男性泌尿生殖系统中前列腺癌属于常见恶性肿瘤。现今去势抵抗性前列腺癌(CRPC)患者的平均生存时间为12个月,其预后效果不佳<sup>[1]</sup>。现对其新型药物的治疗靶点进行详细研究。

## 1 前列腺癌疾病的现状

在男性恶性肿瘤中前列腺癌发病率位居第二,在全部恶性肿瘤中位居第五。2016年前前列腺癌疾病发生人数为140万,其中死亡人数为38万,其人口老龄化、人口增长相比于2016年前前列腺癌发病人数相比于往年增长40%左右。其美国新确诊的前列腺癌患者中,有80%左右患者为临床局限型。以上患者均在一线治疗中实施根治性放疗或者根治性手术治疗,治疗后患者的生存时间达到5年的患者,占90%左右<sup>[2]</sup>。现今新发前列腺癌疾病患者,在确诊时均为晚期或者转移患者。此时期患者不能接受根治性治疗,仅可采取化疗、内分泌治疗、免疫治疗等。现去势治疗(ADT)为治疗晚期前列腺癌患者的主要方法。ADT治疗主要使用激动剂、黄体生成素释放激素、雄激素受体拮抗剂等。ADT方法治疗前列腺癌疾病,患者的病情可得到12-24个月缓解,前列腺癌进展较快,最终成为去势抵抗性前列腺癌。现今对于前列腺癌疾病主要采取雄激素受体抑制剂、多西他赛等药物治疗。

## 2 雄激素合成相关酶抑制剂

### 2.1 CYP17A1 抑制剂

前列腺癌患者雄激素生物合成的主要前体为肾上腺来源的硫酸脱氢表雄酮、脱氢表雄酮。P450<sub>17A1</sub>催化肾上腺中孕烯醇酮转化为DHEA。阿比特龙属于P450<sub>17A1</sub>抑制剂,对前列腺癌患者肾上腺来源的雄激素合成具有阻断作用。阿比特龙已经称为前列腺癌患者治疗的标准药物<sup>[3]</sup>。此种方法也存在一定副作用,其无P450<sub>17A1</sub>情况下,肾上腺不能合成皮质醇。使垂体前叶中促肾上腺皮质激素(ACTH)的代偿性增加,进而使肾上腺中盐皮质激素脱氧皮质酮质量升高,进而对患者的生命高血压情况造成威胁。其副作用的产生主要与糖皮质激素消除存在一定关系。有关研究证实,第二代P450<sub>17A1</sub>抑制剂可将盐皮质激素过高造成的高血压予以避免。相比于第一代P450<sub>17A1</sub>具有显著优势。因此研究增强AR降解的P450<sub>17A1</sub>抑制剂十分重要。

### 2.2 5 $\alpha$ -还原酶抑制剂

5 $\alpha$ -还原酶抑制剂主要对睾酮进行诱导,使其转化为双氢睾酮催化剂。现今2型5 $\alpha$ -还原酶抑制剂在良性前列腺增生治疗中应用效果显著。因此非那雄胺在良性前列腺增生疾病治疗中,不会使患者出现前列腺中双氢睾酮水平降低。为靶向抑制1型、2型5 $\alpha$ -还原酶抑制剂药物提供了有效依据。有关研究证实,前列腺癌患者的转录谱中显示,5 $\alpha$ -还原酶抑制剂的表型发生一定变化,其1型5 $\alpha$ -还原酶抑制剂具有较大

优势,主要表现为度他雄胺可对晚期前列腺癌患者的瘤内雄激素具有优先阻断效果。现今临床研究显示,度他雄胺和非那雄胺可有效的控制前列腺癌发生,但将高级别和侵袭性前列腺癌的风险事件增加<sup>[4]</sup>。进而度他雄胺和非那雄胺延误均为获得美国认可批准,此药物会标明相应的警示条好内容。

### 2.3 醛酮还原酶抑制剂

AKR1C1、AKR1C3、AKR1C2均属于还原性辅酶依赖性单胞质类固醇还原酶,在人类前列腺癌治疗中具有重要意义。DHT合成的全部关键步骤均经AKR1C3实施。因此AKR1C3属于前列腺癌患者机体中重要的物质。现今AKR1C3在前列腺癌细胞中表达。有关学者指出,AKR1C3在前列腺癌治疗中存在反应性表达,可将雄激素的培养基去除,前列腺癌的异种移植模型和CRPC患者中前列腺癌细胞株中AKR1C3可明显显示,呈反应性表达。研究结果显示,前列腺癌和良性前列腺增生症疾病治疗中,其mRNA和AKR1C3水平明显升高。并充分表达患者的AKR1C3。

## 3 雄激素受体抑制剂

雄激素与AR信号在前列腺患者机体发育和腺体环境中十分稳定。AR信号可控制前列腺癌细胞升高。其雄激素和AR结合可将AR相关信号通路激活。比卡鲁胺属于第一代AR抑制剂,对前列腺癌细胞生长增殖予以抑制。

## 4 细胞毒类药物

针对其前列腺癌常使用化疗手段治疗,其中多西他赛药物具有抗肿瘤效果,对肿瘤细胞有丝分裂造成影响。卡巴他赛属于二甲氧基衍生物,相比于多西他赛,极易使血脑屏障得到改善。

## 5 镭223

镭223属于放射性药物,可将骨转移相关不良事件予以减少,将患者的疼痛感减轻,延长患者的生存时间。

## 6 免疫治疗

因人体外周血单核细胞形成Sipuleucel-T,其中包含丰富的CD54树突状细胞。是一种效果显著的免疫肿瘤疫苗。

## 7 小结

激素依赖性前列腺癌受雄激素影响,属于重要的治疗方法之一。在内分泌治疗中,雄激素合成途径较多,对单一通路具有抑制效果,上调通路,使患者出现耐药情况<sup>[5]</sup>。完美的前列腺癌内分泌治疗药物可对雄激素生物合成和受体信号通路具有阻断作用。现对细胞、分子水平、基因等方面进行探索,明确新型药物的治疗靶点。

综合以上得出,在未来临床研究中,前列腺癌患者治疗中需实施精准个体化治疗,需要获得分子检测、基因预测结果等,

(下转第195页)

花园之后家属的悲伤程度及心理压力有所降低。

综上,国内外关于焦虑、抑郁和创伤后应激的干预较多,而复杂性哀伤的研究较局限,这为今后重症患者家属心理研究的开展提供了一个重要方向。同时 ICU 日记对于减少心理健康问题有待于进一步验证,日记的格式、内容、相关法律法规等也需进一步研究。

### 3 总结

综上所述,重症患者家属心理负担较重,严重影响其健康与患者的康复。国内外学者将专门治疗抑郁、焦虑、创伤后应激、复杂性哀伤的治疗措施应用到重症患者家属中,只针对单个或几个的心理症状并且治疗措施具有普适性,重症患者家属是一个特殊的群体,心理问题复杂且多变,因此针对重症患者家属开展具有特色的心理干预措施是未来研究的方向。

### 参考文献

[1]Choi J, Tate JA, Hoffman LA, Schulz R, Ren D, Donahoe MP, et al. Fatigue in family caregivers of adult intensive care unit survivors. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2014;48(3):353-363.

[2]Verceles AC, Corwin DS, Afshar M, Friedman EB, McCurdy MT, Shanholtz C, et al. Half of the family members of critically ill patients experience excessive daytime sleepiness. *Intensive Care Medicine*. 2014;40(8):1124-1131.

[3]Choi J, Sherwood PR, Schulz R, Ren D, Donahoe MP, Given B, et al. Patterns of depressive symptoms in caregivers of mechanically ventilated critically ill adults from intensive care unit admission to 2 months postintensive care unit discharge: A pilot study. *Critical Care Medicine*. 2012;40(5):1546-1553.

[4]Stuber ML, Shemesh E. Post-traumatic stress response to life-threatening illnesses in children and their parents[J]. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am*, 2006,15(3):597-609.

[5]Trevick SA, Lord AS. Post-traumatic Stress Disorder and Complicated Grief are Common in Caregivers of Neuro-ICU Patients[J]. *Neurocritical Care*, 2017, 26(3):436-443.

[6]Wenn JA, O'Connor M, Kane RT, et al. A pilot randomised controlled trial of metacognitive therapy for prolonged grief[J]. *BMJ open*, 2019,9(1):e021409.

(上接第 191 页)

在优生优育中,应用孕前优生健康检查,能够检查育龄夫妇双方的过往病史、家族病史,并判断双方的身体情况,评估不良事件的发生几率,进行健康知识宣讲,以降低新生儿的出生缺陷率,提升新生儿质量。

综上所述,在优生优育中,应用孕前优生健康检查,能够有效提升新生儿缺陷的检出率,降低不良妊娠的发生率,提高育龄夫妇的满意度,值得进行大力推广。

### 参考文献

[1]王央群. 孕前接受优生健康检查于优生优育中的意义和价值研究 [J]. *国际感染病学*, 2018, 12(37): 188-189.

[2]闫树贤. 孕前实施优生健康检查在优生优育中的意义分析 [J]. *中国继续医学教育*, 2018, 10(27): 105-106.

[3]陈凤兰. 孕前优生健康检查在优生优育中的应用价值分析 [J]. *中外女性健康研究*, 2017, 12(23): 88-89.

[4]许丽菊. 孕前优生健康检查在优生优育中的应用意义分析 [J]. *医学理论与实践*, 2019, 11(32): 1958-1959.

(上接第 192 页)

同时评价整个住院期间的母乳喂养,可以让产妇对母乳喂养的相关知识得到显著提升,甚至在此基础上还可以让产妇母乳喂养的信心得以增强,通过科学合理的对剖宫产产妇应用母乳喂养评价表,可以让产妇产后的母乳喂养依从性得到有效提高,这样的情况可以充分的说明母乳喂养率可以通过母乳喂养评价表进行显著提高,此评价表在临床中具有一定意义。

### 参考文献

[1]张明静. 应用母乳喂养评价表对初产妇剖宫产术后母

乳喂养依从性的影响 [A]. 《临床心身疾病杂志》2015 年 12 月研讨会综合刊 [C]., 2015:2.

[2]白黎明. 初产妇剖宫产后护理干预对产妇母乳喂养率的影响 [J]. *哈尔滨医药*, 2018, 38(05):489-491.

[3]张万秋. 优质护理在初产妇剖宫产术后母乳喂养中的应用效果评价 [J]. *中国现代药物应用*, 2018, 12(01):179-180.

[4]杨霞. 优质护理干预应用于初产妇剖宫产术后母乳喂养中的效果评价 [J]. *实用妇科内分泌杂志(电子版)*, 2016, 3(21):183+185.

(上接第 193 页)

为前列腺癌患者选取精准的个体化靶向治疗药物,使患者获得优质治疗。

### 参考文献

[1]王硕, 杜鹏, 安超等. 雄激素受体剪接受体在去势抵抗性前列腺癌中的研究进展 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2018, 39(4):314-317.

[2]夏路风, 吕俊玲, 胡咏川等. 新型转移去势抵抗性前

列腺癌治疗药物恩杂鲁胺 [J]. *中国药师*, 2016, 19(6):1170-1173, 1174.

[3]刘阳光, 吴萌, 岑山等. 非雄激素竞争型雄激素受体拮抗剂设计策略 [J]. *药学研究*, 2017, 36(5):249-254, 258.

[4]陈波, 曹德宏, 陈泽昱等. CRPC 的治疗靶点及新型药物研究进展 [J]. *现代泌尿外科杂志*, 2019, 24(7):580-584.

[5]李云飞, 张桃桃, 张少峰等. MRP4 在去势抵抗性前列腺癌中的表达及意义 [J]. *广东医学*, 2018, 39(17):2566-2570.