

前列腺癌

DOI:10.13406/j.cnki.cyxh.003303

## 血清转化生长因子、碱性磷酸酶、前列腺特异性抗原与转移性去势抵抗型前列腺癌的相关性分析

陈桃芬<sup>1</sup>,林雯丽<sup>1</sup>,范华娜<sup>2</sup>,陈艳芬<sup>2</sup>,翁湘涛<sup>1</sup>,古炽明<sup>1</sup>

(1. 广州中医院大学附属第二临床医学院泌尿外科,广州 510000;2. 广东药科大学中药学院,广州 510000)

**【摘要】目的:**探讨前列腺癌骨转移患者血清中转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA)与患者发生转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)的相关性。**方法:**根据回顾性研究的方法,选择2022年1月至2023年2月广东省中医院确诊为前列腺癌骨转移的患者为研究对象,根据是否发生CRPC分为2组,CRPC组26例,非CRPC组29例。收集患者一般资料,并通过酶联免疫吸附实验测定患者血清TGF-β1、ALP、PSA的水平进行分析。**结果:**在2组单因素比较中,血清PSA的差异没有统计学意义( $P>0.05$ ),血清TGF-β1、ALP的差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。二元logistic回归分析显示,TGF-β1是CRPC发生的独立危险因素。Spearman相关性分析显示,在CRPC患者血清中TGF-β1和ALP水平呈正相关。**结论:**TGF-β1及ALP水平与前列腺癌骨转移患者疾病侵袭和进展密切相关,可能为前列腺癌骨转移患者治疗及预后提供评估依据。

**【关键词】**转化生长因子-β1;前列腺癌骨转移;转移性去势抵抗型前列腺癌

【中图分类号】R737.1

【文献标志码】A

【收稿日期】2023-05-31

## Correlations of serum transforming growth factor, alkaline phosphatase, and prostate-specific antigen with metastatic castration-resistant prostate cancer

Chen Taofen<sup>1</sup>, Lin Wenli<sup>1</sup>, Fan Huana<sup>2</sup>, Chen Yanfen<sup>2</sup>, Weng Xiangtao<sup>1</sup>, Gu Zhiming<sup>1</sup>

(1. Department of Urology, The Second Clinical Medical School Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine; 2. School of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University)

**【Abstract】Objective:** To investigate the correlations of serum transforming growth factor(TGF)-β1, prostate-specific antigen(PSA), and alkaline phosphatase (ALP) with the occurrence of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in patients with prostate cancer bone metastases. **Methods:** Using the method of retrospective study, patients diagnosed with bone metastasis of prostate cancer in Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine from January 2022 to February 2023 were selected and divided into CRPC group (26 cases) and non-CRPC group (29 cases). The general information of patients was collected, and the levels of serum TGF-β1, ALP, and PSA were measured using enzyme-linked immunosorbent assay. **Results:** Univariate analysis was performed between the two groups. The difference in serum PSA was not significant ( $P>0.05$ ), while the differences in serum TGF-β1 and ALP were statistically significant ( $P<0.05$ ). Binary logistic regression analysis showed that TGF-β1 was an independent risk factor for the occurrence of mCRPC. Spearman correlation analysis showed a positive correlation between serum TGF-β1 and ALP in patients with mCRPC. **Conclusion:** TGF-β1 and ALP levels are closely related to the invasion and progression of prostate cancer bone metastases. Our results may provide a basis for evaluating the treatment and prognosis of patients with prostate cancer bone metastases.

**【Key words】**transforming growth factor β1; prostate cancer bone metastasis; metastatic castration-resistant prostate cancer

在全球范围内,前列腺癌(prostate cancer, PCa)

作者介绍:陈桃芬,Email:1007380072@qq.com,

研究方向:中西医结合防治泌尿系肿瘤。

通信作者:古炽明,Email:guchiming@gzucm.edu.cn。

基金项目:广州市校(院)联合资助项目(编号:202201020350);广

东省中医院拔尖人才资助项目(编号:BJ2022YL04);广

东省中医药局中医药科研资助项目(编号:20212082)。

优先出版:<https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20230804.1722.026>

(2023-08-07)

病死率已上升为癌症死因第五位,是男性死因第二位。根据《2020年全球癌症信息网》公布资料显示,我国PCa新发病例占比达到8.2%,病死率达到13.6%<sup>[1]</sup>。此外,国内PCa的确诊正在呈现一种增长及年轻化的趋势<sup>[2]</sup>,大多数患者在确诊时就已发现为晚期转移性PCa,其中有约占比70%的晚期PCa患者转移部位为骨<sup>[3]</sup>。尽管早期临床雄激素剥夺方案治疗的反应率约占80%,仍有将近10%~

50% 的患者在确诊后不到 3 年时间里会进展为转移性去势抵抗性 PCa (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)，以骨转移最为好发<sup>[4]</sup>。

由于正常前列腺组织依赖雄激素及其受体雄激素受体 (androgen receptor, AR) 来发育和维持体内平衡，因此通过雄激素剥夺疗法 (androgen deprivation therapy, ADT) 靶向 AR 途径构成了普遍用于治疗 PCa 的可行机制。但是 ADT 耐药最终导致 CRPC 的发展或死亡，其中转移性肿瘤是大多数 PCa 导致死亡的原因<sup>[5]</sup>。血清转化生长因子 (transforming growth factor, TGF-β) 在骨微环境中对 PCa 细胞骨转移起到重要作用，设法阻断转移微环境中的 TGF-β 通路，可能成为诊治 PCa 骨转移的关键突破点<sup>[6]</sup>。多项研究揭示了在 PCa 骨转移中，TGF-β 信号的激活增强<sup>[7]</sup>，增加了肿瘤细胞的侵袭性及转移性<sup>[8]</sup>。总之，细胞因子的表达与肿瘤进展、转移和疾病预后之间的相关性密不可分<sup>[9]</sup>。因此，本研究通过观察血清碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、TGF-β1、前列腺特异抗原 (prostate specific antigen, PSA) 在 PCa 骨转移患者中的水平，探讨 TGF-β1 等指标与患者出现 CRPC 的相关性，为研究 PCa 骨转移患者的侵袭进展及早期诊疗提供新的依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

所有病例均来源 2022 年 1 月至 2023 年 2 月广东省中医院 (广州中医药大学第二临床医学院) 确诊 PCa 骨转移患者为研究对象。最终纳入病例 55 例。纳入诊断标准：根据《中国泌尿系统诊疗指南》诊断为 PCa 骨转移。采用标准全雄阻断的内分泌治疗。入组后第 1 天开始予以醋酸戈舍瑞林 3.6 mg (规格:3.60 mg/支) 皮下注射每 4 周 1 次，同时口服阿帕他胺 (规格:60 mg/片) 240 mg/次，1 次/d。遵守医嘱每 3 月进行 1 次影像学骨 ECT 检查及血生化检验。按照是否发生 CRPC 分为 CRPC 组 和 非 CRPC 组，CRPC 的诊断根据 2022 年《CSCO 前列腺癌诊疗指南》为“睾酮达去势水平，PSA 连续 2 次较基础升高大于 50%”或“骨扫描提示至少 2 处新发病灶”。本研究获得医院医学伦理委员会批准。

### 1.2 血清样本采集及检测方法

所有入组患者皆用含 EDTA 真空采血管 (紫帽) 采集外周静脉血，生化指标 PSA、ALP 均由广东省中医院检验科

进行检验分析，TGF-β1 检测采集患者外周静脉血 3 mL，以 3 000 r/min 低温离心 (离心半径 15 cm) 20 min 后，取血清放于 -80 ℃ 冰箱保存；采用酶联免疫吸附实验法 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 检测，按照江莱生物公司生产的 TGF-β1 试剂盒 (货号 JL12564、批号:022013015125640217) 说明书进行检测并统计分析。

### 1.3 临床资料采集

记录患者临床资料，包括年龄、Gleason 评分、骨转移灶、既往合并疾病等临床资料，并检测各项生化指标，包括 PSA、TGF-β1、ALP 等。出院后采用门诊和电话随访等方式，对 55 例患者进行 12 个月的随访。主要随访内容为：观察患者药物治疗效应及 CRPC 的发生情况。观察两组基线资料并比较 TGF-β1、ALP、PSA 水平的差异。

### 1.4 统计学处理

应用 SPSS 25.0 统计软件进行全部数据分析。计数资料采用卡方检验，若因理论频数  $n < 40$ ，则用 Fisher 确切概率法，采用构成比进行统计描述。计量资料若数据符合正态分布，用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 进行统计描述，2 组间比较采用独立样本  $t$  检验，根据方差齐性检验的结果选择  $P$  值；若数据不符合正态分布，采用  $M_d(P_{25}, P_{75})$  进行统计描述，秩和检验进行统计分析。疾病进展的危险因素采用二元 logistic 回归评估。相关性分析采用 Spearman 相关性分析。检验水准为  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结 果

### 2.1 一般资料对比

本研究一共纳入 55 例研究对象入组，其中 CRPC 组 26 例，非 CRPC 组 29 例，2 组年龄、合并疾病、骨转移病灶、Gleason 评分差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 2 组患者一般情况 [ $\bar{x} \pm s$ ;  $n, \%$ ;  $M_d(P_{25}, P_{75})$ ]

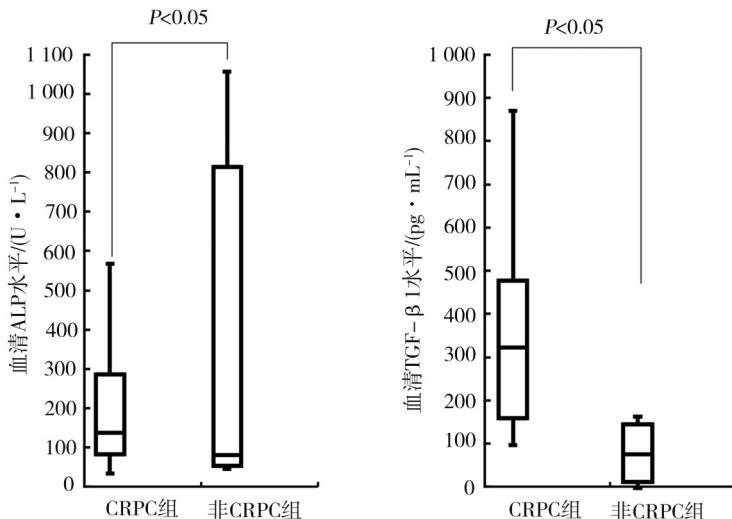
项目	CRPC 组 (n=26)	非 CRPC 组 (n=29)	$t/\chi^2/Z$ 值	$P$ 值
年龄/岁	$71.60 \pm 6.83$	$72.17 \pm 8.18$	-0.276	0.784
既往合并病				
1 种	16(63.2)	18(61.9)	-0.007	0.935
2 种及以上	10(38.8)	11(38.1)		
骨转移病灶			-0.067	0.796
单发	15(57.9)	18(61.9)		
多发	11(42.1)	11(38.1)		
Gleason 评分/分	8.00(7.00, 9.00)	8.00(7.00, 8.25)	-0.881	0.379

### 2.2 患者 ALP、TGF-β1、PSA 水平比较

结果发现，2 组的血清 PSA 未见明显统计学差异。但在 CRPC 组中，血清 ALP、TGF-β1 的表达水平均明显高于非 CRPC 组，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2、图 1。

表 2 2 组血清 TGF-β1、ALP、PSA 水平比较 [ $M_d(P_{25}, P_{75})$ ;  $\bar{x} \pm s$ ]

项目	CRPC 组 (n=26)	非 CRPC 组 (n=29)	Z/t 值	P 值
PSA/(ng·mL <sup>-1</sup> )	36.00(24.40, 152.00)	96.00(44.00, 562.60)	-1.742	0.081
TGF-β1/(pg·mL <sup>-1</sup> )	345.29 ± 196.09	216.61 ± 160.46	2.677	0.010
ALP/(U·L <sup>-1</sup> )	137.00(82.50, 287.00)	81.50(69.00, 156.00)	-2.114	0.034

图 1 2 组血清 ALP、TGF- $\beta$ 1 水平比较

### 2.3 患者发生 CRPC 的危险因素 logistic 回归分析

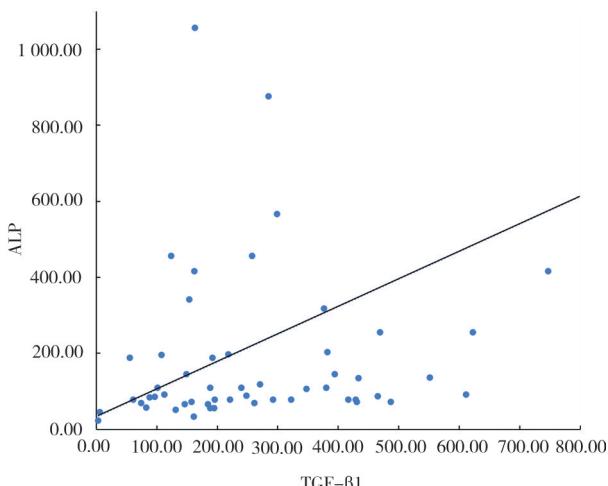
将是否为 CRPC 作为因变量(是赋值 0, 否赋值 1), 将基线资料中差异有统计学意义的血清 ALP、TGF- $\beta$ 1 作为自变量, 经二元 logistic 回归分析, 结果显示 TGF- $\beta$ 1 与患者 CRPC 发病相关( $P<0.05$ ), 提示随着 TGF- $\beta$ 1 的上升, 发生 CRPC 的概率上升。见表 3。

表 3 血清 ALP、TGF- $\beta$ 1 的 logistic 回归分析

因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
常量	1.440	0.587	6.023	0.014	/	/
ALP	-0.001	0.001	0.636	0.425	0.999	0.997~1.001
TGF- $\beta$ 1	-0.004	0.002	4.379	0.036	0.996	0.993~1.000

### 2.4 患者血清 ALP、TGF- $\beta$ 1 水平的相关性

利用 Spearman 相关性分析, 探讨患者血清中 ALP、TGF- $\beta$ 1 相对表达量之间的相关性, 结果提示两者呈正相关( $r_s=0.391, P=0.003$ )。见图 2。

图 2 前列腺癌骨转移患者血清 ALP 及 TGF- $\beta$ 1 的相关性

### 3 讨 论

在 PCa 骨转移中, PSA 具有重要的诊断意义, 临床报道中 PSA>20 ng/mL 时考虑骨转移的发生<sup>[10]</sup>。通常临幊上 PSA 用于 PCa 诊断、治疗监测, 有报道提示 PSA 对患者的预后和生存具相关性<sup>[11]</sup>。但对于大部分患者而言, 在经过一定时间后通常会进展为 CRPC, 面临晚期 PCa 治疗的难点。相关研究显示 PSA 在预测晚期患者进展为 CRPC 方面的作用并不明显<sup>[12]</sup>, 与本研究观点一致。提示应进行更多的研究探索更多的临幊有效监测指标。

许多研究发现 TGF- $\beta$  不仅能够增加肿瘤细胞的侵袭性及转移性<sup>[13]</sup>, 调节成骨、溶骨等细胞的增殖、分化, 还可以促进血管及周围基质的生长从而参与 PCa 骨转移的进展过程。TGF- $\beta$  水平升高可以提示患者不良预后、进展及可能的治疗效应。

在骨的作用方面, TGF- $\beta$  既能促进肿瘤细胞生成溶骨性因子的表达, 又能活化破骨细胞加速骨质溶解<sup>[14]</sup>。此外, TGF- $\beta$  还是负责驱动骨中癌症转移的主要骨质衍生因子。肿瘤微环境是复杂多样性的, 而 TGF- $\beta$  在微环境中调控作用至关重要, 使得众多研究开始探索新的靶向 TGF- $\beta$  抑制剂治疗途径<sup>[15-16]</sup>。动物实验证明 TGF- $\beta$  敲除小鼠骨密度降低, 骨量减少<sup>[17]</sup>, 并且通过调节骨基质影响骨抵抗骨质的能力, 主要是 Smad3 通路对骨基质的机械性能和矿物质浓度的影响调节骨量及结构的改变, 使骨骼能够更好地抵抗骨折<sup>[18]</sup>。在转移性骨肿瘤中, TGF- $\beta$  主要起到骨衍生因子的作用, 有助于骨转移

的恶性循环——破骨细胞吸收过程中释放 TGF- $\beta$  产生溶骨因子,又进一步增加肿瘤细胞附近的骨吸收,并且通过调节骨转移过程中的各个环节<sup>[19-22]</sup>,例如上皮-间充质的转化、肿瘤细胞侵袭、血管生成和免疫抑制,以及正常的骨重塑吸收的耦合过程<sup>[23]</sup>。有关 TGF- $\beta$  作用机制悖论表明<sup>[24]</sup>,对破骨细胞和成骨细胞的调节作用,增加的成骨细胞和骨保护素(osteoprotegerin, OPG)并不能中和消除破骨细胞形成的作用。因此研究者把焦点转移到了抑制 TGF- $\beta$  促进破骨形成和骨吸收的通路上。

在肿瘤晚期,肿瘤中 TGF- $\beta$  分泌过剩,并作为一种致瘤因子,诱导肿瘤增殖、血管生存、免疫抑制、侵袭和转移,承担调控因子的作用调节微环境中的稳态<sup>[25]</sup>,血清 TGF- $\beta$ 1 的升高,与晚期阶段侵袭性增加和不良临床预后相关。有研究发现在肿瘤微环境中存在着肿瘤相关中性粒细胞(tumor-associated neutrophile, TAN)抗肿瘤(N1)和促肿瘤(N2)表型,由于 TGF- $\beta$  的阻断有利于具有抗肿瘤活性的 N1 TAN 的积累,它定义了 TAN 表型并使分化偏向 N2 促肿瘤表型,TGF- $\beta$  调控的 N2 亚型有可能通过抑制中性粒细胞的作用从而导致肿瘤逃避,PCa 转移进展<sup>[26]</sup>。目前靶向 T 细胞活化的标准免疫治疗对个别晚期癌肿患者有益,但是对于 PCa 骨转移患者的作用仍较有限。研究发现中性粒细胞是骨中最丰富的免疫细胞,而 PCa 能够刺激中性粒细胞的募集,是骨中转移性 PCa 进展的介质,PCa 肿瘤细胞的转移是通过逃避中性粒细胞所介导的杀伤作用而发生进展<sup>[27]</sup>,其对 PCa 细胞的 CD8<sup>+</sup> T 细胞毒性靶向 STAT5 从而诱导细胞凋亡。因此,研究 TGF- $\beta$  的抑制效应可能从中性粒细胞的免疫机制起到治疗 PCa 骨转移的作用<sup>[27]</sup>。

在临床中,PCa 的诊断和预后主要基于 Gleason 评分和 PSA 的测量和 PCa 的临床分期等,但是对于骨转移患者缺乏特异性。已有报道,TGF- $\beta$  在肿瘤发生中具有双重功能;在癌症早期阶段作为肿瘤抑制因子,在晚期进展和转移阶段作为肿瘤促进因子<sup>[28]</sup>。TGF- $\beta$  与 PCa 转移过程的不同阶段有关;主要是上皮间质化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、原发性肿瘤重塑、血管生成和转移部位肿瘤的重建。一方面 TGF- $\beta$  通过肿瘤细胞与基质和细胞外基质交换的复杂相互作用,诱导细胞外环境转化为前转移<sup>[8]</sup>。另一方面,PCa 患者的肿瘤和血清中含有大量的 TGF- $\beta$ ,这与更具侵袭性和转移性的疾

病相关<sup>[7]</sup>。并且在骨转移中,TGF- $\beta$  信号的激活增强<sup>[8]</sup>。TGF- $\beta$  促进细胞-细胞变化和整合素-细胞外基质重塑,以及引起肿瘤细胞的细胞骨架结构重排,以促进运动性增加<sup>[29]</sup>。此外,研究表明在晚期 PCa 患者中 TGF- $\beta$  是呈现高表达状态,并随着 Gleason 评分增高其表达率增高,通过治疗缓解后其水平明显下调<sup>[30]</sup>,有可能用来预测治疗的疗效<sup>[21]</sup>。骨转移患者的血清表达会更高水平,推测其可能与 PCa 骨转移进展的发生有一定的关系,可能作为病情进展程度的指标及诊断骨转移的可靠指标<sup>[31]</sup>,可能在骨转移患者治疗和作为骨转移肿瘤进展标志物中起关键作用。

本研究发现,ALP、TGF- $\beta$ 1 在 CRPC 组水平更高,二元 logistic 回归分析显示,血清 TGF- $\beta$ 1 是 CRPC 发生的独立危险因素。Spearman 相关性分析显示,在 PCa 骨转移患者中,ALP 和 TGF- $\beta$ 1 呈正相关。综上,TGF- $\beta$ 1 是肿瘤侵袭转移的重要细胞传导通路,抑制 TGF- $\beta$ 1 的作用及通路效应能够提示肿瘤治疗的效应。结合本研究提示未来可建立更多科学研究探索 TGF- $\beta$  更加详细的治疗机制以期进一步了解 TGF- $\beta$  的抗肿瘤治疗特性。TGF- $\beta$ 1 可能是 PCa 骨转移患者侵袭和发展的独立危险因素,可能为 PCa 骨转移患者早期诊疗及预防提供依据。本研究也存在局限性,本研究为单中心研究,且样本量不多,未能进行更多亚组分层分析,因此结论仍需要进一步的研究加以证实。

## 参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71(3):209-249.
- [2] Prostate cancer treatment—China's perspective[J]. Cancer Letters, Elsevier, 2022, 550:215927.
- [3] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2019, 69(1):7-34.
- [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]. Journal of Global Oncology, 2018, 4:1-12.
- [5] Wang G, Zhao D, Spring DJ, et al. Genetics and biology of prostate cancer[J]. Genes & Development, 2018, 32(17/18):1105-1140.
- [6] Esposito M, Fang C, Cook KC, et al. TGF- $\beta$ -induced DACT1 biomolecular condensates repress Wnt signalling to promote bone metastasis[J]. Nature Cell Biology, 2021, 23(3):257-267.

- [7] Ahel J, Hudorović N, Vičić-Hudorović V, et al. TGF-Beta in the Natural History of Prostate Cancer[J]. *Acta clinica Croatica, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice*, 2019, 58(1):128–138.
- [8] Bellomo C, Caja L, Moustakas A. Transforming growth factor  $\beta$  as regulator of cancer stemness and metastasis[J]. *British Journal of Cancer*, 2016, 115(7):761–769.
- [9] Cabioglu N, Gong Y, Islam R, et al. Expression of growth factor and chemokine receptors: new insights in the biology of inflammatory breast cancer[J]. *Annals of Oncology*, 2007, 18(6):1021–1029.
- [10] Singh OP, Yogi V, Redhu P, et al. Role of serum prostate-specific antigen as predictor for bone metastases in newly diagnosed prostate cancer[J]. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 2019, 15(Suppl):S39–S41.
- [11] 钱友良,陈智彬,黄朝友,等.前列腺特异性抗原动态分析对阿比特龙治疗的去势抵抗性前列腺癌患者预后的预测价值[J].中国临床药理学杂志,2020,36(18):2778–2781.
- Qian YL, Chen ZB, Huang CY, et al. Predictive value of prostate-specific antigen variables on prognosis in castration-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone[J]. *Chin J Clinical Pharmacology*, 2020, 36(18):2778–2781.
- [12] 黄凤鸣,李晓红,梁勇.伴骨转移前列腺癌患者内分泌治疗后出现早期CRPC的危险因素分析[J].中华男科学杂志,2018,24(8):690–694.
- Huang FM, Li XH, Liang Y. Risk factors for early castration-resistant prostate cancer after androgen deprivation therapy for bone-metastatic prostate cancer[J]. *Chin J Andrology*, 2018, 24(8):690–694.
- [13] Dranoff G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy [J]. *Nature Reviews Cancer*, 2004, 4(1):11–22.
- [14] Wang W, Yang X, Dai J, et al. Prostate cancer promotes a vicious cycle of bone metastasis progression through inducing osteocytes to secrete GDF15 that stimulates prostate cancer growth and invasion[J]. *Oncogene*, 2019, 38(23):4540–4559.
- [15] 吕玉宇,邓玮,杨明清,等.前列腺癌组织和细胞中LKB1、TGF- $\beta$ 1的表达及意义[J].重庆医科大学学报,2016,41(7):761–766.
- Lü YY, Deng W, Yang MQ, et al. Significance of LKB1 and TGF- $\beta$ 1 expression in human prostate cancer tissues and cell lines[J]. *Journal of Chongqing Medical University*, 2016, 41(7):761–766.
- [16] 汤锶锶,刘恒炼,白殊同,等.补肾活血方联合宫腔灌注治疗对宫腔粘连相关机制TGF- $\beta$ 1、Smad2和Smad3的影响分析[J].重庆医科大学学报,2020,45(5):660–666.
- Tang SS, Liu HL, Bai ST, et al. Effect of kidney-tonifying and blood-activating decoction combined with intrauterine perfusion on intrauterine adhesion mechanisms of TGF- $\beta$ 1, Smad2 and Smad3[J]. *Journal of Chongqing Medical University*, 2020, 45(5):660–666.
- [17] Geiser AG, Zeng QQ, Sato M, et al. Decreased bone mass and bone elasticity in mice lacking the transforming growth factor-beta1 gene[J]. *Bone*, 1998, 23(2):87–93.
- [18] Balooch G, Balooch M, Nalla RK, et al. TGF-beta regulates the mechanical properties and composition of bone matrix[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005, 102(52):18813–18818.
- [19] Taichman RS, Loberg RD, Mehra R, et al. The evolving biology and treatment of prostate cancer[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2007, 117(9):2351–2361.
- [20] Dai Y, Wu Z, Lang C, et al. Copy number gain of ZEB1 mediates a double-negative feedback loop with miR-33a-5p that regulates EMT and bone metastasis of prostate cancer dependent on TGF- $\beta$  signaling [J]. *Theranostics*, 2019, 9(21):6063–6079.
- [21] Dai Y, Ren D, Yang Q, et al. The TGF- $\beta$  signalling negative regulator PICK1 represses prostate cancer metastasis to bone[J]. *British Journal of Cancer*, 2017, 117(5):685–694.
- [22] Esposito M, Fang C, Cook KC, et al. TGF- $\beta$ -induced DACT1 biomolecular condensates repress Wnt signalling to promote bone metastasis[J]. *Nature Cell Biology*, 2021, 23(3):257–267.
- [23] Juárez P, Guise TA. TGF- $\beta$  in cancer and bone: Implications for treatment of bone metastases[J]. *Bone*, 2011, 48(1):23–29.
- [24] Quinn JM, Itoh K, Udagawa N, et al. Transforming growth factor beta affects osteoclast differentiation via direct and indirect actions[J]. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 2001, 16(10):1787–1794.
- [25] Ma H, Liu T, Xu Y, et al. MiR-519d and miR-328-3p Combinatorially Suppress Breast Cancer Progression[J]. *Onco Targets and Therapy*, 2020, 13:12987–12997.
- [26] Fridlender ZG, Sun J, Kim S, et al. Polarization of Tumor-Associated Neutrophil(TAN) Phenotype by TGF- $\beta$ : “N1” versus “N2” TAN[J]. *Cancer cell*, 2009, 16(3):183–194.
- [27] Costanzo-Garvey DL, Keeley T, Case AJ, et al. Neutrophils are mediators of metastatic prostate cancer progression in bone[J]. *Cancer Immunology, Immunotherapy: CII*, 2020, 69(6):1113–1130.
- [28] Lebrun JJ. The dual role of TGF- $\beta$  in human cancer: from tumor suppression to cancer metastasis[J]. *ISRN Molecular Biology*, 2012, 2012:381428.
- [29] Tsubakihara Y, Moustakas A. Epithelial–mesenchymal transition and metastasis under the control of transforming growth factor  $\beta$ [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(11):3672.
- [30] 张炜浩. TGF- $\beta$ 1、VEGF 在前列腺癌临床分期及冷冻治疗前后表达的临床意义[D]. 天津:天津医科大学,2014.
- Zhang WH. The value of TGF- $\beta$ 1, VEGF expression for clinical stage and cryoablation in prostate cancer[D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2014.
- [31] 孙斌,刘举珍,蔡铁铁,等.血清TGF- $\beta$ 1、VEGF及IL-6水平与前列腺癌骨转移相关性分析[J].临床和实验医学杂志,2018,17(19):2086–2089.
- Sun B, Liu JZ, Cai TT, et al. Correlation of serum TGF- $\beta$ 1, VEGF and IL-6 with bone metastasis of prostate cancer[J]. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2018, 17(19):2086–2089.

(责任编辑:冉明会,曾玲)