

• 基础研究 •

APOE对前列腺癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响

王 勇^{1,2}, 丁 磊¹, 董汇昱¹, 梁 超¹, 李 杰^{1*}

¹南京医科大学第一附属医院泌尿外科, 江苏 南京 210029; ²南京医科大学附属无锡人民医院泌尿外科, 江苏 无锡 214023

[摘要] 目的: 探讨敲降载脂蛋白E(apolipoprotein E, APOE)对前列腺癌细胞增殖、迁移、侵袭等恶性特性的影响, 并通过裸鼠在体实验进行验证。方法: 通过转染小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)下调3种人前列腺癌细胞系LNCap、DU145和PC-3中APOE的表达, 通过CCK-8实验检测细胞活力和对抗癌药物的敏感性, 克隆形成实验检测细胞增殖能力, Transwell小室检测细胞迁移和侵袭能力, EdU实验检测前列腺癌细胞增殖情况, 通过裸鼠成瘤实验验证敲降APOE及使用雄激素受体抑制剂在体内对前列腺癌肿瘤生长的影响。结果: siRNA介导的APOE下调显著降低了LNCap、DU145和PC-3细胞的活性及增殖、迁移和侵袭能力, 并增加了LNCap细胞对抗癌药物的敏感度, 降低了相对偏振细胞的百分比。体内实验结果同样表明, 敲除APOE显著减缓了肿瘤的生长速度, 加入雄激素受体抑制剂显示出更加明显的抑癌效果。结论: APOE可调控前列腺癌细胞增殖和转移等一系列恶性行为, 调控APOE的表达可能对抑制前列腺癌的恶性进展具有重要作用。

[关键词] 前列腺癌; 载脂蛋白E; 增殖; 迁移; 侵袭

[中图分类号] R737.25

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2025)10-1435-09

doi: 10.7655/NYDXBNSN250225

The effects of APOE on the proliferation, migration, and invasion of prostate cancer cells

WANG Yong^{1,2}, DING Lei¹, DONG Huiyu¹, LIANG Chao¹, LI Jie^{1*}

¹Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029; ²Department of Urology, the Affiliated Wuxi People's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi 214023, China

[Abstract] **Objective:** This study explored the effects of knocking down apolipoprotein E (APOE) on the proliferation, migration, invasion, and other malignant characteristics of prostate cancer cells through *in vitro* experiments, and validated them through nude mouse *in vivo* experiments. **Methods:** The expression levels of APOE in three human prostate cancer cell lines LNCap, DU145, and PC-3 were downregulated by transfecting small interfering RNA (siRNA). Cell viability and sensitivity to anticancer drugs were detected through CCK-8 experiments, cell proliferation ability was detected through clone formation assay, cell migration and invasion were detected using transwell assay, the EdU assay was used to detect the proliferation of prostate cancer cells, and the effects of knocking down APOE and using androgen receptor inhibitor on prostate cancer tumor growth were investigated *in vivo* by nude mouse tumorigenesis experiments. **Results:** siRNA-induced downregulation of APOE expression significantly reduced the viability, proliferation, migration, and invasion ability of LNCap, DU145, and PC-3 cells, increased cell sensitivity to anticancer drugs, and reduced the percentage of cells with relative polarization fluorescence. The results of *in vivo* experiments also showed that knocking down APOE significantly slowed down the growth rate of tumors, and the addition of androgen receptor inhibitor showed a more significant anti-cancer effect. **Conclusion:** APOE could regulate a series of malignant behaviors such as proliferation and metastasis of prostate cancer cells, and the expression regulation of APOE may play a crucial role in inhibiting the malignancy and progression of prostate cancer.

[Key words] prostate cancer; apolipoprotein E; proliferation; migration; invasion

[J Nanjing Med Univ, 2025, 45(10): 1435-1442, 1512]

[基金项目] 江苏省科教能力提升工程(ZDXK202219)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: drc_lijie@126.com(ORCID: 0000-0003-0260-1611)

前列腺癌主要影响45~60岁的中年男性,是西方国家导致癌症相关死亡的最主要原因^[1],在亚太地区,前列腺癌的发病率和死亡率也正在迅速增加^[2]。前列腺癌是一种异质性疾病,其发病与遗传、种族、地区、外部环境因素、饮食习惯等均有关^[3]。大多数前列腺癌患者早期没有任何临床症状,其诊断方式主要为样本活检分析、前列腺特异性抗原检测、直肠指检、磁共振成像等^[4]。近年来,越来越多的前列腺癌生物标志物被发现,对患者的早期诊断和特异性治疗提供了帮助。将癌症靶向治疗与生物标志物相结合已成为一种有效的抗癌策略,其应用数量也迅速增加^[5]。

载脂蛋白E(apolipoprotein E, APOE)是一种糖基化分泌蛋白,主要负责脂蛋白的转化与代谢,参与调节许多生物学功能,如脂质稳态调节、胆固醇运输、免疫调控和神经元修复再生等^[6]。APOE与许多神经疾病的发生有关,如阿尔茨海默病、黄斑变性、视网膜变性等^[7]。近年来APOE作为一种与癌症发生与转移密切相关的分子蛋白获得关注,很多研究也聚焦于探索APOE在癌症中的作用^[8]。有研究表明,APOE参与了结直肠癌的转移^[9];在胃癌组织中,APOE的表达水平显著增高并与患者较差的预后密切相关^[10];也有研究发现,抑制APOE的mRNA表达可减缓甲状腺癌的生长^[11]。目前APOE在前列腺癌进展中所扮演的角色尚不清楚。本研究将使用前列腺癌细胞系和小鼠,探讨APOE的致癌作用,为前列腺癌的发病机制、生物标志物和靶向治疗提供新的策略。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验细胞系

人前列腺癌细胞系LNCap、DU145和PC-3均购自武汉普诺赛生命科技有限公司。

1.1.2 实验动物

4~6周龄SPF级BALB/c雄性裸鼠(nu/nu)18只,体重(19.0±3.6)g,购自上海南方模式生物科技有限公司。裸鼠全部定时饲养于南京医科大学第一附属医院SPF级动物实验室中。饲养条件为:温度(22±3)℃,相对湿度40%~70%,12h/12h昼夜光暗交替,自由进食饮水。所有实验步骤均严格按照动物实验指南进行操作。本研究已获得实验动物伦理委员会审批通过,遵循3R原则[许可证号:SYXK(苏)2023-0029]。

1.1.3 主要试剂

RPMI-1640培养基、MEM培养基、Ham's F-12培养基、Opti-MEM培养基、胎牛血清、青链霉素(武汉普诺赛生命科技有限公司);小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)、qRT-PCR引物(苏州吉玛基因股份有限公司);Lipofectamine 3000(上海赛默飞世尔科技中国有限公司);RNA Easy Fast试剂盒、FastKing RT试剂盒、Talent SYBR Green qPCR试剂盒(北京天根生化科技有限公司);细胞裂解液、总蛋白提取试剂盒、BCA蛋白检测试剂盒、Pro-light HRP试剂盒、Triton X-100、牛血清白蛋白、4',6-二脒基-2-苯基吲哚(DAPI)、CCK-8试剂盒、吉姆萨染色液、EdU实验试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司);APOE抗体、 β -actin抗体、HRP标记二抗(Abcam公司,美国);Transwell小室(Sigma-Aldrich公司,美国);第2代非甾体雄激素受体抑制剂阿帕鲁胺(徐州迈凯生物科技有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养

3种人前列腺癌细胞系LNCap、DU145和PC-3在南京医科大学第一附属医院实验室中培养和传代,其中LNCap细胞培养于含有10%胎牛血清和1%青链霉素的RPMI-1640培养基中,DU145细胞培养于含有10%胎牛血清、1%青链霉素和非必需氨基酸的MEM培养基中,PC-3细胞培养于含有10%胎牛血清和1%青链霉素的Ham's F-12培养基中,培养箱温度均为37℃,湿度97%,含有5%CO₂。在显微镜下观察细胞融合度达80%时进行传代培养。

1.2.2 细胞转染

在转染前24h,将3种人前列腺癌细胞系LNCap、DU145和PC-3置于6孔板中培养,当细胞生长至80%的融合度时进行转染。为了敲除APOE,使用siRNA(si-APOE#1、si-APOE#2、si-APOE#3)及其阴性对照(si-NC)转染细胞,序列如下,si-NC:5'-UUCUCCGAAC-GUGUCACGUTT-3'; si-APOE#1:5'-GACAUGUAC-CAAUGACGAUTT-3'; si-APOE#2:5'-GAGUUGAAGGCCUACAAAUTT-3'; si-APOE#3:5'-GUCACAUC-CCUGGCAGGAUTT-3'。细胞转染使用Lipofectamine 3000进行,将75 pmol的不同siRNA稀释在7.5 μ L试剂和2 mL生长培养基中,然后加入250 μ L Opti-MEM培养基并混合均匀。每孔加入约50 μ L的混合物并在37℃下培养48h后收细胞进行检测。

1.2.3 核酸提取与qRT-PCR

使用RNA Easy Fast试剂盒从3种前列腺癌细

胞系中提取和纯化总RNA并验证其浓度和纯度,使用FastKing RT试剂盒逆转录为cDNA。以cDNA为模版使用Talent SYBR Green qPCR试剂盒在QuantStudio 7 Flex仪器上进行qRT-PCR,条件为95℃ 2 min 预变性;95℃ 20 s,60℃ 30 s,72℃ 30 s,40个循环;72℃ 5 min。PCR引物序列如下,APOE (F:5'-GTTGCTGCTCACATTCTGG-3',R:5'-GCAG-GTAATCCCAAAGCGAC-3'),GAPDH (F:5'-CTGGGCTACTGAGCACC-3',R:5'-AAGTGGTCGTTGAGGGCAATG-3');实验重复3次,APOE的mRNA水平用GAPDH作为对照,并使用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 进行标准化。

1.2.4 Western blot 检测蛋白的表达情况

使用细胞裂解液裂解细胞,总蛋白提取试剂盒获得细胞中的总蛋白,并使用BCA蛋白检测试剂盒测定蛋白浓度。样品经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳后,转移到聚偏氟乙烯膜上。加入脱脂牛奶阻断2 h,然后加入特异性兔抗人APOE抗体(1:1 000)在4℃条件下孵育12 h。TBS冲洗后,加入HRP标记的山羊抗兔抗体并孵育1 h,TBS-Tween 20冲洗后,使用Pro-light HRP试剂盒对条带进行染色和显色。

1.2.5 CCK-8 实验检测细胞活性

将转染后的3种人前列腺癌细胞按 2×10^3 个/孔的密度接种到96孔板中,每组设置3个复孔,细胞贴壁后开始,培养不同时间(0、24、48和72 h),每孔加入10 μ L CCK-8溶液,测量450 nm波长下的吸光度。为检测LNCap细胞对药物的敏感度,在细胞贴壁后加入不同浓度的阿帕鲁胺培养96 h。相应地将10 μ L CCK-8溶液加入孔中,在450 nm波长下测量吸光度以得到细胞活性。

1.2.6 克隆形成实验检测细胞增殖能力

取转染后的3种人前列腺癌细胞接种于6孔板中,密度为200个/孔,每组设置3个复孔,培养72 h后,用4%多聚甲醛固定细胞30 min;加入吉姆萨染色液染色30 min并用PBS冲洗,拍照并计数。

1.2.7 Transwell小室实验检测细胞迁移和侵袭能力

收集转染后处于对数生长期的各组前列腺癌细胞,使用0.25%的胰蛋白酶消化,使用RPMI-1640培养基吹打重悬成为细胞悬液;将8 μ m孔径的Transwell细胞小室放入24孔培养板中,按 1×10^4 个/mL细胞密度取200 μ L细胞悬液加入Transwell小室上层;额外使用涂有80 μ L Matrigel的Transwell小室来测定细胞的侵袭能力。24 h后,小室内细胞基本贴壁,

将1 mL含10%胎牛血清的培养基倒入每个培养室的下部,再培养48 h。用棉签拭去残留在膜上表面的细胞,将膜下表面的细胞用甲醇固定0.5 h,再用0.1%结晶紫染色0.5 h,清水清洗小室后,使用倒置显微镜拍摄通过Transwell小室膜的细胞,每孔随机拍摄至少3个视野,最后统计穿过膜的细胞数量。

1.2.8 EdU 实验检测细胞增殖能力

前列腺癌细胞(LNCap、DU-145、PC-3细胞)培养至状态良好。转染质粒48 h后收取各组细胞。配制2 \times EdU工作液(20 μ mol/L),37℃预热后等体积加入6孔板中,继续孵育细胞2 h,去除培养液并加入1 mL固定液,室温固定15 min。去除固定液,每孔用1 mL洗涤液洗涤细胞3次,每次3~5 min。去除洗涤液,每孔加1 mL通透液室温孵育10~15 min。去除通透液,每孔用1 mL洗涤液洗涤细胞1~2次,每次3~5 min。每孔加入0.5 mL Click反应液,轻轻摇晃培养板以确保反应混合物可以均匀覆盖样品。室温避光孵育30 min。吸除Click反应液,用洗涤液洗涤3次,每次3~5 min。在荧光显微镜下观察细胞增殖情况。

1.2.9 动物造模

裸鼠分为3组:si-NC、si-APOE、si-APOE+ARi,每组6只。将浓度为 1×10^7 个/mL的经si-NC或si-APOE转染的LNCap细胞悬液0.1 mL,以皮下注射法注入裸鼠的右侧前肢外侧皮下。第14天对si-APOE+ARi组额外给予0.1 mL的200 μ mol/kg剂量的雄激素受体抑制剂注射,其余两组注射同等体积的生理盐水,第3天起测量瘤体体积并记录详细数据,瘤体体积=(长径 \times 短径 2)/2,并绘制时间与肿瘤体积的变化曲线。裸鼠持续饲养3周后,瘤体直径达0.5~1.0 cm,表明模型构建成功。接种LNCap细胞期间每天对裸鼠保持密切观察并连续记录移植瘤体的体积大小以及接种部位有无病理改变,同时确认裸鼠未出现明显食欲、活动、反应减少等生理变化。第30天,将裸鼠立刻进行安乐死,并取成瘤组织进行称重测量。

1.3 统计学方法

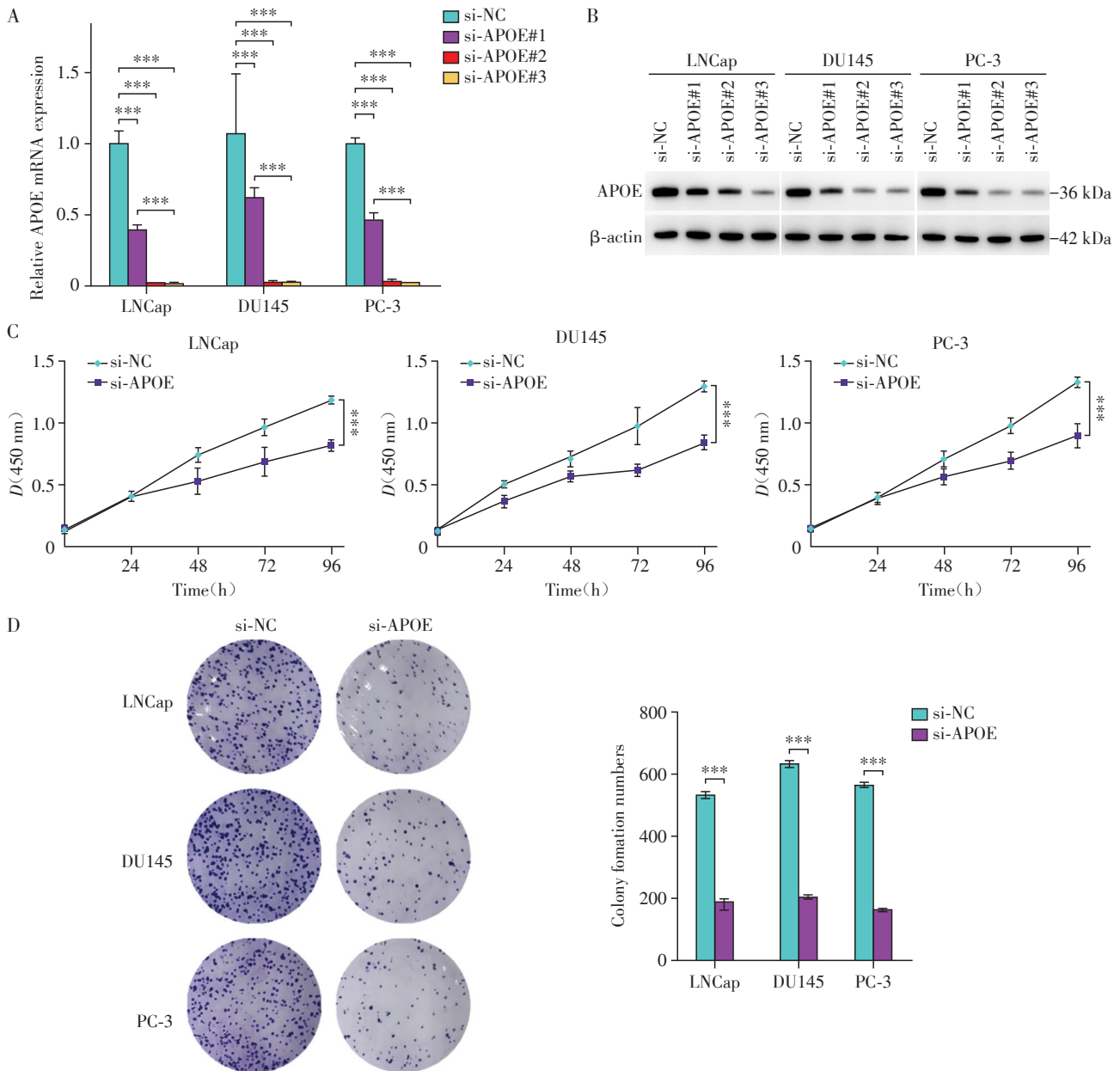
使用SPSS26.0进行数据处理和统计学分析,使用GraphPad Prism 8.0进行绘图。服从正态分布的实验数据使用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。两组间比较采用独立样本 t 检验;多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用SNK法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 敲低 APOE 降低前列腺癌细胞的活性和增殖能力

在使用阴性对照 si-NC 和 3 种 siRNA 转染的 LNCap、DU145 和 PC-3 前列腺癌细胞系中,通过 qRT-PCR 和 Western blot 检测转染效率(图 1A、B),结果显示,与 si-NC 组相比,si-APOE#1、si-APOE#2、si-APOE#3 均可显著降低 3 种前列腺癌细胞系

LNCap、DU145 和 PC-3 的 APOE mRNA 和蛋白质表达水平(P 均 <0.001)。比较 si-APOE#1、si-APOE#2、si-APOE#3 之间的 qRT-PCR 结果,si-APOE#3 组的 APOE mRNA 表达水平最低,表明 si-APOE#3 组的敲降效率显著高于其他两组,故选择 si-APOE#3 进行后续实验。通过 CCK-8 法和克隆形成实验检测敲降 APOE 对前列腺癌细胞活性和增殖能力的影响,发现转染 si-APOE 后的 3 种前列腺癌细胞 LNCap、DU145 和 PC-3 活性均显著降低(图 1C, P 均 <0.001);



A: The relative expression level of APOE mRNA was determined by qRT-PCR. B: The relative expression level of APOE was determined by western blot assay. C: CCK-8 assay was performed to evaluate the viability of prostate cancer cells. D: The proliferative ability of prostate cancer cells was detected by colony formation assay. All the cell experiments were performed in triplicate for each group and repeated three times. *** $P < 0.001$ ($n=3$).

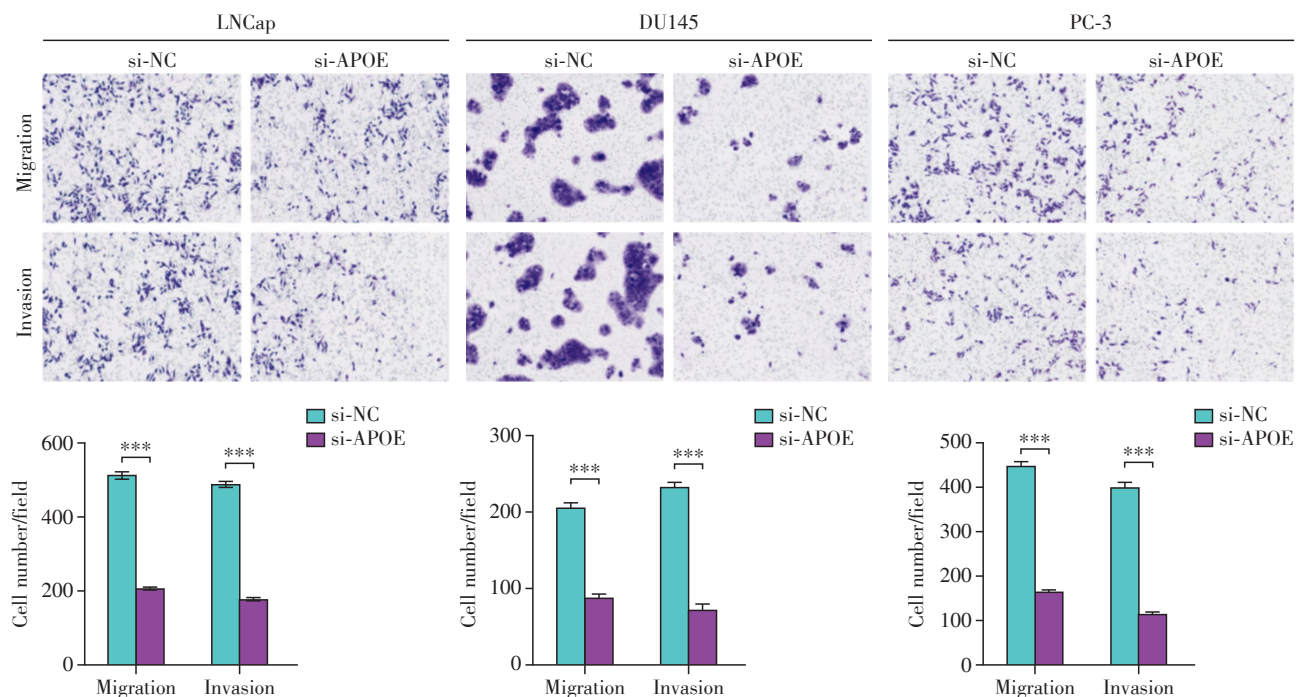
图1 敲低 APOE 降低前列腺癌细胞的活性和增殖能力

Figure 1 Knockdown of APOE reduced the viability and proliferation abilities of prostate cancer cells

与阴性对照组相比, 3种前列腺癌细胞的克隆形成数量均显著下降(图1D, P 均 < 0.001)。以上结果表明, 在前列腺癌细胞中敲低APOE的表达水平可降低细胞的活性和增殖能力。

2.2 敲低APOE降低前列腺癌细胞的迁移和侵袭能力 通过Transwell小室实验, 探索干扰APOE的表

达对前列腺癌细胞迁移和侵袭能力的影响。结果表明, 在3种前列腺癌细胞LNCap、DU145和PC-3中, 与si-NC组相比, 使用si-APOE干扰后, 3种细胞的迁移和侵袭能力均显著降低(P 均 < 0.001 , 图2), 说明敲除APOE可有效降低前列腺癌细胞的迁移与侵袭能力。



The migration and invasion abilities of prostate cancer cells were detected by Transwell assay ($\times 100$). *** $P < 0.001$ ($n=3$).

图2 敲低APOE降低前列腺癌细胞的迁移和侵袭能力

Figure 2 Knockdown of APOE reduced the migration and invasion abilities of prostate cancer cells

2.3 敲低APOE降低前列腺癌细胞的增殖能力

通过EdU实验探究敲降APOE表达对EdU阳性前列腺癌细胞数量的影响, 发现在3种前列腺癌细胞LNCap、DU145和PC-3中, 与si-NC组相比, APOE的表达被干扰后, 3种细胞中的EdU阳性细胞所占百分比均显著降低(P 均 < 0.001 , 图3), 表明干扰APOE的表达可减少前列腺癌细胞中EdU阳性细胞的数量。

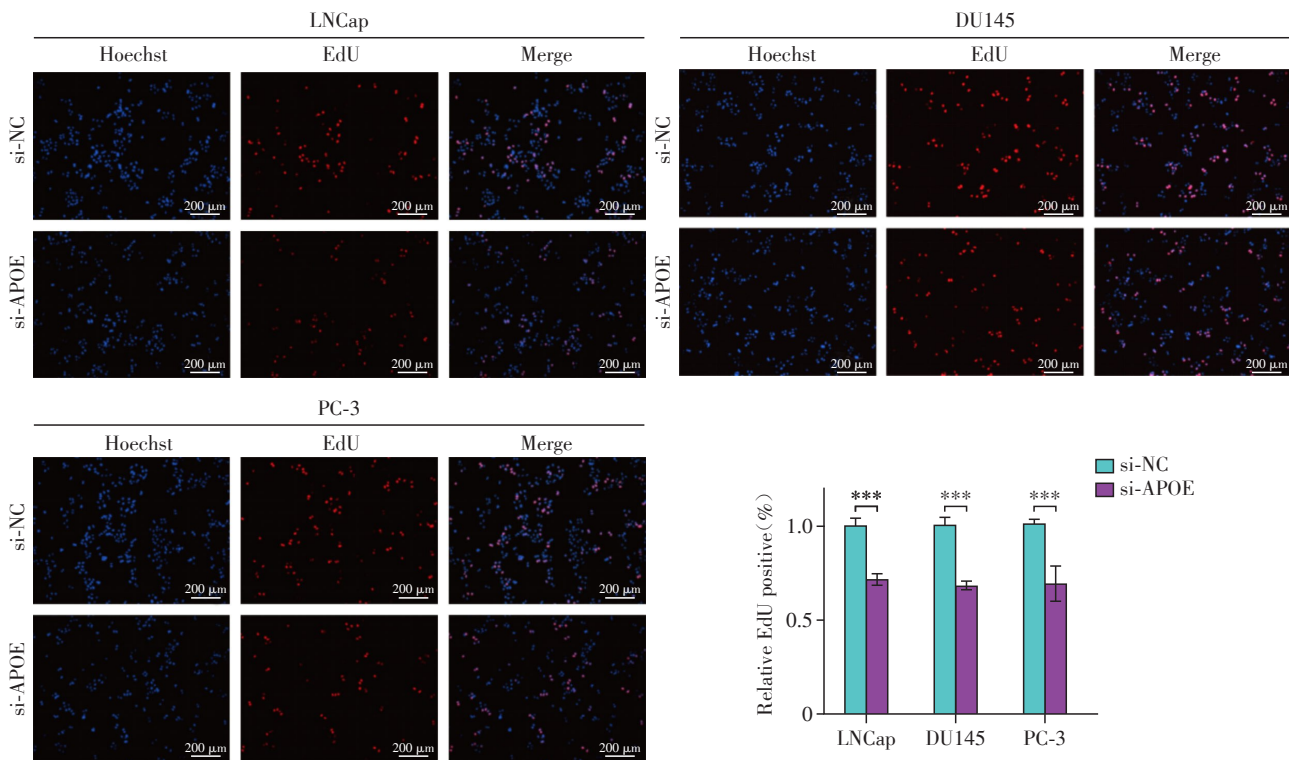
2.4 敲降APOE增加前列腺癌细胞的药物敏感性

阿帕鲁胺是一种选择性的竞争性雄激素受体抑制剂, 用于临床治疗成年患者的非转移性去势抵抗性前列腺癌。因PC-3和DU145细胞系为AR阴性细胞系, 对阿帕鲁胺完全抵抗, 所以仅用LNCap细胞系做药物敏感性检测。通过CCK-8法, 研究敲除APOE后的LNCap细胞对不同浓度阿帕鲁胺(10、15、25、40、50、90 $\mu\text{mol/L}$)的敏感性。结果表明, si-APOE组的LNCap细胞相比si-NC组的细胞,

在多种浓度的阿帕鲁胺药物溶液中活性均显著降低($P < 0.001$, 图4)。说明敲降APOE可有效增加LNCap细胞对前列腺癌药物的敏感性。

2.5 敲降APOE与注射ARi在裸鼠体内发挥抑癌作用

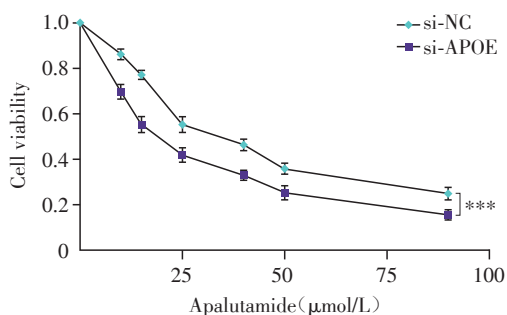
比较si-NC组、si-APOE组、si-APOE+ARi组裸鼠第30天瘤体的重量, 发现si-APOE组的瘤体重量显著低于si-NC组, 而si-APOE+ARi组的瘤体重量显著低于si-APOE组, 3组中si-APOE+ARi组的瘤体重量最低(P 均 < 0.05)。测量并汇总30 d内3组裸鼠的瘤体体积数据并绘制曲线, 结果表明, 在第30天, si-APOE组的瘤体体积显著小于si-NC组, 而其又显著大于si-APOE+ARi组, 3组中, si-APOE+ARi组的30 d瘤体最小(P 均 < 0.001 , 图5)。以上体内实验的结果表明, 敲低APOE的表达同时联合注射雄激素受体抑制剂可在裸鼠体内发挥显著抑制前列腺癌的作用。



EdU-positive cells were detected by immunofluorescence staining(A) and quantitative analysis(B). *** $P < 0.001$ ($n=3$).

图3 敲低APOE降低EdU阳性的前列腺癌细胞百分比

Figure 3 Knockdown of APOE decreased the percentage of EdU positive cells



The survival rate of prostate cancer cell LNCap was detected by the CCK-8 assay. *** $P < 0.001$ ($n=3$).

图4 敲降APOE增加前列腺癌细胞对抗癌药物的敏感性

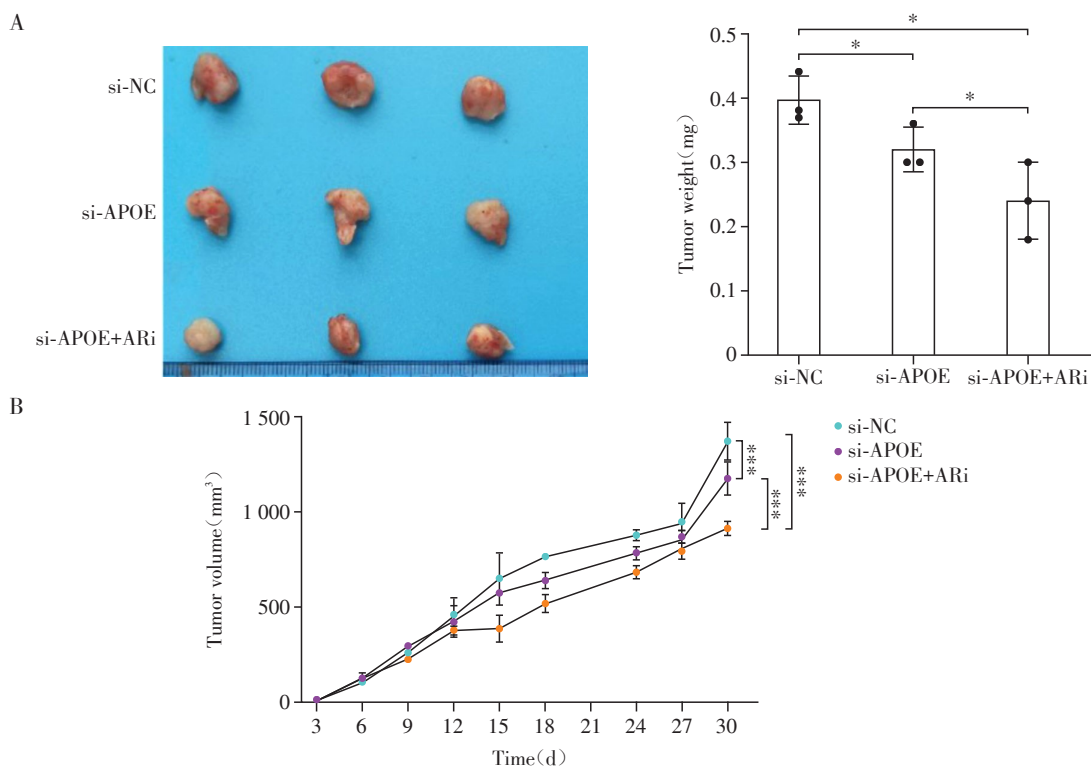
Figure 4 Knockdown of APOE increased the sensitivity of prostate cancer cells to the anti-cancer drug

3 讨论

本研究主要发现,在3种人前列腺癌细胞系 LNCap、DU145 和 PC-3 中敲低 APOE 的表达可有效降低细胞活性,降低细胞的增殖、迁移和侵袭能力并增加 LNCap 细胞对抗癌药物的敏感度。通过小鼠体内实验发现,敲低 APOE 的表达同时联合注射雄激素受体抑制剂可在体内发挥抑制前列腺癌生长的作用。

前列腺癌是导致全球死亡的主要原因之一。据估计,2021年,在24.8万确诊病例中,前列腺癌将导致3.1万人死亡。男性患前列腺癌的风险为11.6%。值得注意的是,前列腺癌患者的5年生存率因临床分期而异,早期发现的患者5年生存率超过99%,但晚期患者大多无法治愈^[12]。转移性疾病的快速预防和适当治疗方法的选择也可能受益于临床相关预后和预测生物标志物的结合策略。对高危癌症患者更具针对性的治疗和更精确的风险评估具有巨大潜力^[13]。因此,开发及时诊断这种恶性肿瘤的最新策略及发现其生物标志物并以此进行靶向药物研发对前列腺癌的临床治疗具有深刻意义。

用于诊断、预后和预测的生物标志物为前列腺癌患者的早期确诊和更精细、更个性化的针对性治疗提供了机会^[14]。APOE 被发现在多种癌症的临床样本中的表达水平增高并发挥一定的促癌作用,例如胰腺癌^[15]、子宫内膜癌^[16]、卵巢癌^[17]和肢端型黑色素瘤^[18]。APOE 的相对分子质量为35 kDa,属于载脂蛋白家族,由299个氨基酸残基组成,是一种富含精氨酸的糖基化分泌蛋白,主要存在于肝脏和大脑中的星形胶质细胞以及神经元,在生理学上,通过结合膜受体介导在脂质代谢中起着核心作用,



The tumor bodies were weighed(A), and the tumor volume curves within 30 days were plotted(B). * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$ ($n=3$).

图5 敲降APOE与注射ARi在裸鼠体内发挥抑癌作用

Figure 5 Knockdown of APOE and application of ARi exerted anti-cancer effects *in vivo*

是低密度脂蛋白受体和低密度脂蛋白受体相关蛋白的主要配体,也是血浆脂蛋白运输脂质的主要成分^[19],它通过脑脊液和血浆运输脂质,并参与炎症反应、抗氧化、细胞增殖、免疫调节和神经组织的再生等过程^[20],并作为阿尔茨海默病、帕金森综合征、其他神经系统疾病和精神疾病的重要病理相关分子蛋白而被广泛研究和了解^[21]。近年的研究阐明了APOE表达水平在胃癌早期诊断和预后中的潜在价值^[10]。APOE在癌症中也会通过免疫抑制发挥促癌作用^[22]。另有一篇研究全面分析了APOE在恶性肿瘤中的表达水平和预后的关系^[23],说明其异常表达水平可能在癌症的发生和发展中起着重要作用,可能成为治疗前列腺癌的潜在靶点。

本研究在3种人前列腺癌细胞系LNCap、DU145和PC-3中使用siRNA敲低了APOE的表达水平并验证了转染效率。结果发现,与阴性对照组相比,下调APOE的表达水平可降低前列腺癌细胞活力和增殖、迁移、侵袭能力。此结果与结直肠癌中的研究发现类似,该研究发现,APOE可增加HCT116和HCT8两种结直肠癌细胞系的增殖、迁移和侵袭能力^[9]。在肝癌中,APOE通过激活PI3K/AKT信号通路激活癌细胞的上皮间充质转化以加

速其恶化行为^[24]。而在体内实验中,本研究发现,敲降APOE及注射雄激素受体抑制剂可有效抑制裸鼠体内前列腺癌的增长速度。其他研究发现,在敲除APOE的小鼠中,肝癌的生长速度和肺转移率显著低于对照组^[25]。而在结肠癌、胃癌和肝癌的小鼠模型中,敲除APOE可有效减轻肿瘤巨噬细胞浸润和免疫抑制,减缓癌细胞增殖和转移^[26]。以上证据表明,APOE在癌症中具有作为有效生物标志物和靶点的潜力。

综上所述,在前列腺癌细胞中敲降APOE的表达水平可在体内和体外显著降低前列腺癌细胞的恶化行为,如增殖和转移等,目前相关研究较少。此研究通过不同前列腺癌细胞系的体外和裸鼠成瘤体内实验证实了APOE可作为前列腺癌的潜在生物标志物,且雄激素受体抑制剂联合敲降该标志物抑癌效果更好,为日后前列腺癌的靶点用药研究提供了理论基础和设计思路。下一步将继续探寻APOE在前列腺癌中的具体促癌作用机制,致力于为高危前列腺癌患者提供更有针对性的治疗,避免过度治疗以及改进风险评估。

利益冲突声明:

所有作者声明无利益冲突。

Conflict of Interests:

All authors declare no conflict of interests.

作者贡献声明:

王勇、丁磊、董汇昱负责实验实施、收集数据、统计分析、论文撰写与修改。梁超、李杰负责课题设计、数据审核、论文修改与审阅。

Author's Contributions:

WANG Yong, DING Lei, and DONG Huiyu were responsible for experimental implementation, data collection, statistical analysis, paper writing and revision. LIANG Chao and LI Jie were responsible for the subject design, data review, manuscript revision and review.

[参考文献]

- [1] SEKHOACHA M, RIET K, MOTLOUNG P, et al. Prostate cancer review: genetics, diagnosis, treatment options, and alternative approaches [J]. *Molecules*, 2022, 27(17): 5730
- [2] CHEN H T, PANG B R, ZHOU C, et al. Prostate cancer-derived small extracellular vesicle proteins: the hope in diagnosis, prognosis, and therapeutics[J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 480
- [3] LIU J Z, DONG L, ZHU Y J, et al. Prostate cancer treatment - China's perspective [J]. *Cancer Lett*, 2022, 550: 215927
- [4] PARKER C, CASTRO E, FIZAZI K, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(9): 1119–1134
- [5] KUMAR AM S, RAJAN P, ALKHAMEES M, et al. Prostate cancer theragnostics biomarkers: an update [J]. *Investig Clin Urol*, 2024, 65(6): 527–539
- [6] LEE S, DEVANNEY N A, GOLDEN L R, et al. APOE modulates microglial immunometabolism in response to age, amyloid pathology, and inflammatory challenge [J]. *Cell Rep*, 2023, 42(3): 112196
- [7] RAULIN A C, DOSS S V, TROTTIER Z A, et al. ApoE in Alzheimer's disease: pathophysiology and therapeutic strategies[J]. *Mol Neurodegener*, 2022, 17(1): 72
- [8] LIU Z, GAO Y, HAO F X, et al. Secretomes are a potential source of molecular targets for cancer therapies and indicate that APOE is a candidate biomarker for lung adenocarcinoma metastasis [J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(11): 7507–7523
- [9] HE L Y, SHI M C, REN S W, et al. Jun-APOE-LRP1 axis promotes tumor metastasis in colorectal cancer[J]. *Biomol Biomed*, 2023, 23(6): 1026–1037
- [10] PENG X L, CAI Z, CHEN D S, et al. Prognostic significance and immune characteristics of APOE in gastric cancer [J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(23): 13840–13853
- [11] HUANG J P, SUN W, WANG Z H, et al. FTO suppresses glycolysis and growth of papillary thyroid cancer *via* decreasing stability of APOE mRNA in an N6-methyladenosine-dependent manner [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 42
- [12] ASHRAFIZADEH M, PASKEH M D A, MIRZAEI S, et al. Targeting autophagy in prostate cancer: preclinical and clinical evidence for therapeutic response [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 105
- [13] GILLESSEN S, BOSSI A, DAVIS I D, et al. Management of patients with advanced prostate cancer. part I: intermediate-/high-risk and locally advanced disease, biochemical relapse, and side effects of hormonal treatment: report of the advanced prostate cancer consensus conference 2022 [J]. *Eur Urol*, 2023, 83(3): 267–293
- [14] DELUCE J E, CARDENAS L, LALANI A K, et al. Emerging biomarker-guided therapies in prostate cancer [J]. *Curr Oncol*, 2022, 29(7): 5054–5076
- [15] KEMP S B, CARPENTER E S, STEELE N G, et al. Apolipoprotein E promotes immune suppression in pancreatic cancer through NF- κ B-mediated production of CXCL1 [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(16): 4305–4318
- [16] WU C Y, LI T, CHENG W J. The correlation between APOE expression and the clinical characteristics and prognosis of patients with endometrial cancer [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(37): e30536
- [17] FERRI-BORGOGNO S, ZHU Y, SHENG J T, et al. Spatial transcriptomics depict ligand-receptor cross-talk heterogeneity at the tumor-stroma interface in long-term ovarian cancer survivors [J]. *Cancer Res*, 2023, 83(9): 1503–1516
- [18] LIU H K, GAO J W, FENG M, et al. Integrative molecular and spatial analysis reveals evolutionary dynamics and tumor-immune interplay of in situ and invasive acral melanoma [J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(6): 1067–1085.e11
- [19] ZHU L, BAO Y L, LIU Z J, et al. Gualou-Xiebai herb pair ameliorate atherosclerosis in HFD-induced ApoE^{-/-} mice and inhibit the ox-LDL-induced injury of HUVECs by regulating the Nrf2-mediated ferroptosis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 326: 117892
- [20] SAVIGNAC C, VILLENEUVE S, BADHWAR A, et al. APOE alleles are associated with sex-specific structural differences in brain regions affected in Alzheimer's disease and related dementia [J]. *PLoS Biol*, 2022, 20(12):

(下转第1512页)

- tion and systemic TGF β blockade in metastatic breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(11):2493-2504
- [50] SHI L, SHENG J, WANG M, et al. Combination therapy of TGF- β blockade and commensal-derived probiotics provides enhanced antitumor immune response and tumor suppression[J]. *Theranostics*, 2019, 9(14):4115-4129
- [51] HOLMGAARD R B, SCHAER D A, LI Y, et al. Targeting the TGF β pathway with galunisertib, a TGF β RI small molecule inhibitor, promotes anti-tumor immunity leading to durable, complete responses, as monotherapy and in combination with checkpoint blockade[J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1):47
- [52] KNUDSON K M, HICKS K C, LUO X, et al. M7824, a novel bifunctional anti-PD-L1/TGF β Trap fusion protein, promotes anti-tumor efficacy as monotherapy and in combination with vaccine[J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(5): e1426519
- [53] EBBING E A, STEINS A, FESSLER E, et al. Esophageal adenocarcinoma cells and xenograft tumors exposed to Erb-b2 receptor tyrosine kinase 2 and 3 inhibitors activate transforming growth factor beta signaling, which induces epithelial to mesenchymal transition[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(1):63-76.e14
- [54] BAO G, WANG Z, LIU L, et al. Targeting CXCR4/CXCL12 axis via [¹⁷⁷Lu] Lu - DOTAGA. (SA.FAPi) 2 with CXCR4 antagonist in triple - negative breast cancer [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 51(9):2744-2757
- [55] ZHANG G, HE Y, LIU Y, et al. Reduced hyaluronan cross-linking induces breast cancer malignancy in a CAF-dependent manner[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(6):586
- [56] BRUNDEL D H, FEENEY O M, NOWELL C J, et al. Depolymerization of hyaluronan using PEGylated human recombinant hyaluronidase promotes nanoparticle tumor penetration[J]. *Nanomedicine(Lond)*, 2021, 16(4):275-292
- [57] WAWRZYNIAK D, GRABOWSKA M, GŁODOWICZ P, et al. Down-regulation of tenascin-C inhibits breast cancer cells development by cell growth, migration, and adhesion impairment[J]. *PLoS One*, 2020, 15(8):e0237889
- [58] DELIGNE C, MURDAMOO THOO D, GAMMAGE A N, et al. Matrix-targeting immunotherapy controls tumor growth and spread by switching macrophage phenotype [J]. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(3):368-382

[收稿日期] 2025-05-29

(本文编辑:唐震)

(上接第1442页)

- e3001863
- [21] SHI Y, ANDHEY P S, ISING C, et al. Overexpressing low-density lipoprotein receptor reduces tau-associated neurodegeneration in relation to apoE-linked mechanisms[J]. *Neuron*, 2021, 109(15):2413-2426.e7
- [22] TAVAZOIE M F, POLLACK I, TANQUECO R, et al. LXR/ApoE activation restricts innate immune suppression in cancer[J]. *Cell*, 2018, 172(4):825-840.e18
- [23] YU S K, QIAN L M, MA J. Comprehensive analysis of the expression and prognosis for APOE in malignancies: a pan-cancer analysis[J]. *Oncol Res*, 2022, 30(1):13-22
- [24] WAN S, HE Q Y, YANG Y, et al. SPARC stabilizes ApoE to induce cholesterol-dependent invasion and sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2024, 84(11):1872-1888
- [25] QIN W H, YANG Z S, LI M, et al. High serum levels of cholesterol increase antitumor functions of nature killer cells and reduce growth of liver tumors in mice[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(6):1713-1727
- [26] HUI B Q, LU C, LI H Y, et al. Inhibition of APOE potentiates immune checkpoint therapy for cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(14):5230-5240

[收稿日期] 2025-02-28

(本文编辑:蒋莉)