

前列腺干细胞抗原 (PSCA) 在肿瘤诊断及治疗中的应用 *

董金凯^{1,2} 高江平^{1△} 于继云² 王晓雄¹

(1 中国人民解放军总医院泌尿外科 北京 100853 2 军事医学科学院基础医学研究所 北京 100850)

摘要: 前列腺干细胞抗原 (PSCA) 是最早发现于前列腺癌的 GPI 锚定的细胞膜蛋白, PSCA 在正常或肿瘤细胞中的具体的病理生理功能还不清楚。PSCA 在前列腺癌、胰腺癌、膀胱癌等肿瘤中表达增加, 相反在食管癌和胃癌中表达降低可能在胃上皮中发挥肿瘤抑制功能, PSCA 发挥致瘤和抑瘤两种截然不同的作用与细胞所处的环境不同有关。除此之外, PSCA 作为肿瘤的免疫治疗的靶点也显示出其良好的临床应用潜力。因此 PSCA 不仅成为肿瘤诊断和预后判断的生物学标记也是肿瘤免疫治疗重要的候选靶蛋白。本文对 PSCA 的功能和在前列腺癌以及其他肿瘤的临床诊断、预后判断以及治疗应用中的研究进展进行了综述, 并讨论了未来 PSCA 的研究前景。

关键词: 前列腺干细胞抗原 前列腺癌 诊断 免疫治疗

中图分类号: R737.25 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273 (2012) 08-1566-03

The Application of PSCA in Cancer Diagnosis and Therapy*

DONG Jin-kai^{1,2}, GAO Jiang-ping^{1△}, YU Ji-yun², WANG Xiao-xiong¹

(1 Department of Urology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China;

2 Institute of Basic Medical Sciences, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

ABSTRACT: Prostate stem cell antigen (PSCA) is a glycosylphosphatidylinositol (GPI)-anchored cell surface protein, which initially was identified and isolated in prostate cancer. PSCA remains unknown about its physiological function and regulatory mechanism in normal and cancer cells. It is up-regulated in several cancers including prostate, bladder and pancreatic cancers. In contrast, PSCA is down-regulated in esophageal and gastric cancer and may have tumor-suppressing function in the gastric epithelium. PSCA appears to play differential roles, tumor promoting or suppressing, depending on the cellular context. In addition, PSCA has also shown clinical potential in immunotherapy for cancers. Therefore, PSCA is not only a diagnostic and prognostic biomarker but an attractive candidate target protein for immunotherapy for cancers. This article mainly introduces the research progress of the function of PSCA and the application of PSCA in cancer diagnosis, prognosis and immunotherapy. At last, we discuss the potential prospects of PSCA in future research.

Key words: PSCA; Prostate cancer; Diagnosis; Immunotherapy

Chinese Library Classification(CLC): R737.25 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273 (2012) 08-1566-03

前列腺干细胞抗原是通过糖基磷脂酰肌醇 (GPI) 锚定在细胞膜上的膜蛋白, 由 123 个氨基酸组成, 属于 Ly-6/Thy-1 家族。因为与干细胞抗原 2 (SCA-2) 有 30% 的同源性, 因而被命名为前列腺干细胞抗原^[1]。值得注意的是 Sakamoto 等^[2]研究发现 PSCA 主要表达于已经分化的细胞上而并不是干细胞表面。最初发现 PSCA 主要是在前列腺癌中过量表达, 接下来的研究中发现 PSCA 在膀胱癌、肾细胞癌、胰腺癌、卵巢粘液瘤、葡萄胎中表达增加^[3,14-18], 另外发现 PSCA 在食道癌、胃癌和胆囊癌中的表达降低^[4]。因此 PSCA 不仅成为前列腺癌等肿瘤诊断以及预后判断的重要生物学标记同时也是肿瘤免疫治疗的重要靶点。

1 PSCA 在正常细胞和肿瘤细胞中的病理生理作用

目前为止 PSCA 在正常细胞和肿瘤细胞中的病理生理作

用还不清楚。仅能从与 PSCA 结构相似的蛋白的功能进行一定的推断^[5]。Thy-1 家族的蛋白与 T 细胞的激活与增殖、干细胞的存活有关, 而 Ly-6 家族的蛋白又与肿瘤的发生有关, 除此之外与 PSCA 相似的 GPI 锚定蛋白多数与 T 细胞的激活相关。这些蛋白的功能差异很大, 因此 PSCA 蛋白的功能仍然没有办法明确推断。Moore^[6]等研究发现纯合的 PSCA 基因敲除的小鼠与正常的小鼠在各个方面均不存在差异, 因而认为 PSCA 在小鼠体内不是生长发育以及繁殖所必需的基因, 同时进一步研究显示 PSCA 基因敲除的小鼠肿瘤发生率与正常小鼠间也不存在差异。Saeki 等^[7]通过对 PSCA 蛋白结构的分析认为 PSCA 可能存在两种不同机制发挥其功能 第一种可能是 PSCA 与其它具有跨膜结构和细胞内结构的蛋白组成复合体从而激活下游的反应, 这种观点认为 PSCA 包含一个细胞激活的 I 型和 II 型细胞外结构域, 能够与 TGF- β 超家族的配体结合从而发挥重

* 基金项目 国家自然科学基金项目 (30840094)

作者简介 董金凯 (1982), 男, 博士研究生, 主要研究方向 前列腺癌的免疫治疗 电话 01066932316, E-Mail jk_dong@163.com

△通讯作者 高江平, 博士生导师, 教授, 主任医师, E-mail jpgao@163.com

(收稿日期 2011-12-05 接受日期 2011-12-30)

要的功能。第二种 PS-CA 发挥作用的机制可能通过磷脂酶 C 去除 GPI, 将 PS-CA 从细胞膜上释放出来从而通过受体介导的信号通路发挥作用, 但是目前还没有发现能与 PS-CA 结合的蛋白。PS-CA 具体的生物学功能以及其发挥功能的机制仍需要进一步的探索研究。但是相关的研究发现一种比较有意思的现象是 PS-CA 在一些上皮细胞中如前列腺癌、胰腺癌中发挥致癌作用, 而在另外的一些肿瘤中发挥抑制作用如胃癌, 因此研究者认为 PS-CA 不同的功能与组织的类型以及细胞本身的状态有关^[7]。

2 PS-CA 诊断方面的应用

随着研究的不断深入 PS-CA 在前列腺癌以及其他肿瘤中诊断、鉴别诊断以及预后判断中发挥重要的作用。PS-CA 作为肿瘤相关抗原最早发现于前列腺癌, 因此 PS-CA 的临床应用也主要集中在前列腺癌方面。90% 的原发性前列腺癌中可以检测到 PS-CA 的表达^[1], 并且 PS-CA 的表达水平与 Gleason 评分、临床分期 (侵犯精囊和前列腺包膜) 以及雄激素非依赖的进展有关^[8]。前列腺癌的转移的部位如骨、淋巴结、肝脏检测到 PS-CA 的表达^[9]。此外 Reiter 等^[10]发现在 PS-CA 表达量增加的前列腺癌病例中大约有 71% 的病人原癌基因 C-MYC 表达增加, PS-CA 和 C-MYC 基因都位于染色体 8q24 上, 该区域是人类癌症发生时最常见的染色体扩增区域, 因此 PS-CA 表达增加也会在其他肿瘤中发现, PS-CA 在前列腺癌细胞中也成为 MYC 扩增的有效生物学标记。除此之外, PS-CA 在前列腺上皮内瘤样变 (PIN) 的分级以及预测 HGPIN 转归方面具有一定的意义。Zhao 等^[11]评价了 117 例前列腺穿刺活检诊断为 PIN 的标本中 PS-CA 的表达情况, 结果证实 PS-CA 在高级别的 PIN (HGPI-N 前列腺癌的癌前病变期) 表达比低级别的 PIN 高, 并且进一步证实进展为前列腺癌的 PIN 标本中的 PS-CA 的表达水平与没有进展为癌的 PIN 标本相比显著增高。

PS-CA 也是检测前列腺癌转移及判断预后的重要标记。超过 90% 的淋巴结和骨转移标本中 PS-CA 表达为阳性^[9]。除此之外, Hara 等^[12]发现 17 例前列腺外侵犯的病人中有 8 例病人外周血样本中可以检测 PS-CA mRNA 的表达, 而在良性病对照和 41 例局限性的前列腺癌病人外周血中检测不到 PS-CA 的表达, 同时证实外周血中 PS-CA 的转录也是预测高危的前列腺癌病人前列腺根治性切除术后生化复发的重要预测因子。

PS-CA 的表达还可以用于治疗效果观察。Zhao^[13]等发现应用氟他胺治疗 HGPIN 后, 前列腺活检穿刺证实, PS-CA mRNA 的表达降低的 66 例病人在以后的随访中没有进展为前列腺癌, 但是在 PS-CA mRNA 表达增加的 13 例病人中有 11 例在随访中进展为前列腺癌。此外他们还发现在局限性前列腺癌外放射治疗后前列腺组织中的 PS-CA mRNA 表达也降低。

PS-CA 也是其他一些肿瘤的重要生物学标记。Cheng^[14]等将 PS-CA 应用于膀胱尿路上皮癌诊断中。在尿脱落细胞检查中, 单独运用 PS-CA 进行细胞免疫化学染色的方法发现移行上皮肿瘤细胞的敏感性为 80%, 而单独的脱落细胞检查的敏感性为 46.7%, 将两种方法联和应用时可以将敏感性提高到 84% 并且不会显著降低诊断的特异性。因此他们认为应用 PS-CA 进行免疫细胞化学分析能够为膀胱尿路上皮癌的诊断提供一种既简

单又能辅助定量的尿脱落细胞检测方法。另外 Elsamman 等^[15]发现尽管 PS-CA 的表达在尿路上皮癌中比正常尿路上皮高, 但是 PS-CA 在浅表膀胱癌中的表达明显比在浸润性膀胱癌中的显著增高, 并且发现浅表膀胱癌的复发与 PS-CA 的表达水平之间存在显著的反向相关关系。Arganid 等^[16]对胰腺癌标本进行免疫组化检测发现大约 60% 的病例 PS-CA 异常过度表达, 而在正常的胰腺中基本不表达。PS-CA 已经被建议作为胰腺活检标本中胰腺癌诊断的特异性生物学标记, 同时也成为胰腺癌病人外周血中发现循环中的肿瘤细胞的生物学标记。放射性物质标记的抗 PS-CA 的抗体已经用于胰腺癌影像诊断的研究^[17], PS-CA 在胰腺癌的诊断中发挥越来越重要的作用。除此之外, Elsamman 等^[18]发现肾细胞癌中 PS-CA mRNA 的表达水平与疾病组织学分级、病理分期以及预后有关。Qiao 等^[19]通过对 PS-CA 基因的多态性分析也揭示 PS-CA 基因的多态性与弥漫性胃癌的易感性有关。

3 PS-CA 治疗方面的应用

PS-CA 除了可以作为诊断和预后判断的生物学标记外, 也是肿瘤治疗良好的候选靶点。以 PS-CA 为靶点的治疗方法多种多样, 包括单克隆抗体、抗体偶联放射性物质或细胞毒素、肽敏感的 DC 疫苗、PS-CA 疫苗等。其中 PS-CA 抗原肽敏感的 DC 疫苗已经进行了临床研究^[20], 12 例雄激素及化疗抵抗性前列腺癌的病人接受 PS-CA 抗原肽敏感的 DC 治疗, 其中 5 人出现针对 PS-CA 的迟发超敏反应 (DTH), 意味着这些病人获得了肿瘤抗原特异性的免疫反应, 发生 DTH 反应的病人的中位生存时间是 22 个月, 而没有发生 DTH 反应的病人的中位生存时间仅有 8 个月, 但是仅有 1 例病人显示肿瘤体积缩小, 膀胱后淋巴结转移消退。值得注意的是没有一例病人出现严重的毒副反应。Waeckerle 等^[21]对激素高级别的难治性前列腺癌进行了临床试验, 通过 PS-CA、PSA、PSMA、PAP 四种前列腺癌相关抗原的混合抗原肽敏感 DC, 也在体内成功诱导出针对这些抗原肽的强烈的细胞毒性 T 细胞反应, 临床上长时间的 DC 免疫能够延长 PSA 的倍增时间。2010 年美国 FDA 已经批准以 PAP-GM-CSF 融合蛋白敏感的自体 DC 疫苗“Sipuleucel-T”上市, 用于治疗雄激素难治性的转移性前列腺癌, 可以使病人生存期延长大约 4.1 个月^[22], 为 PS-CA 抗原肽敏感的 DC 疫苗治疗揭示了良好应用前景。PS-CA 的单克隆抗体、偶联的放射性物质或毒素的抗体是另外一种很有潜力的治疗方式。Gu 等^[23]证实应用抗 PS-CA 的单克隆抗体 1G8 能够有效抑制肿瘤生长、预防肿瘤转移以及延长生存期。人 PS-CA 单克隆抗体 AGS-1C4D4 治疗激素难治性前列腺癌已经进行了 I 期临床试验, 证实该抗体药物安全已经进入 II 临床试验阶段^[24]。此外 Wente 等^[25]也通过实验证实抗 PS-CA 抗体 1G8 能够抑制胰腺癌肿瘤的生长和发展。

PS-CA 为靶点的前列腺癌的疫苗研究已经进行了大量的临床前研究。张晓鹏等^[26]构建了编码人 PS-CA 和 HSP70 融合基因的 DNA 疫苗, 免疫小鼠后结果显示能够有效抑制肿瘤生长, 诱导到机体产生特异性细胞免疫反应。Kast 等^[27]用鼠 PS-CA 基因分别构建了质粒 DNA 疫苗和病毒载体疫苗。质粒 DNA 疫苗用基因枪初次免疫, 用 mPS-CA-VRP 病毒疫苗进行增强免疫, 发现免疫后在野生型小鼠和前列腺癌转基因小鼠中能够产

生抗原特异性的免疫反应,并且均能够延缓肿瘤生长。Ahmad 等^[28]选择编码鼠 PSCA 质粒 DNA 疫苗通过电穿孔的方法免疫小鼠,结果显示能够成功诱导小鼠产生特异性的抗肿瘤免疫反应,克服对自身抗原的免疫耐受,抑制前列腺癌的生长。Krupa^[29]等还联合 PSCA 和 STEAP 两种前列腺癌相关抗原,采用 DNA 疫苗初免,病毒载体疫苗增强的免疫方案 (DNA prime/MVA boost) 免疫前列腺癌转基因小鼠,结果证实该方案能够延缓肿瘤的生长,并且进一步证实两种抗原同时免疫诱导的抗肿瘤反应比任何单一的抗原都要强,并且不会产生明显的副作用。Ahmad 等^[30]还以 PSCA 为靶点构建细菌载体的口服 DNA 疫苗,小鼠体内实验证实能够有效打破对小鼠自身 PSCA 抗原的免疫耐受、抑制肿瘤生长。随着研究的深入以 PSCA 为靶点的肿瘤免疫治疗的各种方法将在未来的研究中进行更加深入细致的评价。

4 展望

PSCA 是一种在前列腺癌、膀胱尿路上皮癌、胰腺癌等肿瘤中过度表达的膜蛋白,在正常组织中表达较少,因而 PSCA 成为这些肿瘤诊断,判断预后以及治疗的潜在的良好靶点。但是目前 PSCA 的研究还主要集中在肿瘤生物学标记和免疫治疗靶点等方面,PSCA 其他一些问题仍然悬而未决,例如 PSCA 具体生理功能是什么,PSCA 是如何发挥其功能的,PSCA 的配体是什么如何在信号通路中发挥作用,为什么 PSCA 在不同组织类型及病理生理条件下会发挥致瘤和抑瘤两种截然不同的作用等等。在宏观上应用全基因组相关研究 (GWAS) 分析 PSCA 基因的变异与肿瘤之间的关系,Qiao 等^[19]分析了 PSCA 基因遗传变异与胃癌风险之间的关系。GWAS 的研究方法为 PSCA 病理作用研究以及 PSCA 在癌症风险预测的应用开辟了新的道路。在下一步的研究中一方面进行 PSCA 作用机制方面研究,另一方面在 PSCA 诊断及治疗方面的应用研究。总之,PSCA 在未来的肿瘤诊断及治疗的研究中将会取得更为丰硕的成果。

参考文献(References)

- [1] Reiter RE, Gu Z, Watabe T, et al. Prostate stem cell antigen: a cell surface marker overexpressed in prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* [J]. 1998, 95(4):1735-1740
- [2] Sakamoto H, Yoshimura K, Saeki N, et al. Genetic variation in PSCA is associated with susceptibility to diffuse-type gastric cancer [J]. *Nat Genet*, 2008, 40(6):730-740
- [3] Feng HC, Tsao SW, Ngan HY, et al. Overexpression of prostate stem cell antigen is associated with gestational trophoblastic neoplasia [J]. *Histopathology*, 2008, 52(2):167-174
- [4] Ono H, Hiraoka N, Lee YS et al. Prostate Stem Cell Antigen, a Presumable Organ-Dependent Tumor Suppressor Gene, is Down-Regulated in Gallbladder Carcinogenesis [J]. *GENES, CHROMOSOMES & CANCER*, 2012, 51(1): 30-41
- [5] Raff AB, Gray A, Kast WM. Prostate Stem Cell Antigen: A Prospective Therapeutic and Diagnostic Target [J]. *Cancer Lett*, 2009, 277(2):126-132
- [6] Moore ML, Teitell MA, Kim Y, et al. Deletion of PSCA increases metastasis of TRAMP-induced prostate tumors without altering primary tumor formation [J]. *Prostate*, 2008, 68(2):139-151
- [7] Saeki N, Gu J, Yoshida T, Wu X. Prostate stem cell antigen: a Jekyll and Hyde molecule?[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(14):3533-3538
- [8] Han KR, Seligson DB, Liu X, et al. Prostate stem cell antigen expression is associated with gleason score, seminal vesicle invasion and capsular invasion in prostate cancer[J]. *J Urol*, 2004, 171(3):1117-1121
- [9] Lam JS, Yamashiro J, Shintaku IP, et al. Prostate stem cell antigen is overexpressed in prostate cancer metastases[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(7):2591-2596
- [10] Reiter RE, Sato I, Thomas G, et al. Coamplification of prostate stem cell antigen (PSCA) and MYC in locally advanced prostate cancer [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2000, 27(1):95-103
- [11] Zhigang Z, Wenlu S. Prostate stem cell antigen (PSCA) mRNA expression in prostatic intraepithelial neoplasia: implications for the development of prostate cancer [J]. *Prostate*, 2007, 67(11):1143-1151
- [12] Hara N, Kasahara T, Kawasaki T, et al. Reverse transcription-polymerase chain reaction detection of prostate-specific antigen, prostate-specific membrane antigen, and prostate stem cell antigen in one milliliter of peripheral blood: value for the staging of prostate cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(6):1794-1799
- [13] Zhigang Z, Wenlu S. Flutamide reduced prostate cancer development and prostate stem cell antigen mRNA expression in high grade prostatic intraepithelial neoplasia [J]. *Int J Cancer*, 2008, 122(4):864-870
- [14] Cheng L, Reiter RE, Jin Y, et al. Immunocytochemical analysis of prostate stem cell antigen as adjunct marker for detection of urothelial transitional cell carcinoma in voided urine specimens [J]. *J Urol*, 2003, 169(6):2094-2100
- [15] Elsamman E, Fukumori T, Kasai T, et al. Prostate stem cell antigen predicts tumour recurrence in superficial transitional cell carcinoma of the urinary bladder [J]. *BJU Int*, 2006, 97(6):1202-1207
- [16] Argani P, Rosty C, Reiter RE, Wilentz RE, et al. Discovery of new markers of cancer through serial analysis of gene expression: prostate stem cell antigen is overexpressed in pancreatic adenocarcinoma [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(11):4320-4324
- [17] Foss CA, Fox JJ, Feldmann G, et al. Radiolabeled anti-claudin 4 and anti-prostate stem cell antigen: initial imaging in experimental models of pancreatic cancer [J]. *Mol Imaging*, 2007, 6(2):131-139
- [18] Elsamman E, Fukumori T, Tanimoto S, Nakanishi R, Takahashi M, Toida K, Kanayama HO. The expression of prostate stem cell antigen in human clear cell renal cell carcinoma: a quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis [J]. *BJU Int*, 2006, 98: 668-6673
- [19] Qiao L, Feng Y. Genetic variations of prostate stem cell antigen (PSCA) contribute to the risk of gastric cancer for Eastern Asians: A meta-analysis based on 16792 individuals [J]. *Gene*, 2012, 493:83-91
- [20] Thomas-Kaskel AK, Zeiser R, Jochim R, et al. Vaccination of advanced prostate cancer patients with PSCA and PSA peptide-loaded dendritic cells induces DTH responses that correlate with superior overall survival [J]. *Int J Cancer*, 2006, 119:2428-2434
- [21] Waeckerle-Men Y, Uetz-von Allmen E, Fopp M, et al. Dendritic cell-based multi-epitope immunotherapy of hormone-refractory prostate carcinoma [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2006, 55:1524-1533

(下转第 1575 页)

- prevention of thyroid hormone reduction in adult valvular cardiac surgery[J]. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 2006, 39: 969-978
- [14] Pingitore A, Iervasi G, Barison A, et al. Early Activation of an Altered Thyroid Hormone Profile in Asymptomatic or Mildly Symptomatic Idiopathic Left Ventricular Dysfunction[J]. Journal of Cardiac Failure, 2006, 12(7):520-526
- [15] Coceani M, Molinaro S, Scalese M, et al. Thyroid hormone, amiodarone therapy, and prognosis in left ventricular systolic dysfunction[J]. J Endocrinol Invest, 2011, 34:e144-e148
- [16] Boelen A, Kwakkel J, Fliers E. Beyond Low Plasma T3: Local Thyroid Hormone Metabolism during Inflammation and Infection[J]. Endocr Rev, 2011, 7:2011
- [17] Alessandro Pingitore, Elena Galli, Andrea Barison, et al. Acute Effects of Triiodothyronine (T₃) Replacement Therapy in Patients with Chronic Heart Failure and Low-T₃ Syndrome: A Randomized, Placebo-Controlled Study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(4):1351-1358
- [18] Pantos C, Mourouzis I, Cokkinos DV, et al. New insights into the role of thyroid hormone in cardiac remodeling: time to reconsider?[J]. Heart Fail Rev, 2011, 16:79-96
- [19] Liu Z, Wu J, Zhang YY, et al. Therapeutic effect of low-dose thyroxine in elderly patients with refractory heart failure and euthyroid sick syndrome[J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2009, 29:1848-1850
- [20] Klein I, Danzi S. Thyroid hormone treatment to mend a broken heart [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93:1172-1174
- [21] Goldman S, McCarren M, Morkin E, et al. DITPA (3,5-Diiodothyropropionic Acid), a thyroid hormone analog to treat heart failure phase II trial veterans affairs cooperative study[J]. Circulation, 2009, 119:3093-3100
- [22] Ladenson PW, McCarren M, Morkin E, et al. Effects of the Thyromimetic Agent Diiodothyropropionic Acid on Body Weight, Body Mass Index, and Serum Lipoproteins: A Pilot Prospective, Randomized, Controlled Study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(3):1349-1354
- [23] Wang YY, Jiao B, Guo WG, et al. Excessive thyroxine enhances susceptibility to apoptosis and decreases contractility of cardiomyocyte [J]. Molecular and Cellular Endocrinology, 2010, 320:67-75
- [24] Kyle K. Henderson, Sara Danzi, Jennifer T, et al. Physiological Replacement of T₃ Improves Left Ventricular Function in an Animal Model of Myocardial Infarction-Induced Congestive Heart Failure[J]. Circulation, 2009, 2:243-252
- [25] Meyer S, Schuetz P, Wieland M, et al. Low triiodothyronine syndrome: a prognostic marker for outcome in sepsis [J]. Endocrine, 2011, 39(2):167-174
- [26] 全军民, 任颖, 邵琦, 等. 创伤性脑外伤患者急性期垂体功能异常临床分析[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2009, 29 (3):334-337
- Junmin Q, Ying R, Qi S, et al. Clinical analysis of pituitary dysfunction in acute phase of traumatic brain injury[J]. Journal of Shanghai Jiaotong University(Medical Science), 2009, 29 (3):334-337

(上接第 1568 页)

- [22] Hall SJ, Klotz L, Pantuck AJ, et al. Integrated Safety Data From 4 Randomized, Double-Blind, Controlled Trials of Autologous Cellular Immunotherapy With Sipuleucel-T in Patients With Prostate Cancer [J]. J Urol, 2011, 186(3):877-881
- [23] Gu Z, Yamashiro J, Kono E, et al. Anti-prostate stem cell antigen monoclonal antibody 1G8 induces cell death in vitro and inhibits tumor growth in vivo via a Fc-independent mechanism [J]. Cancer Res, 2005, 65(20):9495-9500
- [24] Antonarakis ES, Carducci MA, Eisenberger MA, et al. Phase I rapid dose-escalation study of AGS-1C4D4, a human anti-PSCA (prostate stem cell antigen) monoclonal antibody, in patients with castration-resistant prostate cancer: a PCCTC trial [J]. Cancer Chemother Pharmacol, Oct 22. [Epub ahead of print]
- [25] Wente MN, Jain A, Kono E, et al. Prostate stem cell antigen is a putative target for immunotherapy in pancreatic cancer [J]. Pancreas, 2005, 31(2):119-125
- [26] Zhang X, Yu C, Zhao J, et al. Vaccination with a DNA vaccine based on human PSCA and HSP70 adjuvant enhances the antigen-specific CD8⁺ T-cell response and inhibits the PSCA⁺ tumors growth in mice [J]. J Gene Med, 2007, 9(8): 715-726
- [27] Garcia-Hernandez Mde L, Gray A, Hubby B, Kast WM, et al. Prostate stem cell antigen vaccination induces a long-term protective immune response against prostate cancer in the absence of autoimmunity [J]. Cancer Res, 2008, 68(3):861-869
- [28] Sarfraz Ahmad, Garrett Casey, Paul Sweeney, et al. Prostate stem cell antigen DNA vaccination breaks tolerance to self-antigen and inhibits prostate cancer growth [J]. Molecular Therapy, 2009, 17(6):1101-1108
- [29] Magdalena Krupa, Marta Canamero, Carmen E. Gomez, et al. Immunization with recombinant DNA and modified vaccinia virus Ankara (MVA) vectors delivering PSCA and STEAP1 antigens inhibits prostate cancer progression [J]. Vaccine, 2011, 29(7):1504-1513
- [30] Ahmad S, Casey G, Cronin M, et al. Induction of effective antitumor response after mucosal bacterial vector mediated DNA vaccination with endogenous prostate cancer specific antigen [J]. J Urol, 2011, 186 (2):687-693