

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.01.030

前列腺癌的代谢组学研究进展^{*}

邹 前¹, 郭 晓², 唐晨野², 沈瑞林^{1△}

(1. 浙江中医药大学嘉兴学院联培基地, 浙江杭州 310053; 2. 嘉兴市第二医院泌尿外科, 浙江嘉兴 314000)

[摘要] 前列腺癌是目前世界上许多地区最常见的男性恶性肿瘤之一,也是全球范围内男性癌症死亡的第二大原因。目前,临床上常用的前列腺癌筛查手段是血清前列腺特异性抗原(PSA)和经直肠超声引导的穿刺活检,但上述两种诊断方式存在假阴性及假阳性导致的过度诊断等相关问题。代谢组学是系统生物学的重要组成部分,其可以在肿瘤发生、发展过程中识别某些分子代谢物的微小改变。本文就如何利用代谢组学的方法发现前列腺癌患者体内三大物质的代谢产物及相关代谢途径的改变展开综述,为临床前列腺癌诊断提供新的思路。

[关键词] 前列腺癌;代谢组学;代谢产物;综述

[中图分类号] R737.25

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2024)01-0155-06

Research advances in metabolomics of prostate cancer^{*}

ZOU Qian¹, GUO Xiao², TANG Chenye², SHEN Ruilin^{1△}

(1. Combined Training Base, Jiaxing College, Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou, Zhejiang 310053, China; 2. Department of Urologic Surgery, Jiaxing Municipal Second Hospital, Jiaxing, Zhejiang 314000, China)

[Abstract] Prostate cancer is one of the most common male malignancies in many parts of the world and also the fifth leading cause of cancer death among men worldwide. At present, the commonly used clinical screening methods for prostate cancer are serum prostate-specific antigen (PSA) and transrectal ultrasound guided puncture biopsy. However, the above two diagnostic methods have some related problems such as over-diagnosis caused by false negative and false positive. Metabolomics is an important component of systems biology, which recognizes minor changes in certain molecular metabolites during tumorigenesis and development. This article reviewed how to use the method of metabolomics to find the metabolites of the three major substances in the patients with prostate cancer and the changes of related metabolic pathways to provide the new ideas for the clinical diagnosis of prostate cancer.

[Key words] prostate cancer; metabolomics; metabolites; review

据调查,2020 年,全世界估计有 1 930 万新发癌症病例(不包括非黑色素瘤皮肤癌)和近 1 000 万癌症死亡病例(不包括非黑色素瘤皮肤癌),前列腺癌发病率位于所有癌症发病率第 4 位。在男性中,前列腺癌发病率仅次于肺癌,居第 2 位,死亡率则位于第 5 位^[1],寻找一种能够准确诊断前列腺癌的方法十分重要。

1 现有前列腺癌诊断方法缺陷及代谢组学研究方法概述

当前,临床上最常用的前列腺癌筛查手段是血清

前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)、PSA 相关指标及经直肠或会阴超声引导的穿刺活检。然而,以上方法进行的前列腺癌筛查均存在局限性:(1)PSA 检测的灵敏度低,且不能很好地区分前列腺良、恶性增生。ILIC 等^[2]的研究表明,在 PSA≤4 ng/mL 的男性中,约 15% 的患者可为假阴性并在随后的时间里诊断为前列腺癌,在这其中,约 2% 为高级别癌。另有研究发现,PSA 筛查主要发现分化良好的前列腺癌,而一些分化差、更致命的前列腺癌患者 PSA 水平往往正常^[3]。(2)PSA 检测的特异性低,这意味

^{*} 基金项目:浙江省数字医学重点实验室开放基金项目(SZZD202203);浙江省嘉兴市科技计划项目(2023AZ31001)。△ 通信作者, E-mail:shenrilm@sina.com。

着患者可能进行不必要的重复性穿刺活检^[4]。PSA 筛查可能降低前列腺癌死亡风险,但与假阳性结果、过度诊断有关^[5]。因此,现有的前列腺癌早期筛查,仍待进一步发掘灵敏度和特异性更高的生物标志物。

代谢组学是测定一个生物或细胞内所有小分子组成并描绘其动态变化,组成代谢图谱,以寻找相关代谢物改变与疾病发生、发展的对应关系的方法。代谢组学可检测上游生化活动产生的小分子终产物集合,是比基因组学、转录组学和蛋白质组学更下游的生理活动体现^[6]。在前列腺癌的研究中,代谢谱被越来越多地用作识别预测、诊断和预后生物标志物的手段。前列腺癌细胞在糖酵解、三羧酸循环、脂肪酸代谢和尿素代谢等方面具有独特的代谢转化特征^[7]。代谢组学研究过程由三部分组成,分别是样品的收集和制备、代谢物检测、数据挖掘和提取。

样品的收集和制备通常使用的是生物体液或组织,其中,在泌尿系统肿瘤研究中较常用到的标本是尿液、血液、精液及手术后组织。代谢物检测方法主要是核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)技术和质谱(mass spectrum, MS)技术。NMR 特别适合于具有临床潜力的代谢组学研究,因为每个样品的成本低,无需衍生化,各实验室间的重现性高,并且能够量化和识别已知和未知代谢物。NMR 特别适用于复杂溶液(血浆、血清、尿液等)的表征检测^[8]。在使用 MS 之前,气相色谱(gas chromatography, GC)或液相色谱(liquid chromatography, LC)需要衍生化,并对代谢物进行预分离。近年来多使用的气相色谱-质谱(gas chromatography-mass spectrum, GC-MS)、液相色谱-质谱(liquid chromatography-mass spectrum, LC-MS)联用技术可提高检测的效率、灵敏度和选择性。数据挖掘和提取的方法主要包括层次聚类分析(hierarchical cluster analysis, HCA)、主成分分析(principal component analysis, PCA)、偏最小二乘差分分析(partial least squares-discriminant analysis, PLS-DA)等。以上分析方法可以通过发现因变量之间的内在联系从而简化数据,提供数据的可视化显示并与相关代谢库中的代谢物质进行比对,比如人类代谢组数据库、代谢物链接数据库、京都基因和基因组百科全书、麦迪逊代谢组学联盟数据库等^[4]。

2 糖代谢

糖类物质为生命活动提供能量和碳源,并通过中间代谢产物和脂肪代谢、氨基酸代谢相联系。

2.1 糖酵解和 Warburg 效应

Warburg 效应指某些增生活跃的组织(比如肿瘤细胞)在有氧条件下仍通过糖酵解生成乳酸,从而避

免碳源全部分解为二氧化碳,为肿瘤的增殖积累原料。葡萄糖和乳酸是癌症 Warburg 效应核心。临床上,¹⁸F-脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描就是利用了这一特点,即注入的放射性标记葡萄糖被肿瘤细胞以更高的速率吸收,然后可以在成像中检测到。然而有研究表明,早期前列腺癌依赖脂质和其他能量分子产生能量,而不是有氧呼吸。因此,Warburg 效应在前列腺癌的发病机制中并不一致,因为这些细胞葡萄糖摄取并未增加。只有在发生许多突变事件的晚期,前列腺癌才会开始表现出 Warburg 效应并具有高糖摄取^[9]。HEVIA 等^[10]利用褪黑素影响前列腺癌糖酵解的实验也证实了这一点。以上早期前列腺癌细胞的生物学行为,与下文所述的前列腺癌细胞使三羧酸循环增强相符。

2.2 三羧酸循环

GISKEØDEGÅRD 等^[11]的研究结果认为:经直肠超声引导活检的高分辨率魔角旋转磁共振光谱仪分析有可能成为一种额外的诊断工具。他们通过手术标本研究发现,柠檬酸盐和精胺浓度降低及临床应用的“总胆碱+肌酸+多胺/柠檬酸盐”比率增加被证明是前列腺癌侵袭性的有效组织生物标志物,且代谢谱与格里森评分(Gleason score, GS)相关。健康人群组和前列腺癌组分离的正确率为 86.0%。柠檬酸盐浓度可将含有 GS=6 分的标本与 GS≥7 分的标本区分开,而精胺浓度的差异仅在 GS=6 分和 GS≥8 分间。GS=7 分和 GS 为 8~9 分的标本的代谢产物差异无统计学意义($P>0.05$),这表明 GS=7 分(中等风险患者)的标本的代谢模式与高级别癌症相似。

另有研究表明,柠檬酸合酶的上调和活化与前列腺癌细胞侵袭性增强有关。前列腺癌组织中柠檬酸合酶的表达水平高于正常前列腺组织。柠檬酸合酶表达上调与高 GS、晚期病理分期和生化复发相关。在功能上,柠檬酸合酶表达的升高促进体外前列腺癌细胞增殖、集落形成、迁移、侵袭能力和加快细胞周期,并在体内促进肿瘤生长。此外,柠檬酸合酶上调对前列腺癌细胞的脂质代谢和线粒体功能具有潜在的增强作用^[12]。除此之外,还有基于尿液的代谢组学研究表明,尿液中柠檬酸盐、3-羟基苯乙酸盐和色氨酸的改变与癌症 pT2 向 T3 期进展有关。再有,三羧酸循环代谢产物草酰乙酸和富马酸有助于产生天冬氨酸,天冬氨酸是核苷酸生物合成的底物^[8]。

3 脂肪代谢

脂质在多种生物功能和细胞过程中发挥重要作用,包括膜组成、能量代谢和信号转导。

3.1 脂肪酸代谢

MARKIN 等^[13]使用血浆标本,基于 GC-MS、LC-MS 联用技术,采取定向和非定向代谢组学的方法分析得出,油酸是区分前列腺癌与前列腺上皮内瘤变(prostatic intraepithelial neoplasia, PIN)和正常前列腺的唯一代谢物。而 PIN 主要表现为类固醇生成和花生四烯酸代谢的改变^[13]。另有研究表明,在 3 种雄激素受体抵抗性细胞系中,棕榈酸酯、油酸盐和硬脂酸盐的碳 13 富集显著高于前列腺癌细胞,表明在激素抵抗细胞中由糖酵解驱动的从头脂肪酸合成增加,这可能与晚期前列腺癌 Warburg 效应有关。而 3 种耐药细胞系均表现出大量甘油三酯持续积聚,尤其是鞘脂和多不饱和脂肪酸^[14]。此外,癌细胞还可以通过分解循环乳糜微粒和脂蛋白中的甘油三酯,从循环中获取脂肪酸^[15]。

脂肪酸合成酶(fatty acid synthetase, FASN)是癌细胞从头合成脂肪酸的第一步所需的酶。过去大量研究集中在设计或重新设计 FASN 抑制剂,以阻止癌细胞产生自身脂质的能力^[16-17]。

3.2 磷脂代谢与胆固醇代谢

BURCH 等^[18]得出了磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺和甘油磷脂酰肌醇在前列腺癌细胞中增加的结论。他们的研究显示:转移性细胞和正常细胞间最明显的差异出现在磷脂酰乙醇胺类和甘油磷脂酰肌醇类。与非恶性和原发性腺癌细胞比较,骨转移性前列腺癌中 7 种已鉴定磷脂的表达水平明显增加。他们认为,磷脂代谢异常和改变很可能与恶性转化、致癌性、转移和侵袭性前列腺癌疾病进展有关。BUSZEWSKA-FORAJTA 等^[19]基于前列腺癌组织的定向脂质组学研究结果也表明,前列腺癌组织磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰胆碱、鞘磷脂和磷脂酰乙醇胺表达水平较正常前列腺组织增加。他们推测磷脂水平的总体增加与前列腺癌的进一步进展及对磷脂的需求增加有关。此外,根据 BLOMME 等^[14]的研究,多种神经酰胺和心磷脂衍生物也在耐药(去势抵抗)的前列腺癌细胞系中富集,而几类磷脂,如磷脂酰胆碱和磷脂酰乙醇胺衍生物,相比之下却在普通前列腺癌中的比例较高。

THYSELL 等^[20]使用 GC-MS 进行血浆样品扫描,并使用化学计量学及生物信息学方法进行数据分析,得出结论:前列腺癌骨转移患者病灶处骨组织中平均胆固醇水平为 127.30 mg/g,上述患者转移灶旁的正常骨组织中平均胆固醇水平为 35.85 mg/g($P=0.0010$),而其他来源的骨转移瘤患者(如乳腺癌、肾癌骨转移等)骨组织中平均胆固醇水平为 81.06 mg/g($P=0.0002$),这说明前列腺癌骨转移患者骨病灶处胆固醇水平更高,显示出其特有的代谢组学特

征。此外,前列腺癌骨转移的免疫组织化学染色显示肿瘤上皮细胞中的羟基甲基戊二酰辅酶还原酶、低密度脂蛋白受体和 B 类 1 型清道夫受体在骨病灶处转移癌上皮细胞、内皮细胞、免疫细胞强烈染色,表明胆固醇内流和从头合成的可能性较大。

4 氨基酸代谢

氨基酸是蛋白质的基本组成单位,各类免疫细胞、免疫因子及肿瘤免疫微环境的组成都离不开氨基酸的合成和代谢。近年来,随着分子生物学的发展,与肿瘤相关的基因组学、转录组学、代谢组学不断发展。氨基酸的代谢组学为研究肿瘤的基因、RNA 及细胞信号转导通路提供了新的方法。

4.1 一碳单位相关氨基酸

一碳单位在嘌呤嘧啶合成过程中不可或缺。一碳单位主要来自丝氨酸、色氨酸、组氨酸、甘氨酸分解代谢,而苏氨酸也可以转变为甘氨酸产生一碳单位。YANG 等^[21]收集了 50 例前列腺癌患者和 50 例非癌症个体(对照组)的尿液样本。基于氢核磁共振(¹H-nuclear magnetic resonance, ¹H-NMR)分析,鉴定出 20 种代谢物。通过 PCA、PLS-DA 和正交 PLS-DA 寻找代谢物,以区分前列腺癌和正常前列腺组织。他们还采用 Wilcoxon 试验发现两组间的尿液代谢物水平存在差异,即胍乙酸、苯乙酰甘氨酸和甘氨酸在前列腺癌中明显增加,而 L-乳酸和 L-丙氨酸明显减少。这 3 种增加的代谢物在按 GS=6 分和 GS≥7 分分层的患者中显示出统计学差异,表明它们可能用于检测严重的前列腺癌。通过使用京都基因和基因组百科全书及小分子途径数据库进行的途径富集分析也揭示了“甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢”在前列腺癌中的潜在参与。

另外,有对血浆中代谢物的研究显示,在 PIN 和前列腺癌中受影响的途径是甘氨酸和丝氨酸代谢,甘氨酸增加与前列腺癌细胞的侵袭性有关^[13,22]。然而也有研究表明高浓度甘氨酸也与适度降低前列腺癌风险有关^[23]。BRUZZONE 等^[8]基于 ¹H-NMR 分析所得的前列腺癌患者尿液中组氨酸水平较健康者减少,这与 GAMAGEDARA 等^[24]使用 LC-MS 检测获得的报告一致。有学者对组氨酸相关代谢物 4-咪唑乙酸盐的研究显示其在前列腺癌患者的尿液中也被报告为下调^[4]。FALEGAN 等^[25]则是在前列腺癌和良性增生患者精液中采用 ¹H-NMR 和正交 PLS-DA 的方法对上述人群进行比较,得出结论:氨基酸水平(尤其是赖氨酸和丝氨酸)的变化及糖酵解中间产物的变化是健康对照组和前列腺癌组之间、GS=6 分和 GS=7 分标本之间最显著的代谢特征。这表明赖氨

酸和丝氨酸水平可能区分 GS=6 分和 GS=7 分的前列腺癌患者。再有,由甘氨酸为骨架合成的含硫氨基酸肌氨酸被认为是预测前列腺癌复发最有希望的候选标志物之一,其余标志物还有磷酰胆碱、肌醇、精胺、谷氨酸、半胱氨酸、胆碱、谷氨酰胺和脂质^[26]。SREEKUMAR 等^[27]分离出肌氨酸作为良性增生和前列腺癌组织标本间的差异代谢物,并进行了进一步实验,表明:不仅癌症组织中的肌氨酸水平增加,患者转移灶组织中的肌氨酸水平也进一步增加。

4.2 尿素循环

如前 Warburg 效应所述,根据 BRUZZONE 等^[8]基于尿液的 1H-NMR 分析,表明尿液中尿素循环和糖酵解所产生的代谢物减少,这有力地支持了前列腺癌减少氮和碳废物以最大限度地利用以支持癌细胞生长的合成代谢的理念。尿液中这种代谢物的减少意味着前列腺癌细胞减少了氮废物的产生,并最大限度地将其氮捕获和固定到生物分子中,以支持癌症的生长。

精氨酸是参与尿素循环的重要氨基酸,精氨酸的高可用性供应是前列腺癌组织持续生长所必需的。因此,它已成为一个潜在的治疗目标^[28]。精氨酸可被 3 种酶降解:精氨酸酶、精氨酸脱羧酶和精氨酸脱氨酶。精氨酸可以由鸟氨酸合成,鸟氨酸则是尿素循环的关键成分。鸟氨酸氨甲酰转移酶催化氨甲酰磷酸和鸟氨酸生成瓜氨酸,瓜氨酸随后通过精氨琥珀酸合酶转化为精氨酸。体外实验表明,普通前列腺癌细胞系产生的鸟氨酸氨甲酰转移酶水平较低,而在鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏的情况下,利用重组人精氨酸酶消除细胞外精氨酸并可导致细胞内精氨酸的消耗。

此外,精氨酸脱氨酶也已成为治疗前列腺癌的一种常用方法,体外研究表明,精氨酸脱氨酶可以通过饥饿精氨酸细胞杀死易感癌细胞。在 II 期临床试验中,精氨酸剥夺与精氨酸脱氨酶联合治疗癌症患者的研究正在进行中^[29-30]。

4.3 芳香族氨基酸

芳香族氨基酸包括苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸,其中酪氨酸可以转变为儿茶酚胺,也可以转变为甲状腺激素。MARKIN 等^[13]对血浆标本研究还发现,PIN 和前列腺癌中的酪氨酸和苯丙氨酸较健康者也明显增加。富集分析表明,在 PIN 和前列腺癌中,儿茶酚胺生物合成和甲状腺激素合成受到高度影响。还有证据表明甲状腺激素也与癌症间存在潜在联系^[31]。对于儿茶酚胺及其受体与前列腺癌的关系,有如下研究。ALASKAR 等^[32]的最新实验发现,腺苷酸环化酶/蛋白激酶 A 是前列腺癌的一个主要的信号通路,

体外应用 10 倍摩尔量的 $\beta 2$ 受体阻滞剂普萘洛尔 30 min 可抑制前列腺癌细胞的蛋白激酶 A 底物磷酸化,从而抑制前列腺癌的增殖。此外,儿茶酚胺可通过激活 $\alpha 1$ 肾上腺素受体参与前列腺细胞功能的控制,交感神经活动的增加与前列腺癌的发生、发展有关。故 COLCIAGO 等^[33]提出了一个前列腺癌激素治疗的新靶点,即 $\alpha 1$ 肾上腺素受体。他们所研究的针对该受体的药物经实验证实对前列腺癌细胞有剂量依赖性的抗增殖作用,可能涉及诱导 G_0/G_1 细胞分裂周期的阻滞,但其不涉及细胞凋亡。针对同样的靶点,MAESTRI 等^[34]的研究则是通过改变 $\alpha 1$ 肾上腺素受体阻滞剂多沙唑啉的化学结构,以增加新药物抑制细胞增殖的能力,并可以诱导前列腺癌细胞凋亡。

5 小结与展望

代谢组学是发现疾病相关标志物的宝贵工具,因为生物体液中代谢物水平的变化反映了个体生理状态的变化^[35-36]。该方法可用于了解肿瘤代谢途径,前列腺癌的早期检测、预后分层和治疗反应监测,这些代谢标志物可能在未来前列腺癌的早期诊断和治疗中起到至关重要的作用^[37]。然而,代谢组学的临床应用受到多方面因素限制:(1)代谢组学对于早期前列腺癌往往有很高的灵敏度,但特异度缺乏。例如,某些非癌症疾病,包括肝病、炎症性肠病或类风湿性关节炎,也可以显示出与癌症相同的代谢产物的水平升高^[38]。不同肿瘤可能有相同的代谢途径,例如,在乳腺癌、食管癌、肺癌和肾癌也发现了肌氨酸的升高,说明肌氨酸在前列腺癌细胞中的升高并不特异^[20]。(2)代谢组的动态性质常常受到诸如饮食、药物、活动水平、压力和昼夜变化等因素影响,所以还需要对关键代谢产物或代谢途径的基线变异性进行更深入的了解^[39]。(3)用于代谢组学分析的仪器成本较大。例如,对于 MS 而言,即使是提供最基本的低分辨率测量的通用“低成本”质谱仪,其成本也超过 10 万美元,而最先进的高分辨率仪器的成本往往超过 50 万美元,除此之外,仪器维护费用和聘请专业的技术人员将进一步增加成本^[40]。综上所述,前列腺癌的代谢组学研究在主动监测和治疗后监测中都有很大的应用潜力,但如何解决诸多临床应用方面的问题,仍有待进一步探索。

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 Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] ILIC D, DJULBEGOVIC M, JUNG J H, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2018, 362: k3519.
- [3] WELCH H G, ALBERTSEN P C. Reconsidering prostate cancer mortality-the future of PSA screening[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(16): 1557-1563.
- [4] PÉREZ-RAMBLA C, PUCHADES-CARRASCO L, GARCÍA-FLORES M, et al. Non-invasive urinary metabolomic profiling discriminates prostate cancer from benign prostatic hyperplasia[J]. *Metabolomics*, 2017, 13(5): 52.
- [5] FENTON J J, WEYRICH M S, DURBIN S, et al. Prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer: evidence report and systematic review for the us preventive services task force[J]. *JAMA*, 2018, 319(18): 1914-1931.
- [6] VANDERGRIFT L A, DECELLE E A, KURTH J, et al. Metabolomic prediction of human prostate cancer aggressiveness; magnetic resonance spectroscopy of histologically benign tissue[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 4997.
- [7] FRANKO A, SHAO Y, HENI M, et al. Human prostate cancer is characterized by an increase in urea cycle metabolites[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(7): 1814.
- [8] BRUZZONE C, LOIZAGA-IRIARTE A, SÁNCHEZMOSQUERA P, et al. ¹H NMR-based urine metabolomics reveals signs of enhanced carbon and nitrogen recycling in prostate cancer[J]. *J Proteome Res*, 2020, 19(6): 2419-2428.
- [9] EIDELMAN E, TWUM-AMPOFO J, ANSARI J, et al. The metabolic phenotype of prostate cancer[J]. *Front Oncol*, 2017, 7: 131.
- [10] HEVIA D, GONZALEZ-MENENDEZ P, FERNANDEZ-FERNANDEZ M, et al. Melatonin decreases glucose metabolism in prostate cancer cells: a ¹³C stable isotope-resolved metabolomic study[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(8): 1620.
- [11] GISKEØDEGÅRD G F, BERTILSSON H, SELNÆS K M, et al. Spermine and citrate as metabolic biomarkers for assessing prostate cancer aggressiveness[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e62375.
- [12] CAI Z, DENG Y, YE J, et al. Aberrant expression of citrate synthase is linked to disease progression and clinical outcome in prostate cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 6149-6163.
- [13] MARKIN P A, BRITO A, MOSKALEVA N, et al. Plasma metabolomic profile in prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer and associations with the prostate-specific antigen and the Gleason score[J]. *Metabolomics*, 2020, 16(7): 74.
- [14] BLOMME A, FORD C A, MUI E, et al. 2,4-dienoyl-CoA reductase regulates lipid homeostasis in treatment-resistant prostate cancer[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2508.
- [15] STOYKOVA G E, SCHLAEPFER I R. Lipid metabolism and endocrine resistance in prostate cancer, and new opportunities for therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): 2626.
- [16] ZADRA G, PRIOLO C, PATNAIK A, et al. New strategies in prostate cancer: targeting lipogenic pathways and the energy sensor AMPK[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(13): 3322-3328.
- [17] SCHLAEPFER I R, RIDER L, RODRIGUES L U, et al. Lipid catabolism via CPT1 as a therapeutic target for prostate cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(10): 2361-2371.
- [18] BURCH T C, ISAAC G, BOOHER C L, et al. Comparative metabolomic and lipidomic analysis of phenotype stratified prostate cells[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0134206.
- [19] BUSZEWSKA-FORAJTA M, POMASTOWSKI P, MONEDEIRO F, et al. Lipidomics as a diagnostic tool for prostate cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(9): 2000.
- [20] THYSELL E, SUROWIEC I, HÖRNBERG E, et al. Metabolomic characterization of human prostate cancer bone metastases reveals increased levels of cholesterol[J]. *PLoS One*, 2010, 5(12): e14175.
- [21] YANG B, ZHANG C, CHENG S, et al. Novel metabolic signatures of prostate cancer revealed by ¹H-nmr metabolomics of urine[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(2): 149.
- [22] LOCASALE J W. Serine, glycine and one-car-

bon units;cancer metabolism in full circle[J].
Nat Rev Cancer,2013,13(8):572-583.

[23] DE VOGEL S,ULVIK A,MEYER K,et al.
Sarcosine and other metabolites along the cho-
line oxidation pathway in relation to prostate
cancer;a large nested case-control study within
the JANUS cohort in Norway[J]. Int J Cancer,
2014,134(1):197-206.

[24] GAMAGEDARA S,KACZMAREK A T,JIANG
Y,et al. Validation study of urinary metabolites as
potential biomarkers for prostate cancer detection
[J]. Bioanalysis,2012,4(10):1175-1183.

[25] FALEGAN O S,JARVI K,VOGEL H J,et al.
Seminal plasma metabolomics reveals lysine
and serine dysregulation as unique features dis-
tinguishing between prostate cancer tumors of
Gleason grades 6 and 7[J]. Prostate,2021,81
(11):713-720.

[26] KADADRA M,HÖCKNER S,LEUNG H,et al.
Metabolomics biomarkers of prostate cancer: a
systematic review[J]. Diagnostics (Basel),2019,9
(1):21.

[27] SREEKUMAR A,POISSON L M,RAJENDI-
RAN T M,et al. Metabolomic profiles deline-
ate potential role for sarcosine in prostate can-
cer progression[J]. Nature,2009,457(7231):
910-914.

[28] KIM R H,COATES J M,BOWLES T L,et al.
Arginine deiminase as a novel therapy for pros-
tate cancer induces autophagy and caspase-in-
dependent apoptosis[J]. Cancer Res,2009,69
(2):700-708.

[29] TOMLINSON B K,THOMSON J A,BOMA-
LASKI J S,et al. Phase I trial of arginine depri-
vation therapy with ADI-PEG 20 plus docetaxel in
patients with advanced malignant solid tumors[J].
Clin Cancer Res,2015,21(11):2480-2486.

[30] QIU F,HUANG J,SUI M. Targeting arginine
metabolism pathway to treat arginine-depend-
ent cancers[J]. Cancer Lett,2015,364(1):1-7.

[31] KRASHIN E,PIEKIELKO-WITKOWSKA A,EL-
LIS M,et al. Thyroid hormones and cancer;a com-
prehensive review of preclinical and clinical studies
[J]. Front Endocrinol (Lausanne),2019,10:59.

[32] ALASKAR A,ABDULRAQEB A A,HASSAN
S,et al. Inhibition of signaling downstream of be-
ta-2 adrenoceptor by propranolol in prostate cancer
cells[J]. Prostate,2023,83(3):237-245.

[33] COLCIAGO A,MORNATI O,FERRI N,et al.
A selective $\alpha 1$ D-adrenoreceptor antagonist in-
hibits human prostate cancer cell proliferation
and motility “in vitro” [J]. Pharmacol Res,
2016,103:215-226.

[34] MAESTRI V,TAROZZI A,SIMONI E,et al.
Quinazoline based $\alpha 1$ -adrenoreceptor antago-
nists with potent antiproliferative activity in
human prostate cancer cell lines[J]. Eur J Med
Chem,2017,136:259-269.

[35] ZHANG X W,LI Q H,XU Z D,et al. Mass
spectrometry-based metabolomics in health and
medical science;a systematic review[J]. RSC
Adv,2020,10(6):3092-3104.

[36] GÓMEZ-CEBRIÁN N,ROJAS-BENEDICTO A,
ALBORS-VAQUER A,et al. Metabolomics
contributions to the discovery of prostate can-
cer biomarkers[J]. Metabolites,2019,9(3):48.

[37] CERRATO A,BEDIA C,CAPRIOTTI A L,et
al. Untargeted metabolomics of prostate cancer
zwitterionic and positively charged compounds
in urine [J]. Anal Chim Acta,2021,1158:
338381.

[38] CHEUNG P K,MA M H,TSE H F,et al. The
applications of metabolomics in the molecular
diagnostics of cancer[J]. Expert Rev Mol Di-
agn,2019,19(9):785-793.

[39] TROCK B J. Application of metabolomics to pros-
tate cancer[J]. Urol Oncol,2011,29(5):572-
581.

[40] DINGES S S,HOHM A,VANDERGRIFT L
A,et al. Cancer metabolomic markers in urine:
evidence,techniques and recommendations[J].
Nat Rev Urol,2019,16(6):339-362.