

PPAR γ 在前列腺癌中的研究进展

常耀^{1,2}, 王子成¹, 赵德龙¹, 郭安东¹, 丁森泰^{1*}

¹山东第一医科大学附属省立医院, 山东 济南

²山东第一医科大学, 山东 济南

收稿日期: 2023年1月14日; 录用日期: 2023年2月8日; 发布日期: 2023年2月15日

摘要

过氧化氢酶体增殖物激活受体(Peroxisome proliferator-activated receptors, PPARS)是一种核受体超家族中的配体激活转录因子, 该受体共有三种亚型, 即PPAR α 、PPAR β/δ 、PPAR γ 。他们在机体内调节脂质激活基因转录、参与脂质代谢、降低炎症反应、细胞增殖和分化。其中PPAR- γ 配体具有抗增殖和促分化作用, 在前列腺癌中具有抗肿瘤作用。现综述PPAR γ 在前列腺癌中的研究进展, 旨在讨论PPAR γ 参与前列腺癌发生发展的机制及其在前列腺癌诊断、治疗的潜在价值。

关键词

PPAR γ , 前列腺癌, PPAR γ 激动剂

Research Progress of PPAR γ in Prostate Cancer

Yao Chang^{1,2}, Zicheng Wang¹, Delong Zhao¹, Andong Guo¹, Sentai Ding^{1*}

¹Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan Shandong

²Shandong First Medical University, Jinan Shandong

Received: Jan. 14th, 2023; accepted: Feb. 8th, 2023; published: Feb. 15th, 2023

Abstract

Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARS) is a ligand-activated transcription factor in the nuclear receptor superfamily, which has three subtypes, namely PPAR α , PPAR β/δ and PPAR γ . They regulate lipid-activated gene transcription, participate in lipid metabolism, and reduce inflammatory response, cell proliferation and differentiation in the body. Among them, the PPAR- γ

*通讯作者。

文章引用: 常耀, 王子成, 赵德龙, 郭安东, 丁森泰. PPAR γ 在前列腺癌中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(2): 1962-1967. DOI: 10.12677/acm.2023.132272

ligand has anti-proliferation and differentiation-promoting effects, and has anti-tumor effects in prostate cancer. This article reviews the research progress of PPAR γ in prostate cancer, aiming to discuss the mechanism of PPAR γ involved in the development of prostate cancer and its potential value in the diagnosis and treatment of prostate cancer.

Keywords

PPAR γ , Prostate Tumor, PPAR γ Agonist

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

前列腺癌发病率高,是发达国家男性癌症死亡第二大原因,严重威胁着男性健康[1]。目前,欧美国家随着前列腺特异性抗原作为前列腺癌的筛查指标和公众健康意识的提高,使得初诊前列腺癌的分期明显下降,通过局部手术治疗达到治愈的时间更早,目前美国局限性前列腺癌只要治疗方法有主动监测、根治性手术治疗或者放疗,癌症5年特异生存率接近100% [2]。但是我国新发前列腺癌患者中仍以局部晚期和晚期患者为主,初诊及治疗过程中多发生转移,欧美发达国家及我国经济较发达地区中心的统计结果显示,根治性治疗后复发或出现转移性疾病的前列腺癌生存率则较低,5年生存率仅不到30% [3],所以,尤其在在我国需要找到新的方法来预防和治疗前列腺癌,以提高患者生存率,降低疾病和治疗的相关死亡率。

前列腺癌是一个多因素的疾病,危险因素包括年龄、种族、遗传易感性,以及饮食等环境和行为因素。前列腺癌的发展依赖雄激素和雄激素受体[4]。去雄治疗对于晚期患者有一定的缓解作用,针对抑制雄激素合成和雄激素受体(Androgen receptor, AR)信号转导的多个药物被批准用于治疗转移性前列腺癌[5],但是大多数患者在几年内发展到雄激素抵抗状态,最终因为广泛的转移而死亡。在前列腺癌发生的早期阶段,AR介导管腔上皮细胞分化向恶性增殖的转化,这种恶性转化是肿瘤发生的关键环节,因此AR成为肿瘤细胞生长的主要驱动力[4]。雄激素和雄激素受体(AR)信号转导在前列腺癌的发生发展中起重要作用,但其他分子通路也起作用。其中包括PTEN丢失[6],同源框转录因子(NKX3.1)丢失[7],myc扩增[8],FOXMI1过度表达[9],PI3K/AKT激活[10]。这些不同的致病机制可能发生在不同的患者中,并且不同的改变可能决定疾病进展的不同并需要不同的治疗策略[11]。既往研究发现过氧化氢酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptors, PPARS)与前列腺癌的发生发展有关[12],本文就PPAR γ 在前列腺癌中的研究进展进行综述。

2. PPAR γ 的概述

PPAR γ 是一种配体依赖性转录因子,属于核激素受体家族[13]。PPAR γ 基因位于染色体3p25,该分子mRNA中包含4000个核糖核苷酸以及4种蛋白异构体,包括PPAR γ 1、PPAR γ 2、PPAR γ 3、PPAR γ 4。 γ 2在脂肪组织中具有较高水平的表达能力,但是在骨骼肌中的表达水平较低。 γ 1除了在脂肪组织外,在其他多种组织中的表达如肝脏、胰腺、肾脏中的表达水平较高。 γ 3在胃肠细胞和免疫细胞中具有较高的表达水平。对于 γ 4表达水平的了解相对较少。PPAR γ 共有A/B区、C区、D区、E区、F区5个结构域,其中E区为配体结合区(Ligand binding domain, LBD)与配体结合[14]。PPAR γ 在细胞内与视黄酸受体RXR α 异源二聚化,然后被配体激活后与PPAR应答元件相互作用来识别特定的DNA序列,调控目的基因的转

录和表达。A/B 区位于氨基末端，C 区为 DNA 结合区，D 区为铰链区。PPAR γ 特异的合成性配体主要是噻唑烷二酮(thiazolidinedione, TZD)类和一些非 TZD 类降糖药[3]。如曲格列酮是被广泛应用于胰岛素抵抗糖尿病的 TZD，而且已经被确定为 PPAR γ 的特异性配体。

3. PPAR γ 在前列腺癌中的表达水平

PPAR γ 的生物学功能多样化，例如参与糖、脂肪酸等营养物质的代谢、参与炎症反应的抑制、调控细胞凋亡、诱导肿瘤细胞的增殖和分化、改善心衰、降低心室重塑、对动脉粥样硬化的发展也有一定的抑制作用[15]。既往研究表明内源性和合成的 PPAR γ 激动剂在体外和体内(结肠癌、乳腺癌和前列腺癌)都有显著的生长抑制作用，并能够抑制癌细胞的增殖和转移[16]。既往研究发现 PPAR γ 与泌尿系统肿瘤的关系密切，在肾癌、前列腺癌、膀胱癌及其癌旁组织中均有表达[17]。PPAR γ 在多种肿瘤细胞内都有表达，且作为肿瘤抑制因子在肿瘤进展中具有关键作用，同时发现 PPAR γ 在前列腺癌组织中的表达略低于良性前列腺组织[18]，这些结果得到了一些文献的支持，即与正常的前列腺组织相比，PPAR γ 在癌组织中的表达水平更低。

但是，有证据表明 PPAR γ 不仅有抑制肿瘤的作用，在某些特定遗传背景的细胞中，具有促进肿瘤的作用，特别是在前列腺癌中[6] [19]，这可能是由于相同癌症中患者不同的遗传背景导致的，所以对于不同的个体需要个体化的治疗和分析。通过 Park 等[20]在实验中进行 PPAR γ 免疫组化染色，结果表明 PPAR-DNA 在尿路上皮癌、前列腺癌和前列腺周围脂肪细胞中呈良好的核免疫反应阳性。并且证实 PPAR γ 主要存在于细胞核中，通过直接或间接方式调控转录来发挥其基因组效应。其他的研究也证实，在前列腺癌组织中，PPAR γ 有较高水平的表达。祝海等[21]通过对前列腺组织、前列腺增生组织和前列腺癌组织检测发现，在前列腺癌组织中 PPAR γ 的表达水平高于前列腺组织和前列腺增生组织；PPAR γ 的表达水平与细胞分化程度、TNM 分期有密切关系。有趣的是，该研究中发现，在正常前列腺组织及良性前列腺增生组织中，PPAR γ 多表达于基底细胞中，腺细胞层表达较少，与前列腺癌不同，其 PPAR γ 多表达在腺细胞中，并且表达水平要高于良性组织。同样，Segawa 等[22]通过 200 个样本同样发现相比于前列腺组织和前列腺增生组织，在前列腺癌组织中 PPAR γ 的表达水平更高。

4. PPAR γ 在前列腺癌中的可能作用机制

有文献指出，PPAR γ 通过调控糖酵解和脂代谢，诱导细胞凋亡，抑制肿瘤细胞的增殖和浸润能力等方面来发挥抗肿瘤作用[15]。Dong 等[23]发现 PPAR γ 2 在前列腺癌组织中低表达，使用 PC3 和 LNCAP 细胞来研究恢复 PPAR γ 2 活性对前列腺癌的作用。PPAR γ 2 在 PC3 和 LNCAP 细胞中的恢复抑制了细胞的增殖和迁移。HE 染色显示 PC3-PPAR γ 2 组织癌区坏死，周围间质有白细胞浸润。免疫组化染色发现癌组织中混合谱系激酶结构域样蛋白(MLKL)表达较高，微管相关蛋白 1 轻链 3 (LC3)表达较低。这些数据表明，PPAR γ 2 在人前列腺癌中通过引发坏死和炎症反应发挥重要的抑癌作用。Torrano 等[24]发现过氧化物酶体增殖物激活的受体 γ 共激活剂 1 α (PGC1 α)抑制前列腺癌的进展和转移，表明了 PGC1 α 激活雌激素相关受体 α (ERR α)依赖性转录程序，以引发分解代谢状态进一步转移抑制。Fröhlich 等[25]发现 PPAR γ 激动剂 TZD，通过激活 PPAR γ 抑制 PI3K/AKT 信号通路诱导人前列腺癌细胞的凋亡。一项研究发现，PPAR γ 激动剂通过促进转录因子特异性蛋白 1 (SP1)的蛋白酶体降解而抑制细胞生长[26]。其他研究提出了 PPAR γ 激动剂亦可通过其他方式抑制前列腺癌细胞是生长，包括抑制 Bcl-XL/Bcl-2 功能[27]，抑制 CXCR4/CXCL12 轴[28]，抑制 Akt 信号通路[29]。

然而，越来越多的证据表明 PPAR γ 不仅有肿瘤抑制的作用，在某些特定的遗传背景的细胞中，PPAR γ 还可以发挥促进肿瘤的活性[19]。Forootan 等[30]通过抑制 PPAR γ 发现可显著降低前列腺癌细胞的体外增

殖率和侵袭性,发现 PPAR γ 通过与前列腺癌细胞 VEGF 基因启动子区的 PPAR 反应元件作用而上调 VEGF 的表达。在雄激素依赖性前列腺癌细胞中,虽然雄激素可以通过 VEGF 启动子上的 SP1/SP3 结合位点调控 VEGF 的表达,但是随着细胞逐渐失去雄激素依赖性,该途径会减弱并消失,可能被 PPAR γ -VEGF 信号通路所取代,所以 PPAR γ -VEGF 信号轴可能是抑制去势抵抗性前列腺癌血管生成的新靶点[30]。因此,PPAR γ 可能通过上调 VEGF 的表达,促进血管生成,发挥促进前列腺癌的作用。Ahmad 等[31]研究发现 PPAR γ 编码配体激活的转录因子,通过激活脂质信号通路作为转移前列腺癌的驱动因素,包括上调脂质合成酶(FASN)、乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)、ATP 柠檬酸裂解酶(ACLY)。既往研究证实了在前列腺癌中 PPAR γ 的原癌基因的作用。TEW 等[12]发现,抑制 PPAR γ 后,会抑制其下游脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)的表达,最终抑制前列腺癌的发展。AHMAD 等[31]发现,在 PTEN^{-/-}的前列腺特异性小鼠中插入 PPARG 基因片段会增加 PPAR γ 及其 FASN、ACYL、乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)的表达,从而促进前列腺癌的发展和转移。Galbraith 等[32]研究还发现 PPARG 与前列腺癌的转移有关,PPARG 过度表达驱动对丝氨酸/苏氨酸激酶 3 (AKT3)水平的增加,进一步作用下游效应,增加 PPARG 共激活因子 1 α (PGC-1 α)在细胞核内的定位,促进 AMPK-PGC-1 α 通路,驱动线粒体发生生物变化并提高 ATP 水平,这可能促进肿瘤细胞通过上皮间充质转化的进展,并最终发生转移。

5. PPAR γ 在前列腺癌治疗中的应用

PPAR γ 激动剂在癌症中具有抑制癌细胞增殖和促进细胞凋亡的作用[33]。PPAR γ 激动剂如吡格列酮、罗格列酮在临床上主要应用于 2 型糖尿病。有研究证明噻唑烷二酮(TGZ)的抗肿瘤特性已经为前列腺癌的临床治疗和研究提供了希望,在晚期前列腺癌患者的临床试验中, TGZ 治疗的晚期前列腺癌患者中,结果显示前列腺特异性抗原(PSA)水平长期稳定[34] [35]。Yoshimura 等[36]人报道的 TGZ 和 15-脱氧前列腺素 J2 (15dPGJ2)对所有膀胱和前列腺癌细胞株的生长都有明显的抑制作用,且这些生长抑制作用是一致的。没有因组织分型不同而引起的生长抑制效应不同。Christine L Chaffer 等[37]研究表明 TGZ 和 15dPGJ2 通过不同的机制诱导生长抑制, TGZ 诱导细胞周期阻滞, 15dPGJ2 诱导细胞凋亡。这为这些 PPAR γ 配体实现独特的细胞内信号通路提供了进一步的证据。

朱绍兴等[34]人研究发现在雄激素依赖性前列腺癌细胞株 LNCaP 中,吡格列酮(PGZ)可以抑制细胞周期蛋白 D1 的表达和 p38MAPK 和 NF κ B 的激活,而在在雄激素非依赖性前列腺癌细胞株 LNCaP 和 PC3 中,细胞生长抑制主要受 NF κ B 途径的调节。这些数据表明, PGZ 具有预防前列腺癌的潜力。Suzuki 等[38]人同样证明 PGZ 可抑制 TRAP 大鼠模型前列腺癌的发生。其预防机制似乎涉及到通过 NF κ B 途径调节细胞增殖。有研究证明,替米沙坦(ARB)具有 PPAR γ 激活活性,替米沙坦是一种中等强度的选择性 PPAR γ 部分激动剂[39]。Uemura 等[39]报道,在临床上对患有高血压的前列腺癌患者使用坎地沙坦后,前列腺特异性抗原水平下降,患者的表现状况得到改善。然而,也有报道坎地沙坦在体外对肿瘤生长没有影响,也没有检测到细胞凋亡[40]。因此 ARB 的抗肿瘤作用可能不是直接毒性或诱导凋亡的结果,而是其抗血管生成作用的结果。

综上所述, PPAR γ 具有多样的生物活性,在前列腺癌的发生发展中可能具有双重的作用, PPAR γ 作为靶点有望成为前列腺癌治疗的新方法,但是, PPAR γ 对于治疗前列腺癌的机制还需进一步研究。同时作为前列腺癌靶向药物的治疗还需要更多的理论和研究。

6. 展望

前列腺癌是最常见的男性相关恶性肿瘤。它通常始于一种雄激素依赖性肿瘤,通过药物或手术治疗阻断雄激素刺激而产生反应。然而随着时间的推移,大多数患者在几年内逐渐复发。这种疾病通

常在几年内以低分化、雄激素非依赖性的形式再次出现。因此需要寻找新的靶点来治疗晚期前列腺癌患者的治疗,以提高他们的生存质量。随着对 PPAR γ 在前列腺癌中的研究更加深入,人们对其作用机制有了更进一步的了解。PPAR γ 作为前列腺癌治疗的一个新靶点,对 PPAR γ 进一步的研究和探索,可以对前列腺癌的诊断、预后和治疗提供新的依据。但是在临床应用中依旧存在着许多难题。人们对其机制还需要更进一步的认识和了解。

参考文献

- [1] 国家癌症中心, 国家肿瘤质控中心前列腺癌质控专家委员会. 中国前列腺癌规范诊疗质量控制指标(2022版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(10): 1011-1016.
- [2] Siegel, D.A., O'neil, M.E., Richards, T.B., *et al.* (2020) Prostate Cancer Incidence and Survival, by Stage and Race/Ethnicity—United States, 2001-2017. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, **69**, 1473-1480. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6941a1>
- [3] Rathkopf, D.E., Antonarakis, E.S., Shore, N.D., *et al.* (2017) Safety and Antitumor Activity of Apalutamide (ARN-509) in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with and without Prior Abiraterone Acetate and Prednisone. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, **23**, 3544-3551. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-2509>
- [4] Zhou, Y., Bolton, E.C. and Jones, J.O. (2015) Androgens and Androgen Receptor Signaling in Prostate Tumorigenesis. *Journal of Molecular Endocrinology*, **54**, R15-R29. <https://doi.org/10.1530/JME-14-0203>
- [5] Logothetis, C.J. and Schellhammer, P.F. (2008) High-Grade Prostate Cancer and the Prostate Cancer Prevention Trial. *Cancer Prevention Research (Philadelphia, Pa)*, **1**, 151-152. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-08-0085>
- [6] Deocampo, N.D., Huang, H. and Tindall, D.J. (2003) The Role of PTEN in the Progression and Survival of Prostate Cancer. *Minerva Endocrinologica*, **28**, 145-153.
- [7] Abate-Shen, C., Banach-Petrosky, W.A., Sun, X., *et al.* (2003) Nkx3.1; Pten Mutant Mice Develop Invasive Prostate Adenocarcinoma and Lymph Node Metastases. *Cancer Research*, **63**, 3886-3890.
- [8] Ellwood-Yen, K., Graeber, T.G., Wongvipat, J., *et al.* (2003) Myc-Driven Murine Prostate Cancer Shares Molecular Features with Human Prostate Tumors. *Cancer Cell*, **4**, 223-238. [https://doi.org/10.1016/S1535-6108\(03\)00197-1](https://doi.org/10.1016/S1535-6108(03)00197-1)
- [9] Aytes, A., Mitrofanova, A., Lefebvre, C., *et al.* (2014) Cross-Species Regulatory Network Analysis Identifies a Synergistic Interaction between FOXM1 and CENPF That Drives Prostate Cancer Malignancy. *Cancer Cell*, **25**, 638-651. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.03.017>
- [10] Goldstein, A.S., Huang, J., Guo, C., *et al.* (2010) Identification of a Cell of Origin for Human Prostate Cancer. *Science (New York, NY)*, **329**, 568-571. <https://doi.org/10.1126/science.1189992>
- [11] Dulińska-Litewka, J., Felkle, D., Dykas, K., *et al.* (2022) The Role of Cyclins in the Development and Progression of Prostate Cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **155**, Article ID: 113742. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113742>
- [12] Tew, B.Y., Hong, T.B., Otto-Duessel, M., *et al.* (2017) Vitamin K Epoxide Reductase Regulation of Androgen Receptor Activity. *Oncotarget*, **8**, 13818-13831. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14639>
- [13] Rosen, E.D. and Spiegelman, B.M. (2001) PPARgamma: A Nuclear Regulator of Metabolism, Differentiation, and Cell Growth. *The Journal of Biological Chemistry*, **276**, 37731-37734. <https://doi.org/10.1074/jbc.R100034200>
- [14] Muntean, C., Sasaran, M.O., Crisan, A., *et al.* (2022) Effects of PPARG and PPARGC1A Gene Polymorphisms on Obesity Markers. *Frontiers in Public Health*, **10**, Article ID: 962852. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.962852>
- [15] Skóra, B., Matuszewska, P., Masicz, M., *et al.* (2022) Crosstalk between the Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR) and the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR γ) as a Key Factor in the Metabolism of Silver Nanoparticles in Neuroblastoma (SH-SY5Y) Cells *In Vitro*. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **2022**, Article ID: 116339. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2022.116339>
- [16] Hernandez-Quiles, M., Broekema, M.F. and Kalkhoven, E. (2021) PPARgamma in Metabolism, Immunity, and Cancer: Unified and Diverse Mechanisms of Action. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article ID: 624112. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.624112>
- [17] Rochel, N., Krucker, C., Coutos-Thévenot, L., *et al.* (2019) Recurrent Activating Mutations of PPAR γ Associated with Luminal Bladder Tumors. *Nature Communications*, **10**, 253. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-08157-y>
- [18] Forootan, F.S., Forootan, S.S., Malki, M.I., *et al.* (2014) The Expression of C-FABP and PPAR γ and Their Prognostic Significance in Prostate Cancer. *International Journal of Oncology*, **44**, 265-275. <https://doi.org/10.3892/ijo.2013.2166>
- [19] Rogenhofer, S., Ellinger, J., Kahl, P., *et al.* (2012) Enhanced Expression of Peroxisome Proliferate-Activated Receptor

- Gamma (PPAR- γ) in Advanced Prostate Cancer. *AntiCancer Research*, **32**, 3479-3483.
- [20] Park, H.K., Kim, H., Kim, H.G., *et al.* (2015) Expression of Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma in Prostatic Adenocarcinoma. *Journal of Korean Medical Science*, **30**, 533-541. <https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.5.533>
- [21] 祝海, 翁博文, 贾勇, 等. Id1 介导曲格列酮抑制前列腺癌 PC-3 细胞侵袭分子机制探讨[C]//中国中西医结合学会泌尿外科专业委员会第十四次全国学术会议暨 2016 年广东省中西医结合学会泌尿外科专业委员会学术年会. 2016: 773.
- [22] Segawa, Y., Yoshimura, R., Hase, T., *et al.* (2002) Expression of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) in Human Prostate Cancer. *The Prostate*, **51**, 108-116. <https://doi.org/10.1002/pros.10058>
- [23] Dong, F.L., Liu, D.M., Lu, T.T., *et al.* (2022) PPAR γ 2 Functions as a Tumor Suppressor in a Translational Mouse Model of Human Prostate Cancer. *Asian Journal of Andrology*, **24**, 90-96. https://doi.org/10.4103/aja.aja_51_21
- [24] Torrano, V., Valcarcel-Jimenez, L., Cortazar, A.R., *et al.* (2017) Erratum: The Metabolic Co-Regulator PGC1 α Suppresses Prostate Cancer Metastasis. *Nature Cell Biology*, **19**, 873. <https://doi.org/10.1038/ncb3558>
- [25] Fröhlich, E. and Wahl R. (2015) Chemotherapy and Chemoprevention by Thiazolidinediones. *BioMed Research International*, **2015**, Article ID: 845340. <https://doi.org/10.1155/2015/845340>
- [26] Yang, C.C., Wang, Y.C., Wei, S., *et al.* (2007) Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma-Independent Suppression of Androgen Receptor Expression by Troglitazone Mechanism and Pharmacologic Exploitation. *Cancer Research*, **67**, 3229-3238. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-2759>
- [27] Shiau, C.W., Yang, C.C., Kulp, S.K., *et al.* (2005) Thiazolidinediones Mediate Apoptosis in Prostate Cancer Cells in Part through Inhibition of Bcl-xL/Bcl-2 Functions Independently of PPARgamma. *Cancer Research*, **65**, 1561-1569. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-1677>
- [28] Qin, L., Gong, C., Chen, A.M., *et al.* (2014) Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Agonist Rosiglitazone Inhibits Migration and Invasion of Prostate Cancer Cells through Inhibition of the CXCR4/CXCL12 Axis. *Molecular Medicine Reports*, **10**, 695-700. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2232>
- [29] Qin, L., Ren, Y., Chen, A.M., *et al.* (2014) Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Ligands Inhibit VEGF-Mediated Vasculogenic Mimicry of Prostate Cancer through the AKT Signaling Pathway. *Molecular Medicine Reports*, **10**, 276-282. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2198>
- [30] Forootan, F.S., Forootan, S.S., Gou, X., *et al.* (2016) Fatty Acid Activated PPAR γ Promotes Tumorigenicity of Prostate Cancer Cells by Up Regulating VEGF via PPAR Responsive Elements of the Promoter. *Oncotarget*, **7**, 9322-9339. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6975>
- [31] Ahmad, I., Mui, E., Galbraith, L., *et al.* (2016) Sleeping Beauty Screen Reveals Pparg Activation in Metastatic Prostate Cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **113**, 8290-8295. <https://doi.org/10.1073/pnas.1601571113>
- [32] Galbraith, L.C.A., Mui, E., Nixon, C., *et al.* (2021) PPAR-Gamma Induced AKT3 Expression Increases Levels of Mitochondrial Biogenesis Driving Prostate Cancer. *Oncogene*, **40**, 2355-2366. <https://doi.org/10.1038/s41388-021-01707-7>
- [33] 温珊, 苏衍萍. PPAR γ 的抗肿瘤作用的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(63): 100-101.
- [34] 朱绍兴, 陈流, 王彬. 吡格列酮诱导前列腺癌 PC-3 细胞凋亡的实验研究[J]. 福建医科大学学报, 2008(5): 404-407.
- [35] Chang, S.N., Lee, J.M., Oh, H., *et al.* (2018) Troglitazone Inhibits the Migration and Invasion of PC-3 Human Prostate Cancer Cells by Upregulating E-Cadherin and Glutathione Peroxidase 3. *Oncology Letters*, **16**, 5482-5488. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9278>
- [36] Yoshimura, R., Matsuyama, M., Hase, T., *et al.* (2003) The Effect of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma Ligand on Urological Cancer Cells. *International Journal of Molecular Medicine*, **12**, 861-865. <https://doi.org/10.3892/ijmm.12.6.861>
- [37] Chaffer, C.L., Thomas, D.M., Thompson, E.W., *et al.* (2006) PPARgamma-Independent Induction of Growth Arrest and Apoptosis in Prostate and Bladder Carcinoma. *BMC Cancer*, **6**, 53. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-6-53>
- [38] Suzuki, S., Mori, Y., Nagano, A., *et al.* (2016) Pioglitazone, a Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Agonist, Suppresses Rat Prostate Carcinogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, **17**, 2071. <https://doi.org/10.3390/ijms17122071>
- [39] Uemura, H., Hoshino, K. and Kubota, Y. (2011) Role of Renin-Angiotensin System and Antitumor Effect of ARB in Prostate Cancer. *Nihon Rinsho Japanese Journal of Clinical Medicine*, **69**, 155-159.
- [40] Woo, Y. and Jung, Y.J. (2017) Angiotensin II Receptor Blockers Induce Autophagy in Prostate Cancer Cells. *Oncology Letters*, **13**, 3579-3585. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.5872>