

## 中医药治疗前列腺癌的作用机制研究进展

周琦<sup>1</sup>, 孙慧娟<sup>2</sup>, 陈宁<sup>3\*</sup>

- (1. 黑龙江中医药大学 中医药研究院, 哈尔滨 150040;
2. 黑龙江中医药大学 研究生院, 哈尔滨 150040;
3. 哈尔滨商业大学 药学院, 哈尔滨 150028)

**[摘要]** 前列腺癌是最常见的男性恶性肿瘤之一,占男性癌症10%,已成为全球性健康问题。目前前列腺癌治疗以根治性前列腺切除术和内分泌治疗为主,然而大多数患者会产生耐药性,最终发展为去势抵抗性前列腺癌。而中医药以整体观念,辨证论治为指导,具有多靶点、多通路、多机制、不良反应小的独特优势,能够减轻癌症疼痛、调节免疫平衡、提高患者生活质量,对前列腺癌具有重要的预防治疗作用。该文检索近5年Pubmed和CNKI数据库中医药干预前列腺癌的相关研究文献,从前列腺癌的相关分子机制、中医病因病机和中医药对前列腺的干预等方面进行系统归纳整理,研究发现中药有效成分、单味中药和中药复方除对前列腺癌发病的经典途径如雄激素受体(AR),Wnt/ $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin),磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路,核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)通路干预外,还可通过其他多种通路如内质网应激(ERS)/未折叠蛋白反应(UPR),苏氨酸蛋白激酶1(RIPK1),蛋白磷酸酶2A癌症抑制因子(CIP2A)/蛋白磷酸酶2A(PP2A)/细胞外信号调节激酶(ERK),表皮生长因子受体(EGFR)等发挥抗前列腺癌作用,其中,中药有效成分对前列腺癌干预研究更为集中深入,而更能体现中医药独特优势的单味中药及中药复方研究较少,有待进一步研究探索,以期中医药抗前列腺癌的药物开发和临床应用提供重要理论基础和实验依据。

**[关键词]** 前列腺癌(PCa); 中药; 有效成分; 分子机制

**[中图分类号]** R22;R242;R2-0;R737.25 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)13-0207-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20211395

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210514.1632.001.html>

**[网络出版日期]** 2021-5-16 11:03

### Mechanism of Action of Traditional Chinese Medicine Against Prostatic Carcinoma: A Review

ZHOU Qi<sup>1</sup>, SUN Hui-juan<sup>2</sup>, CHEN Ning<sup>3\*</sup>

- (1. *Research Institute of Chinese Medicine, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China;*
2. *Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China;*
3. *College of Pharmacy, Harbin University of Commerce, Harbin 150028, China)*

**[Abstract]** Prostatic carcinoma (PCa) is one of the most common male malignancies, accounting for 10% of all male cancers, and has become a global health problem. At present, it is mainly tackled with radical prostatectomy and endocrine therapy. However, most patients will develop drug resistance, allowing the progression of PCa into castration-resistant prostate cancer (CRPC). Guided by the principles of holism and treatment based on syndrome differentiation, traditional Chinese medicine (TCM) alleviates cancer pain,

**[收稿日期]** 20210323(016)

**[基金项目]** 黑龙江省博士后科研启动金项目(LBH-Q19188, LBH-Q20103);黑龙江中医药大学杰出青年培育金项目(2019JC06);黑龙江中医药管理局课题(ZHY202094);黑龙江中医药大学研究生创新科研项目(2020yjsx057);中国留学基金管理委员会项目(201608230313);哈尔滨商业大学青年创新人才项目(2019CX09)

**[第一作者]** 周琦,副研究员,从事中药药理学研究,E-mail:zhouqijoejoe@163.com

**[通信作者]** \*陈宁,副研究员,从事中药抗肿瘤药理学研究,E-mail:chenning1981@126.com

regulates immune balance, and improves the quality of life of patients via multiple targets, multiple pathways, and multiple mechanisms without inducing obvious side effects, thus better exerting the preventive and therapeutic effects against PCa. This paper retrieved relevant articles concerning PCa intervention with TCM published in recent five years from PubMed and China National Knowledge Infrastructure (CNKI), and summarized the molecular mechanism of PCa, its etiology and pathogenesis in TCM, and TCM interventions. The findings showed that the active ingredients of Chinese medicinals, single Chinese medicinals and Chinese medicinal compounds inhibited PCa by interfering with not only the classical pathways of PCa such as androgen receptor (AR), Wnt/ $\beta$ -catenin, PI3K/Akt/mTOR, and NF- $\kappa$ B but also other pathways like ERS/UPR, RIPK, CIP2A/PP2A/ERK, EGFR, etc. The intervention of active ingredients from Chinese medicinals in PCa has been explored extensively, but there are fewer studies on single Chinese medicinals and Chinese medicinal compounds that can better reflect the unique advantages of TCM. Further research is needed to provide an important theoretical and experimental basis for the development of novel anti-PCa Chinese medicinal products and their clinical application.

**[Key words]** prostatic carcinoma (PCa); Chinese medicine; active ingredients; molecular mechanism

前列腺癌(PCa)是全球范围内最常见的男性恶性肿瘤之一,其发病率居全球第二,严重威胁老年男性健康。随着经济发展,饮食习惯的西方化,人口老龄化,我国PCa发病率死亡率不断升高,增长率居全球首位<sup>[1]</sup>。西医常见的内分泌治疗以雄激素阻断为主,可一定程度上延长生存期,但在治疗18~36月后,九成患者会进入去势抵抗阶段,最终发展为致命的去势抵抗性前列腺癌(CRPC),因而迫切需要安全有效不良反应小的治疗PCa的药物。

PCa属于中医“癃闭”“癥瘕”“积聚”“癌病”“血淋”“血尿”等疾病的范畴,病位在前列腺,与肝、脾、肾密切相关,其基本病机为正虚邪盛,传统中药可以调节气血平衡、增强体质、减轻疼痛、调节免疫平衡、提高生活质量,具有多成分、多靶点、多通路、毒副作用小等独特优势,对PCa预防治疗有很好的效果。本文通过对PCa的分子机制及中医药干预的最新研究进展进行了归纳总结,以期对相关基础研究及临床实践提供借鉴。

## 1 PCa相关分子机制

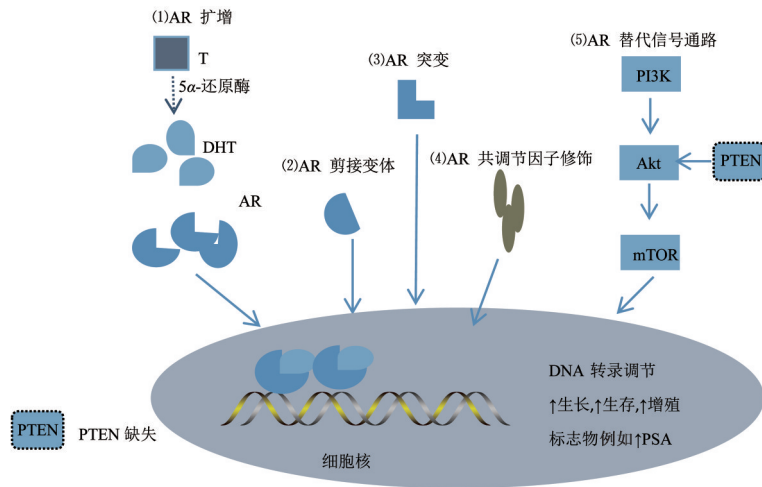
目前PCa发生的分子机制主要涉及雄激素受体(AR)激活,Wnt/ $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)信号通路,第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因(PTEN)/磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路,Notch通路,核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)通路等。其中AR激活在PCa发病中发挥关键作用,通过促进癌细胞生长和增殖促进PCa的发生发展<sup>[2]</sup>。以AR为靶点的雄激素剥夺治疗(ADT)是PCa的一线治疗方案,但大多

数患者仍最终不可避免得发展为CRPC。CRPC是临床治疗的重点和难点,其发病机制包括AR依赖途径和AR非依赖途径。其中,AR依赖性途径最常见的机制之一为AR基因改变,包括AR扩增,AR激活突变,AR剪接变体,AR结构重塑(缺失、重复、倒置、异位)等,这些改变导致AR异常激活从而推动疾病进一步发展<sup>[3]</sup>。AR非依赖途径包括PI3K/Akt/mTOR,Notch,NF- $\kappa$ B,Wnt/ $\beta$ -catenin等信号通路的参与。CRPC发病机制见图1。

## 2 中医药治疗PCa

PCa属于中医“癃闭”“癥瘕”“积聚”“癌病”“血淋”“血尿”等疾病的范畴,基本病机为正气虚弱,外邪乘机侵袭。《黄帝内经》云“正气存内,邪不可干”,“邪之所凑,其气必虚”,中老年男性年老体弱,肾元亏虚,脾胃虚弱,阴阳气血失调,形成了PCa正虚的基础,饮食辛辣厚味,脾运化功能受损,酿痰生湿,日久郁而化热,湿热下注,蕴结下焦,致使肾失封藏,膀胱气化失常,局部气血津液运行障碍,导致气滞血瘀,由此正虚与痰湿瘀滞互结,形成疾病本虚标实,虚实夹杂的病机特点。治疗原则以金水相生或补后天脾胃之本以滋先天来扶正固本,兼以祛邪解毒。

现代研究表明,传统中药具有多靶点、多通路、多途径的特点,既可针对癌症病灶抑制癌细胞生长,又可治疗多种癌症并发症,几乎无细胞毒性和不良反应,其抗PCa主要通过抑制癌细胞生长、促进凋亡,抑制癌细胞迁移和入侵,逆转上皮间质转化(EMT),阻滞细胞周期、抑制转移,提高化疗药物敏感性等方式实现。



DHT. 二氢睾酮;(1)~(4). AR 依赖性途径,(5). AR 非依赖性途径

图1 CRPC发生机制

Fig. 1 Molecular mechanisms of castration resistant prostate cancer

## 2.1 中药有效成分

**2.1.1 姜黄素** 姜黄素是姜科植物姜黄等根茎提取的天然化合物,具有多种药理作用。近年,其抗肿瘤作用尤为受到重视,在PCa中,通过多通路如AR,PI3K/Akt/mTOR,Wnt/ $\beta$ -catenin,Notch,NF- $\kappa$ B,内质网应激(ERS)/未折叠蛋白反应(UPR),以及多靶点如B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2),Bcl-xL,细胞周期蛋白D<sub>1</sub>(Cyclin D<sub>1</sub>)等抑制PCa细胞生存、增殖、转移、血管生成,促进细胞凋亡<sup>[4-6]</sup>。

**2.1.2 槲皮素** 槲皮素是一种天然黄酮类化合物,广泛存在于柴胡等传统中药中,不良反应少,具有较强的抗肿瘤活性。在PCa中,槲皮素影响线粒体完整性,干扰活性氧(ROS)动态平衡,调节NF- $\kappa$ B,AR通路,抑制PI3K/Akt信号通路和EMT过程,从而降低癌细胞活性,诱导细胞死亡,但不影响正常前列腺上皮细胞<sup>[7-8]</sup>。肝素结合生长因子Midkine siRNA与槲皮素同用抑制PI3K/Akt和细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)的磷酸化,从而诱导PCa细胞凋亡和G<sub>1</sub>期细胞周期阻滞<sup>[9]</sup>。槲皮素与西药(如紫杉醇,多西紫杉醇等)联合使用时通过降低人异质性胞核核糖蛋白A1(hnRNPA1)基因的表达,抑制PI3K/AKT通路,可逆转PCa细胞对这些药物的耐药性,增强其抗PCa作用<sup>[10-11]</sup>。

**2.1.3 重楼皂苷 I** 传统中药重楼根茎提取物重楼皂苷 I 具有抗癌作用,通过诱导肿瘤抑制因子p21表达上调,进而诱导PCa G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期细胞周期阻滞<sup>[12]</sup>。重楼皂苷 I 抑制蛋白磷酸酶2A癌症抑制因子(CIP2A)/蛋白磷酸酶2A(PP2A)/ERK信号通路,进而抑制PCa细胞的生长、侵袭和EMT的形成<sup>[13]</sup>。

lncRNA-HOX 转录反义基因间 RNA(HOTAIR)在PCa中高表达,重楼皂苷 I 通过抑制HOTAIR表达进而抑制CRPC细胞生长<sup>[14]</sup>。重楼皂苷 I 通过抑制NF- $\kappa$ B/p65蛋白表达,同时抑制HOTAIR表达,与enzalutamide同时使用可加强对CRPC细胞的抑制作用,并诱导细胞周期阻滞<sup>[15]</sup>。

**2.1.4 麦冬皂苷 D'** 苏氨酸蛋白激酶1(RIPK1)在细胞程序性死亡和炎症中发挥重要作用,在PCa中,RIPK1与AR直接作用,抑制体内体外肿瘤生长。从传统中药麦冬提取的麦冬皂苷 D'在雄激素依赖/非依赖性PCa细胞中通过激活RIPK1,显著诱导凋亡,抑制细胞生长,可作为治疗PCa的潜在药物<sup>[16-17]</sup>。

**2.1.5 黄连素** 黄连素是一种异喹啉类植物生物碱,主要存在于黄连中,具有抗菌、抗炎、止泻、抗高血压、降糖、降胆固醇、抗白血病、酶抑制和免疫调节、抗肿瘤等多种药理活性。转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )参与细胞迁移、生长、凋亡、细胞分化、肿瘤侵袭和转移等多种基本生物学功能,黄连素能有效调节该信号传导途径的下游信号转导分子Smad3,进而影响TGF- $\beta$ 信号通路,达到治疗PCa的目的。黄连素体内抑制22RV1 PCa细胞生长、增殖,促进凋亡,还可有效逆转PCa多种异常代谢,使其恢复到正常水平<sup>[18]</sup>。

**2.1.6 蟾蜍灵** 蟾蜍灵是蟾蜍皮和腮腺中的主要有效成分,通过参与细胞分化、凋亡、衰老、血管生成发挥抗癌作用。在人类PCa细胞中,蟾蜍灵抑制AR蛋白及其靶点诱导p53和p21CIP1蛋白富集,G<sub>2</sub>期阻滞,增加衰老样表型,促进半胱氨酸天冬氨酸

蛋白水解酶(Caspase)介导的细胞凋亡,还可抑制PCa骨转移<sup>[19-20]</sup>。

除上述中药有效成分外,和厚朴酚,淫羊藿苷,黄芩苷,汉黄芩苷,苦参碱,二氢异丹参酮 I,黄芪

甲苷,斑蝥素,人参皂苷 Rg<sub>3</sub>,雷公藤内酯醇,桑根醇 L,灯盏花素,甘草甜素,葛根素,黄芪多糖,牛蒡子苷元,三白草酮,臭椿酮,吉马酮,青藤碱,紫草素,等同样具有抗PCa作用,见表1。

表1 抗PCa的中药有效成分

Table 1 Active ingredients of traditional Chinese medicine to treat prostate cancer(PCa)

有效成分	来源	作用机制	参考文献
姜黄素	姜黄	抑制PI3K/Akt/mTOR途径,下调鼠双微体基因2(MDM2);抑制Wnt/ $\beta$ -catenin通路及NF- $\kappa$ B活性,降低c-Myc, Cyclin D1, Bcl-2, Bcl-xL, 基质金属蛋白酶-9(MMP-9)表达;诱导未折叠蛋白反应(UPR)/ERS激活和氧化依赖反应,抑制细胞生长	[4-6]
槲皮素	柴胡	调节NF- $\kappa$ B, AR通路,抑制PI3K/Akt信号通路和EMT过程	[7]
重楼皂苷 I	重楼	抑制CIP2A/PP2A/ERK信号通路,下调MMP及锌指蛋白(Snail)和波形蛋白(vimentin)的表达,抑制NF- $\kappa$ B/p65蛋白表达和HOTAIR表达,诱导PCa G <sub>0</sub> /G <sub>1</sub> 期细胞周期阻滞	[12-15]
麦冬皂苷 D'	麦冬	激活RIPK1,显著诱导凋亡,抑制PCa细胞生长	[16-17]
黄连素	黄连	调节TGF- $\beta$ 信号通路,抑制PCa细胞生长、增殖,促进凋亡	[18]
蟾蜍灵	蟾蜍	抑制AR蛋白及其靶点,诱导G <sub>2</sub> 期阻滞,促进Caspase介导的细胞凋亡;下调HOTAIR和成纤维生长因子受体1(FGFR1)表达,上调miR-520b表达,进而抑制PCa骨转移	[19-20]
和厚朴酚	厚朴	下调PI3K/mTOR途径,降低PCa的免疫抵抗,下调c-Myc的表达,阻滞G <sub>0</sub> -G <sub>1</sub> 期细胞周期,激活Caspases-3, Caspases-8和Caspases-9,诱导细胞凋亡	[21]
淫羊藿苷	淫羊藿	调控miR-381-3p/泛素结合酶E2C(UBE2C)通路,抑制PCa细胞增殖、侵袭,促进凋亡	[22]
黄芩苷	黄芩	增强PCa细胞对顺铂的敏感性,显著降低细胞活性,促进G <sub>2</sub> /M期阻滞,诱导细胞凋亡	[23]
汉黄芩苷	黄芩	抑制PC3细胞Wnt/ $\beta$ -catenin途径,逆转EMT过程,阻滞S期细胞周期,诱导细胞死亡	[24]
苦参碱	苦参	激活UPR/ERS信号通路,抑制PCa细胞中蛋白酶体中蛋白酶体样糜蛋白酶(CT样)活性,抑制PCa细胞的运动、活力和侵袭力,阻滞G <sub>0</sub> /G <sub>1</sub> 期细胞周期,诱导细胞凋亡	[25]
二氢异丹参酮 I	丹参	抑制CC型趋化因子配体2(CCL2)/信号转导及转录激活因子3(STAT3)轴,抑制PCa细胞的迁移	[26]
黄芪甲苷	黄芪	通过ERS途径显著抑制PCa细胞活性,促进凋亡	[27]
斑蝥素	斑蝥	下调细胞型Fas相关死亡域样白细胞介素-1 $\beta$ 转换酶抑制蛋白(c-FLIP),上调死亡受体5(DR5),通过启动自噬通量使PCa细胞对肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)介导的凋亡敏感	[28]
人参皂苷 Rg <sub>3</sub>	人参	上调ROS,诱导PC3细胞周期阻滞,抑制细胞增殖	[29]
雷公藤内酯醇	雷公藤	减少血管内皮生长因子(VEGF)分泌,抑制血管生成,抑制PCa骨转移的发展	[30]
桑根醇 L	桑叶	激活p53,抑制PI3K/Akt/mTOR信号,诱导PCa细胞凋亡和细胞周期阻滞	[31]
灯盏花素	灯盏细辛	阻滞PI3K/Akt通路,显著抑制PCa细胞生长和转移	[32]
甘草甜素	甘草	抑制PI3K/Akt通路,下调Cyclin D <sub>1</sub> 表达,促进p21表达,抑制人PCa PC3细胞生长	[33]
葛根素	葛根	阻滞PCa细胞周期,降低Akt信号通路活性,抑制细胞增殖,激活凋亡通路	[34]
黄芪多糖	黄芪	通过miR-138-5p/沉默信息调节因子1(SIRT1)/胆固醇调节元件结合蛋白1(SREBP-1)通路抑制PCa细胞增殖,入侵以及脂代谢	[35]
牛蒡子苷元	牛蒡子	下调MMP-9, MMP-2和CXC型趋化因子配体4(CXCR4)基因与蛋白表达,抑制PC3细胞侵袭和迁移	[36]
三白草酮	三白草	抑制丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路,进而抑制PC3细胞增殖	[37]
臭椿酮	臭椿	靶向p23,诱导AR降解,进而抑制AR信号的激活	[38]
吉马酮	姜黄	抑制Akt/mTOR通路,抑制PCa细胞增殖,诱导凋亡和自噬	[39]
青藤碱	青藤	下调PCa细胞中miR-23a,抑制PI3K/Akt和Janus激酶(JAK)/STAT信号通路,抑制细胞增殖、迁移、侵袭,促进细胞凋亡	[40]
紫草素	紫草	降低Caspase-8和上调磷脂酶C相关无催化活性蛋白1(p-RIP1)和p-RIP3表达诱导PCa细胞坏死,抑制细胞生长增殖,阻滞细胞周期	[41]

## 2.2 单味中药

### 2.2.1 灵芝 传统中药灵芝具有镇静强心、抗炎、

抗氧化、止咳平喘、降压降脂、保肝、免疫调节、抗肿瘤等作用。灵芝孢子和未纯化子实体通过下调NF-

κB,尿激酶型纤溶酶原激活物(uPA)和尿激酶型纤溶酶原激活物受体(uPAR)的表达,抑制PC3癌细胞的侵袭<sup>[42]</sup>。灵芝乙醇提取物通过阻断PI3K/Akt和MAPK/ERK信号传导途径,显著抑PCa细胞生长和转移能力,诱导细胞周期阻滞和Caspase依赖性凋亡<sup>[43]</sup>。

**2.2.2 白花蛇舌草** 白花蛇舌草具有清热解毒、活血化痰、抗癌等作用,主要成分是槲皮素和熊果酸,通过干预关键靶点调节PCa血管生成、细胞分化、侵袭、增殖和凋亡<sup>[44]</sup>。白花蛇舌草与半枝莲同时使用是中医常用药对,能够减小PCa肿瘤体积和质量,降低Cyclin B<sub>1</sub>,周期蛋白依赖性激酶1(CDK1),Polo样蛋白激酶1(PLK1),Aurora激酶A蛋白质和mRNA水平表达,阻止PCa细胞G<sub>2</sub>向M期转变而发挥抗癌作用<sup>[45]</sup>。

**2.2.3 槐耳** 槐耳水提物降低促癌基因L表达,从而抑制PC3细胞增殖和侵袭,同时增加自噬相关蛋白表达,诱导细胞自噬,进而抑制PCa的发展<sup>[46]</sup>。

**2.3 中药复方** 传统中药成分醇提物CFF-1(由附子、茯苓、桂枝、熟地黄、黄精、姜黄、虎杖、郁金、重楼、牛膝、甘草等组成)和水提物TCM-1(由黄芪、熟地黄、莪术、温郁金、灯盏花、重楼、连翘、甘草等组成),通过抑制表皮生长因子受体(EGFR)自磷酸化及活性,进而抑制下游PI3K/Akt/mTOR通路,显著

诱导PCa细胞自噬,还可抑制Raf/ERK信号通路,降低PCa细胞活性,从而增加细胞凋亡<sup>[47-48]</sup>。柴胡加龙骨牡蛎汤、酸枣仁汤、半夏泻心汤、八味地黄丸均可降低转移性PCa死亡风险,其中柴胡加龙骨牡蛎汤抑制MMP-2和MMP-9进而抑制PCa进展,八味地黄丸通过激活去势小鼠骨代谢,减轻ADT常见不良反应如骨质疏松症,维持骨小梁质量和骨密度,此外,还可以减少PCa患者的骨折<sup>[49]</sup>。健脾利湿化痰方可剂量依赖性抑制人PCa C4-2细胞生长增殖<sup>[50]</sup>。参附注射液可增强PC-3细胞表面CD95表达,从而抑制PCa细胞免疫逃逸,发挥抗癌作用<sup>[51]</sup>。前列消癥汤通过抑制PI3k/Akt/mTOR途径诱导细胞自噬,从而发挥抗PCa作用<sup>[52]</sup>。扶正抑瘤汤单独使用可减轻PCa症状,延缓机体衰弱,提高生活质量,抑制肿瘤生长,与多西紫杉醇联合使用,通过PI3k/Akt通路调节多种miRNA进而增强对CRPC的抑制作用,促进细胞凋亡<sup>[53]</sup>。生地黄复方制剂明显改善PCa血清标志物前列腺特异抗原、游离前列腺特异性抗原和免疫相关的血红蛋白,T细胞亚群,自然杀伤(NK)细胞水平,减轻患者临床症状,提高生活质量与情绪功能。鸦胆子油注射液与单独使用西药多西紫杉醇加泼尼松相比,可明显改善前列腺特异抗原表达,抑制炎症因子白细胞介素-6(IL-6),IL-6R表达。抗PCa的单味中药和中药复方见表2。

表2 抗PCa的单味中药和中药复方

Table 2 The single medicine and compound of traditional Chinese medicine to treat PCa

名称	作用机制	参考文献
灵芝	抑制PI3K/Akt和MAPK/ERK信号传导途径,下调Cyclin表达	[42-43]
白花蛇舌草	干预MAPK8,IL-6,VEGFA,STAT3,CXCR8,IL-1β,MMP-9关键靶点	[45]
槐耳	降低促癌基因核纤层蛋白(Lamin)B1表达,增加自噬相关蛋白3(Atg3),Atg5,Beclin-1和LC3 II的表达	[46]
CFF-1	抑制EGFR自磷酸化进而抑制PI3K/Akt/mTOR通路,诱导PCa细胞自噬,抑制Raf/Erk信号通路,诱导G <sub>1</sub> 期细胞阻滞	[47]
TCM-1	抑制EGFR自磷酸化及活性,抑制PI3K/Akt和Raf/Erk信号通路,降低FOXO1的磷酸化水平,下调p70S6K的磷酸化水平,上调自噬关键分子酵母Atg6同系物(Beclin-1)和微管相关蛋白1轻链3 II(LC3 II)水平	[48]
柴胡加龙骨牡蛎汤	抑制MMP-2和MMP-9,进而抑制PCa进展	[49]
八味地黄丸	激活去势小鼠骨代谢,维持骨小梁质量和骨密度	[49]
健脾利湿化痰方	抑制人PCa C4-2细胞生长增殖	[50]
参附注射液	增强PC-3细胞表面凋亡诱导分子CD95表达	[51]
前列消癥汤	抑制PI3k/Akt/mTOR途径,诱导细胞自噬	[52]
扶正抑瘤汤	抑制PI3k/Akt通路	[53]
生地黄复方制剂	改善PCa血清标志物表达水平,提高患者免疫功能	[54]
鸦胆子油注射液	改善前列腺特异抗原表达,抑制炎症因子IL-6,IL-6R表达	[55]

### 3 结语与讨论

PCa是中老年男性最常见的恶性肿瘤之一,在

我国发病率呈上升趋势,因而对疾病的防治尤为重要。临床中使用的放疗,化疗,ADT治疗,消融,免

疫治疗等对PCa均有一定抑制作用,然而最终不可避免地产生抵抗性,且有不良反应,而传统中药有效成分、单味中药、中药复方具有多靶点、多途径、多环节、毒副作用小等独特优势,在调节免疫的同时,对抗PCa的多种症状,可有效延长PCa患者寿命,改善生活质量,越来越成为PCa研究的热点,此外中西医结合也可发挥协同作用,为抗PCa的药物研究开发提供了新方向和新选择。

然而目前对传统中医药抗PCa的研究还存在一些问题,总体研究比较少,主要集中在经典通路上;抗PCa的具体机制仍不明确;临床研究不足,且病例样本少;研究主要集中在中药有效成分上,单味中药和中药复方较少。未来研究可着重中医药理论与PCa现代医学研究和最新实验研究方法相结合,以此不断推动中医药抗PCa研究的发展进步。

[参考文献]

[ 1 ] TAN S F, NI J X, XIONG H. LncRNA UNC5B-AS1 promotes malignant progression of prostate cancer by competitive binding to Caspase-9 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(5): 2271-2280.

[ 2 ] HOANG D T, ICZKOWSKI K A, KILARI D, et al. Androgen receptor-dependent and -independent mechanisms driving prostate cancer progression: opportunities for therapeutic targeting from multiple angles [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(2): 3724-3745.

[ 3 ] KU S Y, GLEAVE M E, BELTRAN H. Towards precision oncology in advanced prostate cancer [J]. *Nat Rev Urol*, 2019, 16(11): 645-654.

[ 4 ] KATTA S, SRIVASTAVA A, THANGAPAZHAM R L, et al. Curcumin-gene expression response in hormone dependent and independent metastatic prostate cancer cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19): 4891.

[ 5 ] ABD WAHAB N A, LAJIS N H, ABAS F, et al. Mechanism of anti-cancer activity of curcumin on androgen-dependent and androgen-independent prostate cancer [J]. *Nutrients*, 2020, 12(3): 679.

[ 6 ] RIVERA M, RAMOS Y, RODRÍGUEZ-VALENTÍN M, et al. Targeting multiple pro-apoptotic signaling pathways with curcumin in prostate cancer cells [J]. *PLoS One*, 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0179587.

[ 7 ] WARD A B, MIR H, KAPUR N, et al. Quercetin inhibits prostate cancer by Attenuating cell survival and inhibiting anti-apoptotic pathways [J]. *World J Surg Oncol*, 2018, 16(1): 108.

[ 8 ] LU X, CHEN D, YANG F, et al. Quercetin inhibits

epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) process and promotes apoptosis in prostate cancer via downregulating lncRNA MALAT1 [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 1741-1750.

[ 9 ] ERDOGAN S, TURKEKUL K, DIBIRDIK I, et al. Midkine downregulation increases the efficacy of quercetin on prostate cancer stem cell survival and migration through PI3K/AKT and MAPK/ERK pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107: 793-805.

[ 10 ] ZHANG X, HUANG J, YU C, et al. Quercetin enhanced paclitaxel therapeutic effects towards PC-3 prostate cancer through ER stress induction and ROS production [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 513-523.

[ 11 ] LU X, YANG F, CHEN D, et al. Quercetin reverses docetaxel resistance in prostate cancer via androgen receptor and PI3K/Akt signaling pathways [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(7): 1121-1134.

[ 12 ] ZHANG D, LIU S, LIU Z, et al. Polyphyllin I induces cell cycle arrest in prostate cancer cells via the upregulation of IL6 and P21 expression [J]. *Medicine*, 2019, doi: 10.1097/MD.0000000000017743.

[ 13 ] LIU X, SUN Z, DENG J, et al. Polyphyllin I inhibits invasion and epithelial-mesenchymal transition via CIP2A/PP2A/ERK signaling in prostate cancer [J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(3): 1279-1288.

[ 14 ] XIANG S, ZOU P, TANG Q, et al. HOTAIR-mediated reciprocal regulation of EZH2 and DNMT1 contribute to polyphyllin I-inhibited growth of castration-resistant prostate cancer cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2018, 1862(3): 589-599.

[ 15 ] XIANG S, ZOU P, WU J, et al. Crosstalk of NF- $\kappa$ B/p65 and LncRNA HOTAIR-mediated repression of MUC1 expression contribute to synergistic inhibition of castration-resistant prostate cancer by polyphyllin 1-enzalutamide combination treatment [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(2): 759-773.

[ 16 ] LU Z, WU C, ZHU M, et al. Ophiopogonin D' induces RIPK1-dependent necroptosis in androgen-dependent LNCaP prostate cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2020, 56(2): 439-447.

[ 17 ] LU Z, WANG H, ZHU M, et al. Ophiopogonin D', a natural product from radix ophiopogonis, induces *in vitro* and *in vivo* RIPK1-dependent and Caspase-independent apoptotic death in androgen-independent human prostate cancer cells [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 432.

[ 18 ] LI X, ZHANG A, SUN H, et al. Metabolic

- characterization and pathway analysis of berberine protects against prostate cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(39):65022-65041.
- [19] ZHANG Y, DONG Y, MELKUS M W, et al. Role of p53-senescence induction in suppression of LNCaP prostate cancer growth by cardiogenic compound bufalin [J]. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17(11):2341-2352.
- [20] ZHANG J J, ZHOU X H, ZHOU Y, et al. Bufalin suppresses the migration and invasion of prostate cancer cells through HOTAIR, the sponge of miR-520b [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(9):1228-1236.
- [21] BANIK K, RANAWARE A M, DESHPANDE V, et al. Honokiol for cancer therapeutics: a traditional medicine that can modulate multiple oncogenic targets [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 144:192-209.
- [22] HU J, WU X, YANG C, et al. Anticancer effect of icaritin on prostate cancer via regulating miR-381-3p and its target gene UBE2C [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(18):7833-7845.
- [23] GAO C, ZHOU Y, JIANG Z, et al. Cytotoxic and chemosensitization effects of scutellarin from traditional Chinese herb *Scutellaria altissima L.* in human prostate cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(3):1491-1499.
- [24] WEI C, JING J, ZHANG Y, et al. Wogonoside inhibits prostate cancer cell growth and metastasis via regulating Wnt/ $\beta$ -catenin pathway and epithelial-mesenchymal transition [J]. *Pharmacology*, 2019, 104(5/6):312-319.
- [25] CHANG J, HU S, WANG W, et al. Matrine inhibits prostate cancer via activation of the unfolded protein response/endoplasmic reticulum stress signaling and reversal of epithelial to mesenchymal transition [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(1):945-957.
- [26] WU C Y, YANG Y H, LIN Y Y, et al. Anti-cancer effect of danshen and dihydroisotanshinone I on prostate cancer: targeting the crosstalk between macrophages and cancer cells via inhibition of the STAT3/CCL2 signaling pathway [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(25):40246-40263.
- [27] TAN B, JIA R, WANG G, et al. Astragaloside attenuates the progression of prostate cancer cells through endoplasmic reticulum stress pathways [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(3):3901-3906.
- [28] NAZIM U M, YIN H, PARK S Y. Downregulation of c-FLIP and upregulation of DR-5 by cantharidin sensitizes TRAIL-mediated apoptosis in prostate cancer cells via autophagy flux [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 46(1):280-288.
- [29] PENG Y, ZHANG R, YANG X, et al. Ginsenoside Rg<sub>3</sub> suppresses the proliferation of prostate cancer cell line PC3 through ROS-induced cell cycle arrest [J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(1):1139-1145.
- [30] KUČHTA K, XIANG Y, HUANG S, et al. Celastrol, an active constituent of the TCM plant *Tripterygium wilfordii* hook. f., inhibits prostate cancer bone metastasis [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2017, 20(2):156-164.
- [31] WON Y S, SEO K I. Sanggenol L induces apoptosis and cell cycle arrest via activation of p53 and suppression of PI3K/Akt/mTOR signaling in human prostate cancer cells [J]. *Nutrients*, 2020, 12(2):488.
- [32] YE J, GAO M, GUO X, et al. Breviscapine suppresses the growth and metastasis of prostate cancer through regulating PAQR4-mediated PI3K/Akt pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127:110223.
- [33] 王雪峰, 赵琪. 甘草甜素抑制人前列腺癌PC3细胞生长及其机制 [J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(11), 2308-2313.
- [34] 潘良明, 吴鸣, 袁绍峰, 等. 葛根素对激素非依赖性前列腺癌细胞增殖、凋亡、迁移及侵袭的作用 [J]. *肿瘤*, 2018, 38(7):680-688.
- [35] GUO S, MA B, JIANG X, et al. Astragalus polysaccharides inhibits tumorigenesis and lipid metabolism through miR-138-5p/SIRT1/SREBP1 pathway in prostate cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:598.
- [36] 薛安琪, 周冰谦, 韩贝贝, 等. 牛蒡子苷元对人前列腺癌PC3细胞侵袭、迁移的影响 [J]. *食品与药品*, 2019, 21(1), 11-15.
- [37] 吴冰, 崔颖, 甄威, 等. 三白草酮对前列腺癌细胞PC3凋亡的影响及其机制研究 [J]. *肿瘤药学*, 2018, 8(4), 537-540.
- [38] DING H, YU X, HANG C, et al. Ailanthone: a novel potential drug for treating human cancer [J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(2):1489-1503.
- [39] YU Z, XU J, SHAO M, et al. Germacrone induces apoptosis as well as protective autophagy in human prostate cancer cells [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12:4009-4016.
- [40] XU F, LI Q, WANG Z, et al. Sinomenine inhibits proliferation, migration, invasion and promotes apoptosis of prostate cancer cells by regulation of miR-23a [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112:108592.
- [41] MARKOWITSCH S D, JUETTER K M, SCHUPP P,

- et al. Shikonin reduces growth of docetaxel-resistant prostate cancer cells mainly through necroptosis [J]. *Cancers*, 2021, 13(4):882.
- [42] WANG X, FANG G, PANG Y. Chinese medicines in the treatment of prostate cancer: from formulas to extracts and compounds [J]. *Nutrients*, 2018, 10(3):283.
- [43] HUANG W C, CHANG M S, HUANG S Y, et al. Chinese herbal medicine *ganoderma tsugae* displays potential anti-cancer efficacy on metastatic prostate cancer cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18):4418.
- [44] SONG Y, WANG H, PAN Y, LIU T. Investigating the multi-target pharmacological mechanism of *hedyotis diffusa willd* acting on prostate cancer: a network pharmacology approach [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(10):591.
- [45] HNIT S S T, YAO M, XIE C, et al. Transcriptional regulation of G 2/M regulatory proteins and perturbation of G 2/M cell cycle transition by a traditional chinese medicine recipe [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 251:112526.
- [46] YANG A, ZHAO Y, WANG Y, et al. Huaier suppresses proliferative and metastatic potential of prostate cancer PC3 cells via downregulation of Lamin B1 and induction of autophagy[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(6):3055-3063.
- [47] WU Z, ZHU Q, YIN Y, et al. Traditional chinese medicine CFF-1 induced cell growth inhibition, autophagy, and apoptosis via inhibiting EGFR-related pathways in prostate cancer[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(4):1546-1559.
- [48] WU Z, ZHU Q, ZHANG Y, et al. EGFR-associated pathways involved in traditional chinese medicine (TCM)-1-induced cell growth inhibition, autophagy and apoptosis in prostate cancer [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(6):7875-7885.
- [49] LIU J M, LIN P H, HSU R J, et al. Complementary traditional Chinese medicine therapy improves survival in patients with metastatic prostate cancer [J]. *Medicine*, 2016, 95(31):e4475.
- [50] 牟睿宇,贾英杰,孙彬栩,等. 健脾利湿化瘀方对人前列腺癌C4-2细胞雄激素非依赖性生长的影响[J]. *中医杂志*, 2019, 60(11):964-968.
- [51] 白遵光,吕立国,吴巧玲,等. 参附注射液对前列腺癌PC-3细胞免疫逃逸的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2016, 27(1):16-19.
- [52] XU Y H, CAI X T, ZONG B, et al. Qianlie xiaozheng decoction induces autophagy in human prostate cancer cells via inhibition of the Akt/mTOR pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:234.
- [53] FU W, HONG Z, YOU X, et al. Enhancement of anticancer activity of docetaxel by combination with Fuzheng Yiliu decoction in a mouse model of castration-resistant prostate cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118:109374.
- [54] 史建华,刘瑞强,尹茂轩,等. 生地黄制剂对前列腺癌晚期患者血清标志物的改善作用与安全性研究[J]. *陕西中医*, 2019, 40(8), 1073-1076.
- [55] 南新记,张至慧,周冬冬. 鸦胆子油注射液对激素抵抗性前列腺癌 VEGF-C 及患者血清 PSA 水平的影响研究[J]. *陕西中医*, 2019, 40(4), 490-492.

[责任编辑 王鑫]