

## 鱼腥草抗前列腺癌潜在机制的研究进展

李威<sup>1</sup>, 张峻豪<sup>2</sup>, 许盛涵<sup>1</sup>, 车邦威<sup>1</sup>, 黄涛<sup>1</sup>, 唐开发<sup>1,2,3\*</sup>

(1. 贵州医科大学, 贵阳 550004;

2. 贵州医科大学附属医院, 贵阳 550004;

3. 贵州医科大学医学科学研究所, 贵阳 550004)

**[摘要]** 据2020年世界癌症数据报告显示,前列腺癌的患病率居男性恶性肿瘤的第2位,死亡率的第5位。在我国由于不良的生活和饮食习惯的影响,前列腺癌的患病率仍在不断上升,但由于晚期前列腺癌可通过多种机制对雄激素去势治疗相关药物产生适应和耐受,晚期前列腺癌的治疗,往往难以取得有效的治疗效果。鱼腥草是三白草科蕺菜属植物,是国家卫生健康委员会正式确定为药食两用的品种之一。迄今为止的研究表明鱼腥草可通过多靶点、多环节、多途径对前列腺癌产生抑制增殖、诱导凋亡和细胞周期停滞、抑制迁移和侵袭等抗肿瘤生物活性作用,这些抗肿瘤活性可在乳腺癌、白血病、胃癌、结直肠癌等多种肿瘤细胞中观察到。这些抗肿瘤活性主要体现在抑制细胞周期蛋白(Cyclin)和细胞周期蛋白激酶的表达,调节凋亡相关蛋白的表达并激活凋亡相关通路,减少基质金属蛋白的分泌,抑制信号转导与转录激活因子3(STAT3)/锌指蛋白(Snail)/转录因子Twist(Twist)通路,拮抗生长因子受体、雄激素、炎症及氧化应激在前列腺癌发生和发展过程中的促进作用。另外研究显示鱼腥草也可以通过抑制蛋白激酶B(Akt)/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路,改善糖尿病,调节降血糖的相关通路并增强机体免疫力等方式实现对前列腺癌的发生和进展产生抑制。综上所述,鱼腥草可作为抗前列腺癌的潜在药物。

**[关键词]** 鱼腥草; 前列腺癌; 细胞凋亡; 炎症; 糖尿病; 免疫力

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)24-0243-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20212426

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20211022.1215.001.html>

**[网络出版日期]** 2021-10-22 16:12

### Potential Mechanism of Houttuyniae Herba Against Prostate Cancer: A Review

LI Wei<sup>1</sup>, ZHANG Jun-hao<sup>2</sup>, XU Sheng-han<sup>1</sup>, CHE Bang-wei<sup>1</sup>, HUANG Tao<sup>1</sup>, TANG Kai-fa<sup>1,2,3\*</sup>

(1. Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China;

2. Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China;

3. Institute of Medical Sciences, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China)

**[Abstract]** According to the 2020 world cancer data report, the prevalence of prostate cancer ranks second in male malignant tumors and the mortality fifth. In China, due to the poor living and eating habits, the prevalence of prostate cancer is still rising, and advanced prostate cancer can adapt to and tolerate androgen castration related drugs through a variety of mechanisms, which often indicates poor therapeutic outcomes in the late stage. Houttuyniae Herba, a medicinal plant of family Saururaceae, has been officially identified both as food and medicine by the National Health Commission. The existing studies have shown that Houttuyniae Herba inhibits the proliferation, migration, and invasion of prostate cancer and induces its apoptosis and cell cycle arrest via multiple targets, links, and pathways. These anti-tumor activities can also be observed in breast

**[收稿日期]** 20210915(023)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81660263)

**[第一作者]** 李威, 硕士, 从事泌尿系肿瘤、男科学研究, E-mail: 1773754541@qq.com

**[通信作者]** \*唐开发, 博士, 教授, 博士生导师, 从事泌尿外科微创肿瘤、男科学研究, E-mail: tangkaifa@gmceducn

cancer, leukemia, gastric cancer, colorectal cancer, and other tumor cells. Such activities are mainly related to the inhibited expression of cyclin and cyclin-dependent kinase, regulation of apoptosis-related proteins, activation of apoptosis-related pathways, reduced secretion of matrix metalloproteinase, inhibition of activator of transcription 3 (STAT3)/Zinc finger protein (Snail) / transcription factor twist signaling pathway, and antagonization of growth factor receptor, androgen, inflammation, and oxidative stress in promoting the occurrence and development of prostate cancer. In addition, *Houttuyniae Herba* is able to alleviate diabetes, regulate blood glucose-lowering pathways, and boost immunity by inhibiting the protein kinase B (Akt)/mammalian target of rapamycin (mTOR) and mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathways, thus suppressing the occurrence and progression of prostatic cancer. In conclusion, *Houttuyniae Herba* can be used as a potential drug against prostate cancer.

**[Keywords]** *Houttuyniae Herba*; prostate cancer; apoptosis; inflammation; diabetes; immunity

前列腺癌(PCa)是欧美男性泌尿系统中最常见的恶性肿瘤,据2020年世界癌症报告数据显示,PCa位居男性恶性肿瘤患病率第2位,死亡率第5位<sup>[1]</sup>,目前随着我国经济水平、人民生活水平及寿命的提高,PCa的发病率呈明显的上升趋势<sup>[2]</sup>,虽然现在关于PCa的治疗取得了不错的进展,但其仍是威胁全球男性生命健康的重大因素。PCa早期虽然经过根治性手术或根治性放疗等方式治疗后能取得不错的治疗效果,但因其起病隐匿,具有明显的侵袭性,因此确诊时往往病程较晚。然而一旦进入局部进展期或者转移期的PCa,往往只能采用内分泌治疗,大部分患者会在2~3年内进展为去势抵抗性PCa(CRPC),而一旦进展为CRPC,现有的治疗药物和方法,往往难以取得有效的成果。因此发现一种针对晚期PCa的新型抗肿瘤药物变得越加重要。目前,由于科学技术的进步,许多中药在抗肿瘤方面显示了极大的潜力。鱼腥草是三白草科蕺菜属植物,是被国家卫生部正式确定为药食两用的品种之一,在我国广泛用于各类临床疾病,目前既往研究显示鱼腥草对肺癌<sup>[3-4]</sup>,白血病<sup>[5]</sup>,结肠癌<sup>[6]</sup>,PCa<sup>[7]</sup>,乳腺癌<sup>[8]</sup>等各类肿瘤具有明显的抑制作用,本文综述了近年来与鱼腥草抗PCa作用相关的机制研究,以为鱼腥草抗PCa的相关研究及相关药物的开发提供理论基础。

## 1 鱼腥草的基本情况

鱼腥草搓碎带有鱼腥气味,故称鱼腥草,为常用中药之一。广泛分布于中国、韩国、日本及印度尼西亚等国家,在我国主要分布于贵州、四川、湖北和湖南等地,喜阴凉,常生长于背阳山坡、村边田埂及湿地草丛中。鱼腥草其名首见于《名医别录》,味辛,微寒,主治功效包括清热解暑,消痈排脓,利尿通淋等,常用于肺痈吐脓、热痢痰热、喘咳、痈肿、疮

毒等病证。其在抗炎、抗氧化应激和提高人体免疫力方面也存在着极大的潜力,临床上常用于呼吸、消化、泌尿、生殖等系统疾病治疗<sup>[9]</sup>,目前已被国家卫生部正式确定为药食两用的品种。研究显示鱼腥草活性成分中的黄酮类化合物、精油、生物碱、脂多糖等具有明显的抗肿瘤活性。见表1。

## 2 鱼腥草和PCa

SUBHAWA等<sup>[7]</sup>通过体外和体内实验证实鱼腥草活性提取物确能对PCa和去势抵抗性PCa产生明显的抑制作用,在体外实验中,通过使用鱼腥草提取物处理PCa细胞,发现预处理后的PCa细胞的细胞周期,生长及转移均受到了不同程度的抑制,在体内实验中,通过分别使用含有0.2%,1%鱼腥草提取物的食物喂养两组转基因大鼠前列腺肿瘤坏死因子受体相关因子(TRAP)模型(一种能在短时间内在雄激素敏感条件下完成PCa诱导的大鼠)和两组种植CRPC的CRPC大鼠模型,发现鱼腥草活性提取物能够在不产生不良反应的情况下明显的降低PCa的发生,并对CRPC发挥明显的抑制作用。

## 3 鱼腥草抑制PCa的机制

### 3.1 促进PCa细胞凋亡

**3.1.1 促进细胞周期停滞** 正常的细胞周期对于内环境稳态及生物体的正常发育是必不可少的,该系统的失调往往会导致肿瘤的发生和进展,在临床上常作为抗癌药物的作用靶点<sup>[16-18]</sup>,细胞周期的正常进行离不开各类细胞周期蛋白和细胞周期依赖激酶(CDK)的调节。既往研究显示,细胞周期蛋白和CDK可通过加速PCa细胞的细胞周期,对PCa的生长,侵袭和转移发挥促进作用<sup>[19-21]</sup>。但研究发现,鱼腥草活性提取物中的黄酮类化合物和挥发油可通过增加癌细胞株中第一间隙期(G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>)和亚G<sub>1</sub>期(Sub-G<sub>1</sub>)细胞(细胞凋亡)群体数量促进癌细胞的凋

表 1 鱼腥草主要活性成分<sup>[10-15]</sup>

Table 1 Major bioactive components of Houttuyniae Herba

活性物质	主要成分
挥发油	B-蒎烯(12.97%), B-月桂烯(9.61%), 仅-蒎烯(8.52%), B-水芹烯(5.59%), 柠檬烯(4.69%), 癸醛(4.16%), 石竹烯(3.81%), 4-萘品醇(3.74%), 香叶醇乙酸酯(3.19%), 4-十三烷酮(2.17%), 甲基正壬酮(2.16%)
生物碱	蕞菜碱, 顺式-IV-(4-羟基苯乙基)苯甲酰胺, 反式-IV-(4-羟基苯乙基)苯甲酰胺, 阿朴酚生物碱, 马兜铃内酰胺(B, AI, F II, BI), 三白草内酰胺, 胡椒内酰胺(A, B, C, D), 金线吊乌龟二酮(A, B), 缺碳金线吊乌龟二酮 B, 3, 4-二甲氧基-N-甲基马兜铃内酰胺, 7-氯代-6-去甲基头花千金藤二酮, 降马兜铃二酮, 1, 2, 3, 4, 5-五甲氧基-二苯并-喹啉-7-酮, 4-羟基-1, 2, 3-三甲氧基-7H-二苯并-喹啉-7-酮, lysicamine, atherospermidine, liriodenine, 7-oxodehydroasimilobine, houttuynamide(A, B, C) 3-methoxy-6H-benzodioxolo-benzoquinoline-4, 5-dione
活性多糖	半乳糖醛酸(29.4%), 半乳糖(24%), 鼠李糖(17.2%), 阿拉伯糖(13.5%), 葡萄糖醛酸(6%~8%), 葡萄糖(5.3%), 木糖(2.1%), 甘露糖(1.8%)
黄酮类	金丝桃苷, 槲皮苷, 槲皮素, 芦丁, 阿福豆苷, 异槲皮苷, 槲皮素-3-O-B-D-半乳糖-7-O-B-D-葡萄糖, 山柰酚-3-O-a-L-鼠李糖-(1→6)-8-D-葡萄糖苷 1, 槲皮素-3-O-a-D-鼠李糖-7-O-p-D-葡萄糖苷, 槲皮素-3-O-ax-L-鼠李糖-(1→6)-8-D-半乳糖苷, 山柰酚-3-O-a-L-鼠李糖苷, 山柰酚-3-O-B-D-葡萄糖苷, 山柰酚-3-O-B-D-半乳糖苷, 牡荆素, 异牡荆素, 山柰酚, 芹菜素, 野黄芩素, 荭草素, 异荭草素, 木犀草素, 蒙花苷, 染料木素, 染料木素-4'-O-B-D-葡萄糖苷, 7, 4', 4"-三-O-甲基穗花双黄酮, 查黄酮, 银杏双黄酮, 儿茶酚, 原花青素 B
有机酸	绿原酸、棕榈酸、亚油酸、亚麻酸、油酸、硬脂酸、葵酸、十烷酸、十六烷酸、十八烷酸、月桂酸、琥珀酸、马兜铃酸、辛酸、天冬氨酸、甘氨酸、丙氨酸、苏氨酸、精氨酸、赖氨酸、脯氨酸等

注: 括号中百分数为质量分数。

亡, 而发挥其机制是通过降低细胞周期蛋白 D<sub>1</sub>, 细胞周期蛋白 A 表达水平和 CDK2, CDK4 等细胞周期依赖性激酶来完成的<sup>[3-4, 6]</sup>。这说明, 鱼腥草可通过降低 PCa 细胞中细胞周期蛋白和 CDK 的表达, 促使 PCa 细胞周期停滞, 导致其发生凋亡而发挥抑制作用。

**3.1.2 调节细胞凋亡相关通路和蛋白** 细胞凋亡是指基因调控的细胞自发性死亡的过程, 在维持内环境稳态, 生物体正常生长发育及肿瘤的发生发展和治疗中发挥着关键的作用, 常作为抗肿瘤药物的作用靶点<sup>[22-23]</sup>。目前已知的细胞凋亡途径主要包括死亡受体介导途径, 线粒体途径、穿孔素/颗粒酶介导的细胞凋亡通路和内质网应激介导的细胞凋亡途径等几个途径, 并且主要有 4 类蛋白分子参与上述这些途径并起着关键的主用, 包括天冬氨酸蛋白水解酶(Caspase)家族, 衔接蛋白, B 细胞淋巴瘤(Bcl)-2 家族和凋亡抑制蛋白(IAPs)<sup>[24]</sup>。

鱼腥草可通过多种途径诱导癌细胞凋亡, 包括①诱导 Caspase 表达和激活, 启动 Caspase 级联的细胞凋亡途径, 诱导细胞凋亡<sup>[3, 6, 8, 25]</sup>; ②显著抑制抗凋亡蛋白(Bcl-x1 和 Bcl-2)的产生, 并诱导促凋亡 Bcl-2 相关蛋白 K(Bak)和促凋亡 Bcl-2 相关蛋白 X(Bax)的产生, 使癌细胞生物活性降低, 促进其发生凋亡<sup>[3, 5, 8, 25-26]</sup>; ③增加癌细胞内活性氧的产生并降低其线粒体膜电位, 导致 Caspase-3 和 Caspase-9 的激活, 通过内源性线粒体途径<sup>[5-6, 27]</sup>; ④诱导 Fas/Fas 配体(FasL)蛋白的表达, 激活死亡受体介导途径, 促进癌细胞凋亡<sup>[3]</sup>; ⑤使 Bcl-x1 表达降低并促进第二线粒

体衍生的 Caspase 激活剂(Smac)/低等电点凋亡抑制蛋白直接结合蛋白(Diablo), Bax 和葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)等蛋白表达水平增加, 激活内质网应激途径诱导癌细胞凋亡<sup>[28]</sup>。

因此, 鱼腥草可通过调节凋亡相关蛋白并激活凋亡相关途径, 促进 PCa 细胞凋亡, 发挥抗 PCa 的作用。

**3.2 降低 PCa 细胞侵袭能力** 基质金属蛋白(MMP)在 PCa 的转移和侵袭过程中起着重要的作用, 癌细胞通过分泌 MMP, 以降解细胞外基质, 从而进行转移。据报道, MMP 可通过促进血管生成且不改变前列腺肿瘤诱导的溶骨或成骨变化来促进骨微环境中的前列腺肿瘤细胞生长<sup>[29-31]</sup>。但 SUBHAWA 等<sup>[8]</sup>在实验中, 通过用鱼腥草乙醇提取物对乳腺癌细胞进行预处理后, 发现预处理后的癌细胞与空白组对比, 癌细胞中的 MMP-2 和 MMP-9 的分泌均减少, 并最终证实鱼腥草可通过减少 MMP 的分泌对乳腺癌细胞的迁移和侵袭的能力产生抑制作用, 且这种作用是剂量依赖性的。其次最新一项细胞培养实验也证实鱼腥草可抑制 MMP-9 和 MMP-2 的分泌<sup>[32]</sup>, 对癌细胞的转移和侵袭起抑制作用。此外最新的一项实验也证实, 鱼腥草可通过减少信号转导与转录激活因子 3(STAT3), 锌指蛋白(Snail), 转录因子 Twist(Twist)通路蛋白的表达, 对 STAT3/Snail/Twist 通路产生明显的抑制作用, 从而抑制 PCa 发生转移<sup>[7]</sup>。因此, 鱼腥草可通过抑制 PCa 细胞分泌 MMP 和 STAT3/Snail/Twist 通路, 对 PCa 的转移产生抑制作用。

**3.3 抑制生长因子受体(HER)** HER及血管内皮生长因子受体(VEGFR)在肿瘤的发生发展中起着重要的作用。HER2不但在各类肿瘤组织中过表达,并且对其生长,侵袭,转移等具有显著的促进作用,而VEGFR2可通过促进血管生成的方式促进肿瘤细胞生长、转移及侵袭。目前ZHOU等<sup>[33]</sup>研究发现鱼腥草活性提取物以剂量依赖的方式抑制表皮生长因子受体2(HER2/neu)的磷酸化,并对HER2/neu介导的信号转导途径中的下游分子细胞外调节蛋白激酶1/2(ERK1/2)和蛋白激酶B(Akt)的激活具有明显的抑制作用,其次DAS等<sup>[34]</sup>通过分子对接方法证实鱼腥草活性成分中的 $\beta$ -谷甾醇和槲皮素通过氢和疏水相互作用对HER2和VEGFR2显示出很高的结合亲和力,并对三磷酸腺苷(ATP)的结合存在竞争抑制。这意味着鱼腥草可通过抑制HER/neu及VEGFR在肿瘤中的功能发挥出对PCa的抑制作用。

**3.4 抑制雄激素的滋养作用** PCa的增殖依赖于雄激素的滋养作用,雄激素是细胞周期从G<sub>1</sub>~S期过渡的关键调节剂,雄激素发挥这个功能主要是依靠诱导D型细胞周期蛋白和周期蛋白依赖性激酶(CDK)来完成<sup>[35-37]</sup>,雄激素通过与PCa组织上的雄激素受体结合从而发挥对PCa细胞滋养作用,但既往研究显示鱼腥草黄酮类和酚类化合物不但可以下调D型细胞周期蛋白和CDK的表达,还可以下调PCa组织上雄激素受体(AR)的表达<sup>[7]</sup>,并可能通过阻断雄激素与其受体的结合<sup>[37]</sup>,从而对雄激素发挥拮抗作用,这意味着鱼腥草活性提取物可通过拮抗雄激素的滋养作用对PCa的发生和进展产生明显的抑制作用。

### 3.5 抑制PCa细胞中的细胞信号转导通路

**3.5.1 抑制Akt/mTOR信号通路** Akt/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路作为真核生物最古老的信号通路之一,在肿瘤的发生、进展和代谢过程中发挥着重要的作用。目前关于前列腺的治疗虽然取得了不错的治疗,但仍然没有针对进展到CRPC的有效治疗方法。Akt/mTOR通路不但与雄激素信号通路之间存在着直接的联系、还对CRPC的发生起着关键的作用<sup>[38]</sup>,既往研究认为,CRPC的发生与Akt/mTOR通路的激活存在着明显的关系<sup>[39-40]</sup>,并且证实Akt/mTOR通路的抑制剂对CRPC具有明显的抑制作用,并认为Akt/mTOR通路的抑制剂有望成为针对CRPC治疗的有效手段<sup>[41-42]</sup>。而最新的研究显示鱼腥草总黄酮可显著的下调癌细胞中Akt/mTOR

通路相关受体及蛋白的表达对Akt/mTOR通路发挥明显的抑制作用,促进癌细胞凋亡,发挥抗肿瘤的活性<sup>[43-45]</sup>。因此,上述实验室证据证实鱼腥草可通过有效的抑制Akt/mTOR通路,对PCa增殖发挥抑制作用。

**3.5.2 抑制MAPK信号通路** 去势抵抗性PCa作为影响PCa治疗和预后的重要因素至今依然困扰着临床工作者。丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路不但对PCa的发生、侵袭和转移具有促进作用,还可促进CRPC的发生,既往研究显示,不依赖配体的AR的激活与去势抵抗性PCa的发生具有密切的关系<sup>[46-47]</sup>,MAPK在AR的这种激活途径中发挥着关键的作用<sup>[48]</sup>。而抑制这种途径是预防PCa发生和CRPC的目标之一。据文献显示鱼腥草活性提取物(总黄酮、酚类)可抑制MAPK信号通路相关蛋白p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK),c-Jun氨基末端激酶(JNK)和ERK1/2磷酸化,对其发挥明显的抑制作用<sup>[7,49-50]</sup>。这意味着鱼腥草可通过抑制MAPK信号通路对PCa发生和发展的促进作用,发挥抑制PCa的作用。

**3.6 鱼腥草通过抑制炎症、氧化应激抗PCa** 炎症和氧化应激在肿瘤的发生发展中起着重要的作用<sup>[51-52]</sup>。虽然目前氧化应激和活性氧在驱动前列腺细胞的遗传和表观遗传向肿瘤转化的确切机制尚不清楚,但有充分的证据将氧化应激和活性氧与炎症联系起来。既往研究显示鱼腥草在抗炎及抗氧化应激方面存在着很大的潜力,LOU等<sup>[53]</sup>研究发现,鱼腥草活性衍生物2-十一酮能通过有效激活核转录因子2(Nrf2)/血红素加氧酶-1(HO-1)/醌氧化还原酶-1(NQO-1)信号通路有效的抵消苯并(a)芘诱导的细胞内活性氧(ROS)的过量产生,并显著的抑制苯并(a)芘诱导的DNA损伤和炎症。炎症因子的过量产生,不但会导致DNA的损伤,还可以通过激活雄激素受体(AR)/趋化因子配体4(CCL4)/STAT3通路,促进上皮-间质转化途径(EMT)<sup>[54-55]</sup>,从而诱导PCa的发生及转移。其次,各项实验室数据证实鱼腥草活性提取物不但可以直接抑制炎症因子的分泌,还可通过降低Toll样受体4(TLR4),髓样分化因子88(MyD88),转铁蛋白6(TRF6)信使核糖核酸(mRNA)的表达水平,抑制核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)的活化并促进抑制性卡巴蛋白 $\alpha$ (I $\kappa$ B $\alpha$ )的降解,对TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路和脂多糖(LPS)/TLR4/髓样分化蛋白2(MD-2)/肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )通路产生明显的抑制作用<sup>[49,56]</sup>,从而发挥

抗炎的生物活性作用。而既往研究显示 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路和 LPS-TLR4/MD-2-TNF- $\alpha$  通路不但与 PCa 的发生具有明显的关系还与去势抵抗性 PCa 的发生和维持有着明显的关系<sup>[57]</sup>。此外,研究显示鱼腥草精油可通过类似于非甾体抗炎药(NSAID)的作用机制表现出抗炎活性,不但对环氧合酶-2(COX-2)酶活性的产生明显的剂量依赖性抑制作用,还可以抑制 COX-2 mRNA 和蛋白质表达<sup>[49,58-59]</sup>,发挥抑制炎症的作用,而 COX-2 的高表达在 PCa 发生及其转移中起着重要的作用<sup>[60-61]</sup>。

因此,鱼腥草可能通过抑制炎症相关通路、炎症及氧化应激在 PCa 发生和发展中的促进作用对 PCa 发挥抑制作用。

**3.7 鱼腥草通过改善糖尿病抑制 PCa** 一般认为糖尿病作为包括 PCa 在内的多种癌症的危险因素之一,既往研究显示鱼腥草不但具有改善胰岛素抵抗的作用,并且对糖尿病的并发症具有明显的改善作用,研究显示鱼腥草可通过调节胰高血糖素样肽-1(GLP-1),葡萄糖依赖性胰岛素释放肽(GIP)的水平,降低血浆转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )的分泌、抑制 Janus 激酶(JAK)/STAT 信号转导通路相关基因及蛋白表达对糖尿病所致的肾脏损害具有明显的改善的作用<sup>[62-63]</sup>,而既往研究显示 GIP 和 JAK/STAT 信号转导通路对包括 PCa 在内的多种肿瘤具有直接的促进作用,并被认为是目前 PCa 治疗最有希望的靶点之一<sup>[64]</sup>,而 GLP-1 能够明显的抑制 PCa 细胞的增殖,此外,实验室数据显示,从鱼腥草中分离的生物碱可通过抑制蛋白酪氨酸磷酸酶-1B(PIP-1B)改善 2 型糖尿病<sup>[65]</sup>,而既往研究显示雄激素能够增加 PIP-1B 在 PCa 细胞中的表达和活性<sup>[66]</sup>,而 PIP-1B 不但在 JAK/STAT 信号转导通路中发挥着关键的作用,并对 PCa 的生长具有明显的促进作用,还能够促进 PCa 发生神经内分泌化<sup>[67]</sup>。因此,上述的实验室证据表明,鱼腥草可通过改善糖尿病和抑制相关通路对 PCa 发挥明显的抑制作用。

**3.8 鱼腥草通过增强免疫力抑制 PCa** 通常认为癌症患者的免疫功能均受到不同程度的抑制,机体大都处于免疫抑制状态。免疫功能低下有利于肿瘤的生长,而肿瘤不断生长又会进一步抑制机体的免疫功能。CHENG 等<sup>[68]</sup>证实,鱼腥草多糖,能促进人体外周血单核细胞分泌 TNF- $\alpha$ , 白细胞介素-1D, 巨噬细胞抑制蛋白-1B, 巨噬细胞抑制蛋白-1a 和调节活化正常 T 细胞表达和分泌趋化因子(RANTES),明显的增强机体免疫力。其次,LAU

等<sup>[69]</sup>研究发现,鱼腥草提取物能增加 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>T 细胞的比例,刺激小鼠淋巴细胞增殖,同时促进免疫因子的分泌,增强机体的免疫力,此外,王洪生等<sup>[70]</sup>发现鱼腥草提取物对 X 射线照射引起的免疫功能损伤具有一定的保护作用。表明鱼腥草可通过增强机体免疫力,抑制 PCa 的发生。

#### 4 结论与展望

各项实验室数据均表明鱼腥草活性提取物可通过多靶点、多环节、多途径对 PCa 发挥明显的抑制作用。据文献显示,通常情况下抑制单个信号通路或单个基因的产物不足以实现对恶性肿瘤的预防或治疗,因此鱼腥草由于其可通过多靶点、多环节、多途径抑制 PCa 的特点,使其有望成为抗 PCa 的新型药物。

鱼腥草作为被国家卫生部正式确定为药食两用的品种之一,早在非典时期就已显现其药用价值,临床上也广泛用于各系统疾病的治疗,但人们的目光,主要集中在鱼腥草的抗炎、抗菌和抗病毒功能上。虽然目前国内外学者逐渐关注到鱼腥草的抗肿瘤作用,但相关实验多为体外实验,并且由于鱼腥草所含成分的丰富,其发挥作用的同时也可能产生一些不良反应,但其产生的具体机制及原因却没有确切的实验室证据。由于多数鱼腥草抗肿瘤的相关实验都为体外实验及相关的血清药物化学、代谢组学等实验的缺少,鱼腥草活性提取物对于肿瘤的具体疗效、机制及在体内的代谢情况也并不清晰。因此,笔者认为开发鱼腥草作为抗 PCa 药物需要从以下几个方面进行,虽然相关研究中已经初步确定鱼腥草能对 PCa 的发生及进展具有明显的抑制作用,但仍需继续开展相关的体外内实验明确鱼腥草提取物抗 PCa 的具体疗效、相关机制及其产生抑制作用的具体活性成分;明确其不良反应及其产生机制;有针对性的对鱼腥草进行驯化种植以及开发利用,以确保食用产品的效用性和安全性;采用血清药物化学、代谢组学等方法研究鱼腥草药效物质基础,发现其质量标志物,建立鱼腥草有效的质量控制方法。

#### [参考文献]

- [1] 刘宗超,李哲轩,张阳,等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志,2021,7(2):1-14.
- [2] 前列腺癌筛查中国专家共识(2021年版)[J]. 中国癌症杂志,2021,31(5):435-440.
- [3] CHEN Y F, YANG J S, CHANG W S, et al.

- Houttuynia cordata* Thunb extract modulates G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> arrest and Fas/CD95-mediated death receptor apoptotic cell death in human lung cancer A549 cells [J]. *J Biomed Sci*, 2013, 20(1):18.
- [ 4 ] HAN K, JIN C, CHEN H, et al. Structural characterization and anti-A549 lung cancer cells bioactivity of a polysaccharide from *Houttuynia cordata* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 120(Pt A): 288-296.
- [ 5 ] BANJERDPONGCHAI R, KONGTAWELERT P. Ethanolic extract of fermented induces human leukemic HL-60 and Molt-4 cell apoptosis via oxidative stress and a mitochondrial pathway [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011, 12(11):2871-2874.
- [ 6 ] TANG Y J, YANG J S, LIN C F, et al. *Houttuynia cordata* Thunb extract induces apoptosis through mitochondrial-dependent pathway in HT-29 human colon adenocarcinoma cells [J]. *Oncol Rep*, 2009, 22(5):1051-1056.
- [ 7 ] SUBHAWA S, NAIKI-ITO A, KATO H, et al. Suppressive effect and molecular mechanism of *Houttuynia cordata* Thunb. extract against prostate carcinogenesis and castration-resistant prostate cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(14):3403.
- [ 8 ] SUBHAWA S, CHEWONARIN T, BANJERDPONGCHAI R. The effects of *Houttuynia cordata* Thunb and piper ribesoides wall extracts on breast carcinoma cell proliferation, migration, invasion and apoptosis [J]. *Molecules*, 2020, 25(5):1196.
- [ 9 ] 谷婷,柯增辉,杨欢,等. 鱼腥草的药用价值研究进展 [J]. *吉林中医药*, 2021, 41(5):694-696.
- [ 10 ] 陆晓珊,林也,唐琳,等. 鱼腥草的化学成分与安全性研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(3): 144-147.
- [ 11 ] JU L, ZHANG J, WANG F, ZHU D, et al. Chemical profiling of *Houttuynia cordata* Thunb. by UPLC-Q-TOF-MS and analysis of its antioxidant activity in C2C12 cells [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 204: 114271.
- [ 12 ] 吕都,刘嘉,刘辉,等. 鱼腥草挥发油成分分析及其抗氧化性研究 [J]. *保鲜与加工*, 2016, 16(6):120-124.
- [ 13 ] 梁明辉. 鱼腥草的化学成分与药理作用研究 [J]. *中国医药指南*, 2019, 17(2):153-154.
- [ 14 ] 蔡红蝶,刘佳楠,陈少军,等. 鱼腥草化学成分、生物活性及临床应用研究进展 [J]. *中成药*, 2019, 41(11):2719-2728.
- [ 15 ] 孙谦,胡中海,孙志高,等. 鱼腥草的生物活性及其机理研究进展 [J]. *食品科学*, 2014, 35(23):354-358.
- [ 16 ] BRIGHI N, CONTEDEUCA V, LOLLI C, et al. The cyclin-dependent kinases pathway as a target for prostate cancer treatment: rationale and future perspectives [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021, 157: 103199.
- [ 17 ] ICARD P, FOURNEL L, WU Z, et al. Interconnection between metabolism and cell cycle in cancer [J]. *Trends Biochem Sci*, 2019, 44(6): 490-501.
- [ 18 ] WENEL E S, SINH A T K. Cell-cycle checkpoints and aneuploidy on the path to cancer [J]. *In Vivo*, 2018, 32(1):1-5.
- [ 19 ] ZHANG Z, SHAO L, WANG Y, et al. MicroRNA-501-3p restricts prostate cancer growth through regulating cell cycle-related and expression-elevated protein in tumor/cyclin D<sub>1</sub> signaling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 509(3):746-752.
- [ 20 ] RENCUZOGULLARI Ö, ARISAN E D, OBAKAN YERLIKAYA P, et al. Inhibition of extracellular signal-regulated kinase potentiates the apoptotic and antimetastatic effects of cyclin-dependent kinase inhibitors on metastatic DU145 and PC3 prostate cancer cells [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4):5558-5569.
- [ 21 ] ONER M, LIN E, CHEN M C, et al. Future aspects of CDK5 in prostate cancer: from pathogenesis to therapeutic implications [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(16):3881.
- [ 22 ] XU X, LAI Y, HUA Z C. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(1):BSR20180992.
- [ 23 ] NAGATA S. Apoptosis and clearance of apoptotic cells [J]. *Annu Rev Immunol*, 2018, 36:489-517.
- [ 24 ] 李敏,林俊. 细胞凋亡途径及其机制 [J]. *国际妇产科学杂志*, 2014, 41(2):103-107.
- [ 25 ] YANAROJANA M, NARARATWANCHAI T, THAIRAT S, et al. Antiproliferative activity and induction of apoptosis in human melanoma cells by *Houttuynia cordata* Thunb extract [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(12):6619-6628.
- [ 26 ] 付腾飞,薛兴阳,孟江. 鱼腥草生物碱对5种肺癌细胞的抑制作用 [J]. *亚太传统医药*, 2020, 16(7): 45-48.
- [ 27 ] LAI K C, CHIU Y J, TANG Y J, et al. *Houttuynia cordata* Thunb extract inhibits cell growth and induces apoptosis in human primary colorectal cancer cells [J]. *Anticancer Res*, 2010, 30(9):3549-3556.
- [ 28 ] PRITMMABAN A, KODCHAKORN K,

- KONGTAWELERT P, et al. *Houttuynia cordata* Thunb fraction induces human leukemic Molt-4 cell apoptosis through the endoplasmic reticulum stress pathway[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(5): 1977-1981.
- [29] FRIELING J S, LI T, TAURO M, et al. Prostate cancer-derived MMP-3 controls intrinsic cell growth and extrinsic angiogenesis [J]. *Neoplasia*, 2020, 22(10):511-521.
- [30] BRUNI-CARDOSO A, JOHNSON L C, VESSELLA R L, et al. Osteoclast-derived matrix metalloproteinase-9 directly affects angiogenesis in the prostate tumor-bone microenvironment [J]. *Mol Cancer Res*, 2010, 8(4):459-70.
- [31] YANG B, ZHANG D, QIAN J, et al. Chelerythrine suppresses proliferation and metastasis of human prostate cancer cells via modulating MMP/TIMP/NF- $\kappa$ B system [J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 474(1/2): 199-208.
- [32] CHEN X, YUE W, TIAN L, et al. A plant-based medicinal food inhibits the growth of human gastric carcinoma by reversing epithelial-mesenchymal transition via the canonical Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2021, 21(1):137.
- [33] ZHOU N N, TANG J, CHEN W D, et al. Houttuyninum, an active constituent of Chinese herbal medicine, inhibits phosphorylation of HER2/neu receptor tyrosine kinase and the tumor growth of HER2/neu-overexpressing cancer cells [J]. *Life Sci*, 2012, 90(19/20): 770-775.
- [34] DAS S K, DEKA S J, PAUL D, et al. In-silico based identification of phytochemicals from *Houttuynia cordata* Thunb. as potential inhibitors for overexpressed HER2 and VEGFR2 cancer genes [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2021, 24:1-14.
- [35] CAO R, KE M, WU Q, et al. AZGP1 is androgen responsive and involved in AR-induced prostate cancer cell proliferation and metastasis [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10):17444-17458.
- [36] CASIMIRO M C, DI SANTE G, JU X, et al. Cyclin D<sub>1</sub> promotes androgen-dependent DNA damage repair in prostate cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(2): 329-338.
- [37] TAMURA H, YOSHIOKA M, HASEGAWA M, et al. The systematic structure-activity relationship to predict how flavones bind to human androgen receptor for their antagonistic activity [J]. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21(11):2968-2974.
- [38] SHORNING B Y, DASS M S, SMALLEY M J, et al. The PI3K-Akt-mTOR pathway and prostate cancer: at the crossroads of AR, MAPK, and WNT signaling [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12):4507.
- [39] CARVER B S, CHAPINSKI C, WONGVIPAT J, et al. Reciprocal feedback regulation of PI3K and androgen receptor signaling in PTEN-deficient prostate cancer [J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(5):575-586.
- [40] PEARSON H B, LI J, MENIEL V S, et al. Identification of PIK3ca Mutation as a genetic driver of prostate cancer that cooperates with pten loss to accelerate progression and castration-resistant growth [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(6):764-779.
- [41] YANG J, NIE J, MA X, et al. Targeting PI3K in cancer: mechanisms and advances in clinical trials [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):26.
- [42] DE BONO J S, DE GIORGI U, RODRIGUES D N, et al. Randomized phase II study evaluating Akt blockade with ipatasertib, in combination with abiraterone, in patients with metastatic prostate cancer with and without PTEN loss [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(3):928-936.
- [43] 陈光华, 魏莹, 舒波. 鱼腥草总黄酮调控 PI3K/Akt 信号通路诱导人乳腺癌细胞株 MCF-7 凋亡的实验研究 [J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(4):391-396.
- [44] BROWN R E, ZOTALIS G, ZHANG P L, et al. Morphoproteomic confirmation of a constitutively activated mTOR pathway in high grade prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2008, 1(4):333-342.
- [45] CHEN H, FENG X, GAO L, et al. Inhibiting the PI3K/AKT/mTOR signalling pathway with copper oxide nanoparticles from *Houttuynia cordata* plant: attenuating the proliferation of cervical cancer cells [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2021, 49(1): 240-249.
- [46] LEUNG J K, SADAR M D. Non-genomic actions of the androgen receptor in prostate cancer [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2017, doi: 10.3389/fendo.2017.00002.
- [47] NICKOLS N G, NAZARIAN R, ZHAO S G, et al. MEK-ERK signaling is a therapeutic target in metastatic castration resistant prostate cancer [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2019, 22(4):531-538.
- [48] CHEUNG S, JAIN P, SO J, et al. p38 MAPK inhibition mitigates hypoxia-induced AR signaling in castration-resistant prostate cancer [J]. *Cancers*

- (Basel), 2021, 13(4): 831.
- [49] CHUN J M, NHO K J, KIM H S, et al. An ethyl acetate fraction derived from *Houttuynia cordata* extract inhibits the production of inflammatory markers by suppressing NF- $\kappa$ B and MAPK activation in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages [J]. BMC Complement Altern Med, 2014, 14: 234.
- [50] 唐维, 夏永智, 刘敬贤, 等. 鱼腥草素钠对脊髓损伤后的神经保护作用及其机制初探[J]. 免疫学杂志, 2017, 33(11): 960-967.
- [51] KLAUNIG J E. Oxidative stress and cancer[J]. Curr Pharm Des, 2018, 24(40): 4771-4778.
- [52] SINGH N, BABY D, RAJGURU J P, et al. Inflammation and cancer[J]. Ann Afr Med, 2019, 18(3): 121-126.
- [53] LOU Y, GUO Z, ZHU Y, et al. *Houttuynia cordata* Thunb. and its bioactive compound 2-undecanone significantly suppress benzo (a) pyrene-induced lung tumorigenesis by activating the Nrf2-HO-1/NQO-1 signaling pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 242.
- [54] ALBINO D, CIVENNI G, ROSSI S, et al. The ETS factor ESE3/EHF represses IL-6 preventing STAT3 activation and expansion of the prostate cancer stem-like compartment [J]. Oncotarget, 2016, 7(47): 76756-76768.
- [55] FANG L Y, IZUMI K, LAI K P, et al. Infiltrating macrophages promote prostate tumorigenesis via modulating androgen receptor-mediated CCL4-STAT3 signaling[J]. Cancer Res, 2013, 73(18): 5633-5646.
- [56] 李慧, 邢学勇, 王一新, 等. 鱼腥草提取物对慢性阻塞性肺疾病急性加重期大鼠肺功能的影响及TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路的调控作用[J]. 中医学报, 2021, 36(4): 807-812.
- [57] THOMAS-JARDIN S E, DAHL H, NAWAS A F, et al. NF- $\kappa$ B signaling promotes castration-resistant prostate cancer initiation and progression[J]. Pharmacol Ther, 2020, doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107538.
- [58] LI W, ZHOU P, ZHANG Y, et al. *Houttuynia cordata*, a novel and selective COX-2 inhibitor with anti-inflammatory activity [J]. J Ethnopharmacol, 2011, 133(2): 922-927.
- [59] CHOI J Y, LEE J A, LEE J B, et al. Anti-inflammatory activity of *Houttuynia cordata* against lipoteichoic acid-induced inflammation in human dermal fibroblasts [J]. Chon Med J, 2010, 46(3): 140-147.
- [60] WANG W, WANG J. Toll-like receptor 4 (TLR4)/cyclooxygenase-2 (COX-2) regulates prostate cancer cell proliferation, migration, and invasion by NF- $\kappa$ B activation[J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 5588-5597.
- [61] XU X, HOU J, LV J, et al. Overexpression of lncRNA GAS5 suppresses prostatic epithelial cell proliferation by regulating COX-2 in chronic non-bacterial prostatitis [J]. Cell Cycle, 2019, 18(9): 923-931.
- [62] 滑先东, 王海颖. 复方鱼腥草改善 db/db 小鼠肾损伤及对 JAK/STAT 通路部分基因的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(17): 96-100.
- [63] 王海颖, 房芸. 复方鱼腥草对糖尿病小鼠肾损伤和 JAK/STAT-SOCS-1 负反馈调节研究[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(5): 535-541.
- [64] PENCIK J, PHAM H T, SCHMOELLERL J, et al. JAK-STAT signaling in cancer: from cytokines to non-coding genome[J]. Cytokine, 2016, 87: 26-36.
- [65] MA Q, WEI R, WANG Z, et al. Bioactive alkaloids from the aerial parts of *Houttuynia cordata* [J]. J Ethnopharmacol, 2017, 195: 166-172.
- [66] LESSARD L, LABBE D P, DEBLOIS G, et al. PTP1B is an androgen receptor-regulated phosphatase that promotes the progression of prostate cancer [J]. Cancer Res, 2012, 72(6): 1529-1537.
- [67] WU C, ZHANG L, BOURNE P A, et al. Protein tyrosine phosphatase PTP1B is involved in neuroendocrine differentiation of prostate cancer [J]. Prostate, 2006, 66(11): 1125-1135.
- [68] CHENG B H, CHAN J Y, CHAN B C, et al. Structural characterization and immunomodulatory effect of a polysaccharide HCP-2 from *Houttuynia cordata* [J]. Carbohydr Polym, 2014, 103: 244-249.
- [69] LAU K M, LEE K M, KOON C M, et al. Immunomodulatory and anti-SARS activities of *Houttuynia cordata* [J]. J Ethnopharmacol, 2008, 118(1): 79-85.
- [70] 王洪生, 洪佳璇, 冯丙江, 等. 鲜鱼腥草多糖与总黄酮抗辐射作用机制的对比[J]. 绍兴文理学院学报, 2015(10): 29-32.

[责任编辑 张丰丰]