

# 补肾抑瘤汤含药血清对 PC-3 细胞 Notch1/Jagged1 信号通路的影响

古炽明<sup>1\*</sup>, 陈艳芬<sup>2</sup>, 陈志强<sup>1</sup>, 翁湘涛<sup>1</sup>, 温忠霖<sup>1</sup>, 王树声<sup>1</sup>, 汤桂兴<sup>1</sup>, 詹嫣然<sup>2</sup>

(1. 广东省中医院, 广州 510105; 2. 广东药科大学 中药学院, 广州 510006)

**[摘要]** **目的:**通过体外细胞实验研究补肾抑瘤汤对前列腺癌细胞增殖的干预作用及其机制。**方法:**首先按照血清药理学方法,给予SD大鼠连续灌胃用药7 d,取血制备空白血清和补肾抑瘤汤含药血清;然后以人前列腺癌细胞 PC-3 为模型研究补肾抑瘤汤含药血清对前列腺癌细胞增殖及 Notch1/Jagged1 信号通路的影响,噻唑蓝(MTT)比色法检测补肾抑瘤汤含药血清(2.5%,5%,10%,15%)处理 PC-3 细胞后不同时间点(12,24,36 h)的细胞增殖情况,分别应用逆转录-聚合酶链式反应(RT-PCR)及蛋白免疫印迹法(Western blot)分析补肾抑瘤汤含药血清对 PC-3 细胞 Notch1, Jagged1 mRNA 和蛋白表达的影响。**结果:**与空白组比较,经补肾抑瘤汤含药血清处理 12,24,36 h 后,PC-3 细胞增殖受到了不同程度的抑制,其中以 36 h 的抑制作用最为显著( $P < 0.01$ );补肾抑瘤汤含药血清对 PC-3 细胞 Notch1, Jagged1 mRNA 和蛋白表达均有抑制作用,尤其是补肾抑瘤汤 10%,15% 含药血清组抑制效果明显( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。**结论:**补肾抑瘤汤含药血清能明显抑制 PC-3 细胞增殖,作用可能与调控 Notch1/Jagged1 表达有一定相关性。

**[关键词]** 补肾抑瘤汤; 血清药理学; PC-3 细胞; Notch1/Jagged1 信号通路

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R273;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)17-0162-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20181521

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180516.0922.007.html>

**[网络出版时间]** 2018-05-16 16:59

## Effect of Bushen Yiliu Decoction Medicated Serum on Notch1/Jagged1 Signaling Pathway in PC-3 Cells

GU Chi-ming<sup>1\*</sup>, CHEN Yan-fen<sup>2</sup>, CHEN Zhi-qiang<sup>1</sup>, WENG Xiang-tao<sup>1</sup>,  
WEN Zhong-lin<sup>1</sup>, WANG Shu-sheng<sup>1</sup>, TANG Gui-xing<sup>1</sup>, ZHAN Yan-ran<sup>2</sup>

(1. Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine (TCM), Guangzhou 510105, China;

2. School of TCM, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the effect and mechanism of Bushen Yiliu decoction (BSD) on proliferation of human prostate cancer cells through *in vitro* experiments. **Method:** Firstly, according to the serum pharmacology method, Sprague Dawley rats were treated with the drugs by intragastric administration for 7 days continuously to prepare the blank control serum and BSD medicated serum; then, with human prostate cancer cells PC-3 as the models, we observed the effect of BSD on proliferation of human prostate cancer cells and Notch1/Jagged1 signaling pathway. Methylene thiazolye telrazlium (MTT) assay was used to detect the proliferation of PC-3 cells at different time points (12, 24, 36 h) after treatment with different concentrations of BSD containing serum (2.5%, 5%, 10%, 15%); reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) and Western blot methods were used to detect the effects of medicated serum on gene and protein expression levels of Notch1 and

**[收稿日期]** 20171205(026)

**[基金项目]** 广东省科技计划项目(2014A020212501,2017ZC0128);广州中医药大学2017高水平大学建设项目(广中医研[2017]10号文件 No 41)

**[通信作者]** \*古炽明, 博士, 副主任医师, 从事中西医结合外科临床、教学和科研工作, Tel:020-87351238, E-mail: aqf600@163.com

**Jagged1. Result:** As compared with the blank control group, the proliferation of PC-3 cells was inhibited to different degrees after being treated with BSD medicated serum at 12, 24, 36 h, and the effect was most obvious at 36 h ( $P < 0.01$ ); Furthermore, BSD medicated serum inhibited mRNA and protein expression of Notch1 or Jagged1, especially 10% and 15% medicated serum groups ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). **Conclusion:** BSD medicated serum can significantly inhibit the proliferation of PC-3 cells, and the effect may be related to the regulation of Notch1/Jagged1 expression.

**[ Key words ]** Bushen Yiliu decoction; serum pharmacology; PC-3 cells; Notch1/Jagged1 signaling pathway

前列腺癌(PCa)是发生在前列腺的上皮性恶性肿瘤,也是欧美男性中发病率第1位,死亡率第2位的恶性肿瘤<sup>[1-2]</sup>,近年来发病率在我国呈快速上升的趋势,2005—2011年统计数据表明我国PCa发病率年增加4.7%<sup>[3]</sup>,据估计未来可能成为我国男性泌尿系统发病率最高的肿瘤<sup>[4]</sup>。但由于PCa发病隐匿,早期临床症状常不典型,大多数确诊时已发生转移或进入晚期,因此PCa仍是泌尿外科疾病诊疗难题之一,虽有根治性手术治疗、外放射治疗、近距离照射治疗、化学治疗、内分泌治疗等多种治疗方法,但各有优缺点<sup>[5]</sup>,因此,寻求安全有效的治疗方法仍是医务者们重要的研究方向。近年来临床和实验研究均表明,传统中医药在抗PCa,提高患者生存质量,减轻临床症状,延长生存期等方面显示出一定的优势,最近有关中药注射液辅助治疗PCa的14项804例患者随机对照研究的Meta分析结果表明,中药注射液协同化疗对改善化疗毒副作用具有一定疗效<sup>[6]</sup>。随着中医药治疗肿瘤标准化的不断发展,中药治疗PCa益发受到国内外的广泛关注<sup>[7-9]</sup>。本课题组在前期扶正抑瘤法治疗PCa的基础上,进一步优化治疗方案,以补肾法为基本治则,在临床治疗晚期PCa,减少骨转移事件方面取得良好疗效。

Notch信号通路是少数反复调节细胞增殖和凋亡的信号转导系统<sup>[10]</sup>,研究已表明,在PCa细胞中,存在着Notch受体及配体的异常表达。因此,调节Notch信号通路可能是PCa治疗的一个新途径。本研究主要探讨补肾抑瘤方含药血清对PC-3细胞的增殖以及Notch1/Jagged1信号通路的影响,初步阐明该方治疗晚期PCa的作用机制。

## 1 材料

**1.1 动物** SPF级SD雄性大鼠,体质量180~220 g,购自广州中医药大学实验动物中心,合格证号SCXK(粤)2013-0034,适应性饲养3 d。本实验方法经过广东药科大学实验动物伦理委员会批准(批准号gdpulac2016176)。

**1.2 药物及试剂** 淫羊藿、补骨脂、女贞子、黄柏等中药饮片购自康美药业有限公司,经广东药科大学中药学院李书渊教授鉴定为正品。DMEM培养基,胎牛血清(Gibco公司,批号分别为8117230,42G5174k);噻唑蓝(MTT, Sigma公司,批号20161012);二甲基亚砜(DMSO,天津百世化工有限公司,DL0114);trizol(Invitrogen公司,批号160306);cDNA合成试剂盒(Fermentas公司,批号169102);PCR试剂盒(TaKaRa公司,批号A9401A); $\beta$ -肌动蛋白( $\beta$ -actin)一抗(BBI公司,批号P60709);Notch1和Jagged1单克隆抗体(Abcam公司,批号分别为ab52627,ab109536);辣根酶标记(山羊抗兔)二抗(Jackson公司,批号125946)。

**1.3 仪器** 2406-2型二氧化碳培养箱(美国Shellab公司);TGRADIENT型梯度PCR仪(德国Whatman Biometra公司);3-30K低温离心机(美国Sigma公司);680型酶标仪,MiniTrans-blot Electrophoretic型Transfer Cell系统(美国Bio-Rad公司)。

## 2 方法

**2.1 含药血清制备** 补肾抑瘤汤由淫羊藿、补骨脂、女贞子、关黄柏等组成,将各药饮片浸泡1 h,水煎煮2次,每次30 min,合并滤液浓缩为含生药 $2.8 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的水煎液(折算后相当于临床等效剂量)。

30只大鼠,按体质量随机分为空白组、补肾抑瘤汤组,各15只。每天上午相同时间予以灌药1次(灌胃体积为 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ),连续7 d,空白组予以等体积的蒸馏水。末次给药前大鼠禁食不禁水12 h,末次给药后1 h乙醚麻醉,眼眶取血, $3\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心10 min,分离血清,每组混合成一管, $56 \text{ }^\circ\text{C}$ 灭活抗体,30 min,采用 $0.22 \text{ } \mu\text{m}$ 滤器除菌后分装,最终制得空白血清和补肾抑瘤汤含药血清,于 $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱保存备用。

**2.2 细胞培养** 人PCa细胞PC-3由广东省中医院

中医药科学院惠赠。PC-3 细胞培养于 DMEM 培养基(含 10% 胎牛血清, 100 U·mL<sup>-1</sup> 青霉素和链霉素)中, 置于 37 °C 5% CO<sub>2</sub> 培养箱常规培养, 每 2 ~ 3 d 换液 1 次, 5 ~ 6 d 以 0.25% 胰蛋白酶消化、传代。

**2.3 细胞增殖检测** 采用 MTT 比色法, 将对数生长期的 PC-3 细胞用 DMEM 培养液调整细胞密度为 1 × 10<sup>5</sup> 个/mL, 接种于 96 孔板, 24 h 后药物组加入补肾抑瘤汤含药血清, 各组血清终体积分数分别为 2.5%、5%、10%、15%; 空白组加入空白血清, 每组设 5 个平行孔, 将培养板置于培养箱中继续培养 12 ~ 36 h, 在额定时间每孔加入 5 g·L<sup>-1</sup> MTT 20 μL, 继续培养 4 h, 吸去上清液, 加入 DMSO, 每孔 150 μL, 振荡 10 min 后, 在酶标仪于 490 nm 测定吸光度 A, 以 A 高低代表细胞的增殖活性, 按下列公式计算细胞增殖抑制率。

$$\text{细胞增殖抑制率} = (A_{\text{空白组}} - A_{\text{药物组}}) / A_{\text{空白组}} \times 100\%$$

**2.4 逆转录 PCR (RT-PCR) 检测相关 mRNA 表达**

采用 5% ~ 15% 补肾抑瘤汤含药血清分别干预 PC-3 细胞 36 h 后, 收集空白血清和补肾抑瘤汤含药血清处理的 PC-3 细胞, 用 trizol 试剂提取细胞总 RNA, 进行浓度纯度检测后用试剂盒进行逆转录反应, 然后取 cDNA 产物分别进行 Notch1 和 Jagged1 的 PCR 反应。Notch1, Jagged1 和甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH) 引物均由生工生物工程(上海)股份有限公司合成, Notch1 (390 bp): 上游 5'-AGTTGTGCTCCTGAAGAAC-3', 下游 5'-TTGGCC TCCTTGCTTCCAC-3'; Jagged1 (330 bp): 上游 5'-AGCGGGCAGAGCTGCATCC-3', 下游 5'-CCGT ATATCTTCAGCAGAA-3'; GAPDH (161 bp): 上游 5'-AAGGTCATCCATGACAAC-3', 下游 5'-AGGCAG GGATGTTCT-3'。PCR 反应条件: 97 °C 3 min, 97 °C 10 s, 59 °C 15 s, 72 °C 18 s, 36 个循环, 72 °C 3 min, 4 °C 保存。PCR 反应结束后, 取产物 10 μL 于 1.5% 琼脂糖胶电泳, 用凝胶成像分析系统进行照相, 测定各产物电泳条带光密度, 分别计算目的基因 (Notch1, Jagged1)/GAPDH 作为 mRNA 的相对表达水平。

**2.5 蛋白免疫印迹法 (Western blot) 检测相关蛋白表达** 细胞处理及加药同 2.4 项, 分别收集空白血清和补肾抑瘤汤含药血清处理 36 h 的 PC-3 细胞, 用 RIPA 裂解液提取细胞总蛋白, 测定蛋白含量, 制胶, 加样电泳, 将电泳后的胶在转膜液中浸泡 5 min, 从下至上分别放入滤纸、胶、聚偏二氟乙烯 (PVDF) 膜、滤纸, 夹子夹好放入倒好转膜液的转膜槽中,

30 V 转膜过夜。然后加入 5% 脱脂奶粉的磷酸盐缓冲液 (PBS), 室温封闭 1 h。取出膜, 剪下内参部分, 另一部分先取一抗 (1:400) 室温孵育结合 1 h; PBS 洗 3 次, 每次 10 min; 二抗按说明书比例进行稀释, 室温孵育结合 1 h; 分别用 PBS 洗 3 次, 每次 10 min。显影, 定影, 曝光, 以目的蛋白灰度值/内参灰度值表示蛋白相对表达量。

**2.6 统计学处理** 应用 SPSS 13.0 软件进行统计分析, 所有数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用 LSD-t 法,  $P < 0.05$  认为有统计学差异。

### 3 结果

**3.1 补肾抑瘤汤含药血清对 PC-3 细胞增殖的影响**

补肾抑瘤汤含药血清处理 12 ~ 36 h 后, 对 PC-3 细胞增殖具有不同程度的抑制作用, 其中以 36 h 对细胞的增殖抑制最为明显, 与空白血清组比较, 2.5%、5%、10%、15% 含药血清组的 A 均显著降低 ( $P < 0.01$ ); 2.5%、5%、10%、15% 含药血清组 36 h 的细胞增殖抑制率分别为 14%、21%、25%、30%。见表 1。

表 1 补肾抑瘤汤含药血清不同处理时间对 PC-3 细胞增殖 A 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

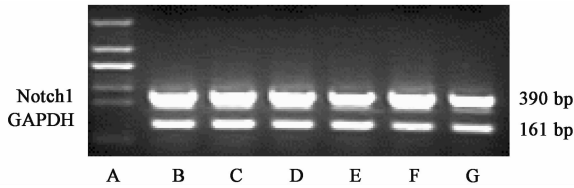
Table 1 Effect of BSD medicated serum on proliferation of PC-3 cells at different time points ( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

组别	体积分数 / %	12 h	24 h	36 h
空白血清	2.5	0.720 ± 0.032	0.739 ± 0.031	0.833 ± 0.007
	5	0.699 ± 0.048	0.743 ± 0.014	0.835 ± 0.012
	10	0.645 ± 0.019	0.703 ± 0.029	0.821 ± 0.007
	15	0.623 ± 0.011	0.707 ± 0.030	0.813 ± 0.016
补肾抑瘤汤含药血清	2.5	0.691 ± 0.033	0.727 ± 0.036	0.717 ± 0.008 <sup>2)</sup>
	5	0.679 ± 0.016	0.703 ± 0.002 <sup>2)</sup>	0.662 ± 0.008 <sup>2)</sup>
	10	0.618 ± 0.019	0.692 ± 0.018	0.612 ± 0.004 <sup>2)</sup>
	15	0.608 ± 0.012	0.690 ± 0.036	0.572 ± 0.006 <sup>2)</sup>

注: 与相应空白组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$  (表 2, 3 同)。

**3.2 补肾抑瘤汤含药血清对 PC-3 细胞 Notch1, Jagged1 mRNA 表达的影响** 与相应空白血清组比较, 10%、15% 补肾抑瘤汤含药血清组 PC-3 细胞 Notch1, Jagged1 mRNA 表达明显降低 ( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见图 1, 2, 表 2。

**3.3 补肾抑瘤汤含药血清对 PC-3 细胞 Notch1, Jagged1 蛋白表达的影响** 与相应空白血清比较, 10%、15% 补肾抑瘤汤含药血清组细胞 Notch1, Jagged1 蛋白表达量明显降低 ( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见图 3, 表 3。



A. DNA marker; B. 5% 空白血清组; C. 5% BSD 含药血清组; D. 10% 空白血清组; E. 10% BSD 含药血清组; F. 15% 空白血清组; G. 15% BSD 含药血清组 (图 2 同)

图 1 补肾抑瘤汤含药血清对 PC-3 细胞 Notch1 mRNA 表达电泳  
Fig. 1 Electrophoresis of BSD medicated serum on Notch 1 mRNA expression in PC-3 cells

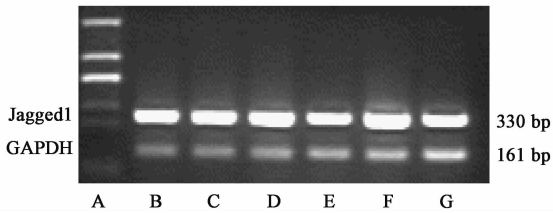


图 2 补肾抑瘤汤含药血清对 PC-3 细胞 Jagged1 mRNA 表达电泳  
Fig. 2 Electrophoresis of BSD medicated serum on Jagged1 mRNA expression in PC-3 cells

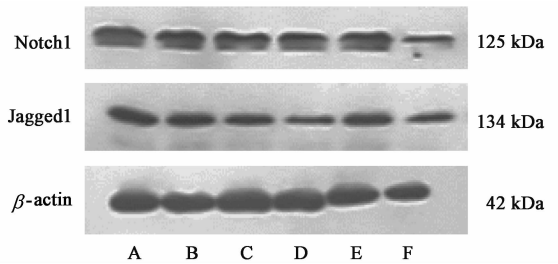
表 2 补肾抑瘤汤含药血清对 PC-3 细胞 Notch1 和 Jagged1 mRNA 表达的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

Table 2 Effect of BSD medicated serum on Notch1 and Jagged1 mRNA expression in PC-3 cells ( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

组别	体积分数/%	Notch1/GAPDH	Jagged1/GAPDH
空白血清	5	1.768 ± 0.128	1.489 ± 0.295
	10	1.955 ± 0.064	1.631 ± 0.139
	15	1.989 ± 0.056	1.610 ± 0.041
补肾抑瘤汤 含药血清	5	1.640 ± 0.121	1.403 ± 0.342
	10	1.818 ± 0.103 <sup>1)</sup>	1.329 ± 0.238 <sup>1)</sup>
	15	1.436 ± 0.204 <sup>2)</sup>	1.350 ± 0.178 <sup>1)</sup>

#### 4 讨论

PCa 是男性生殖系统常见恶性肿瘤,早期发病隐匿,晚期又最易发生骨转移,治疗难度大,手术治疗意义不大,内分泌治疗是晚期 PCa 的一线治疗方法,但绝大多数的患者经过 12~18 个月的疗程均会转变为去势抵抗性 PCa (CRPC)。因此,如何有效延缓病情进展,减少骨转移,延长生存期,使得患者可以带瘤生存,成为晚期 PCa 治疗急需解决的问题。本课题组多年的研究表明,中医扶正抑瘤法及补肾方药能明显改善 PCa 患者的生存质量,减少骨转移事件的发生,且在调节免疫功能、抑制肿瘤细胞增殖和促进肿瘤细胞凋亡等方面发挥多环节的积极



A. 5% 空白血清组; B. 5% BSD 含药血清组; C. 10% 空白血清组; D. 10% BSD 含药血清组; E. 15% 空白血清组; F. 15% BSD 含药血清组

图 3 补肾抑瘤汤含药血清对 PC-3 细胞 Notch1/Jagged1 蛋白表达电泳

图 3 补肾抑瘤汤含药血清对 PC-3 细胞 Notch1 和 Jagged1 蛋白表达电泳  
Fig. 3 Electrophoresis of BSD medicated serum on Notch1 and Jagged1 protein expression in PC-3 cells

表 3 补肾抑瘤汤含药血清对 PC-3 细胞 Notch1, Jagged1 蛋白表达的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 3 Effect of BSD medicated serum on Notch1 and Jagged1 protein expression in PC-3 cells ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

组别	体积分数/%	Notch1/ $\beta$ -actin	Jagged1/ $\beta$ -actin
空白血清	5	0.935 8 ± 0.028 0	0.428 8 ± 0.019 0
	10	0.738 7 ± 0.017 3	0.371 2 ± 0.023 8
	15	0.827 1 ± 0.028 2	0.397 8 ± 0.016 5
补肾抑瘤汤 含药血清	5	0.886 0 ± 0.025 0	0.421 3 ± 0.019 8
	10	0.681 2 ± 0.019 8 <sup>1)</sup>	0.241 0 ± 0.010 9 <sup>2)</sup>
	15	0.553 5 ± 0.021 5 <sup>2)</sup>	0.316 1 ± 0.015 0 <sup>2)</sup>

作用<sup>[11-12]</sup>。

Notch 信号是介导细胞和细胞之间直接接触的主要信号通路之一,肿瘤细胞中存在 Notch 信号通路的失活,肿瘤的发生发展与 Notch 受体表达异常有关<sup>[13-14]</sup>。在 PCa,乳腺癌,子宫颈癌等多种肿瘤细胞及其衍生的细胞系中,均存在 Notch 受体及配体的异常表达<sup>[15]</sup>。目前在脊椎动物中共发现了 4 个 Notch 同源体,包括 Notch1, Notch2, Notch3, Notch4 信号通路,尤其是 Notch1 蛋白的表达变化与前列腺的发育和肿瘤转化密切相关<sup>[16-17]</sup>。倪勤等<sup>[18]</sup>通过 siRNA 干扰的方法分别抑制 Notch1 和 Jagged1 蛋白的表达,结果显示抑制 Notch1, Jagged1 表达后,PC-3 细胞的生长减慢,说明 Notch1 和 Jagged1 对 PCa 细胞 PC-3 的生长有重要影响。Notch1 的活化还可以促进成骨细胞的分化,有利于 PCa 细胞转移到骨。

血清药理学方法是中药复方抗肿瘤实验常用的方法之一,在某种程度上可排除粗提物体外活性研究时难以确定因素的干扰,使结果更为可靠,已经应

用到越来越多的研究领域<sup>[19-20]</sup>。补肾抑瘤汤由淫羊藿、补骨脂、女贞子、关黄柏等组成,是基于中医抗肿瘤治则建立的复方,而且淫羊藿主要成分淫羊藿苷已被证明对雄激素依赖性 PCa LNCaP 细胞增殖具有一定的抑制作用<sup>[21-22]</sup>,补骨脂异黄酮 A 也证实对人 PCa PC-3 有细胞毒作用<sup>[23]</sup>。本研究按照血清药理学常规方法制备大鼠含药血清,并且为了更好地说明含药血清的作用,实验中分别设置了不同浓度的空白血清进行比较。采用不同浓度的补肾抑瘤含药血清(2.5%,5%,10%,15%)干预 PC-3 细胞,并分别与相应浓度的空白血清比较,实验结果表明,经各组合药血清处理 12,24,36 h 后,PC-3 细胞增殖受到了不同程度的抑制,其中又以 36 h 时间点 15% 含药血清浓度的抑制作用最为明显,说明在一定浓度、时间范围内,补肾抑瘤含药血清抑制 PC-3 细胞增殖的作用呈现递增作用。Notch1, Jagged1 已被证明对 PCa 细胞 PC-3 的生长有重要影响,本研究结果表明补肾抑瘤汤 10% 和 15% 含药血清对 Notch1, Jagged1 mRNA 和蛋白表达有明显的抑制作用,说明补肾抑瘤汤对 PC-3 的作用机制可能与调控 Notch1/Jagged1 表达有一定关系。上述研究结果为补肾抑瘤方临床有效治疗晚期 PCa 提供了实验依据,但有关机制值得进一步深入研究。

[参考文献]

[1] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2016 [J]. CA-Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30.

[2] Wolff J M, Abrahamsson P A, Irani J, et al. Is intermittent androgen-deprivation therapy beneficial for patients with advanced prostate cancer? [J]. BJU Int, 2014, 114(4): 476-483.

[3] CHEN W, ZHENG R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA-Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.

[4] 韩苏军, 张思维, 陈万青, 等. 中国前列腺癌发病现状和流行趋势分析 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(4): 330-334.

[5] 曹德宏, 柳良仁, 魏强, 等. 前列腺癌的治疗研究进展 [J]. 华西医学, 2017, 32(2): 277-281.

[6] 于美丽, 王丽琼, 徐浩, 等. 中药注射液辅助治疗前列腺癌随机对照试验的系统综述 [J]. 中医杂志, 2017, 58(3): 220-226.

[7] 舒楠, 陈子珺. 激素非依赖性前列腺癌的中医药治疗研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(4): 804-807.

[8] 王树声, 古焱明. 中医药治疗前列腺癌的探索与优势 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2010, 16(3): 263-265.

[9] 贾英杰, 陈军, 李小江, 等. 前列腺癌中医证候研究的文献分析 [J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(9): 1850-1852.

[10] 刘兆国, 朱智杰, 周梁, 等. Notch 信号通路与肿瘤研究 [J]. 中国药理学通报, 2012, 28(8): 1045-1048.

[11] 古焱明, 陈艳芬, 陈志强, 等. 扶正抑瘤方含药血清对 PC-3 细胞作用的实验研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2010, 15(9): 1027-1031.

[12] 潘明沃, 陈志强, 古焱明, 等. 扶正抑瘤方对前列腺癌患者原发灶树突状细胞 CD1a、CD83 表达的影响 [J]. 新中医, 2010, 42(2): 53-55.

[13] Bridges E, Oon C E, Harris A. Notch regulation of tumor angiogenesis [J]. Future Oncol, 2011, 7(4): 569-588.

[14] HU Y Y, ZHENG M H, ZHANG R, et al. Notch signaling pathway and cancer metastasis [J]. Adv Exp Med Biol, 2012, 727: 186-198.

[15] DANG T P. Notch, apoptosis and cancer [J]. Adv Exp Med Biol, 2012, 727: 199-209.

[16] WANG X D, Leow C C, ZHA J P, et al. Notch signaling is required for normal prostatic epithelial cell proliferation and differentiation [J]. Dev Biol, 2006, 290(1): 66-80.

[17] ZHANG Y X, WANG Z W, Ahmed F, et al. Down-regulation of Jagged-1 induces cell growth inhibition and Sphasearrestin prostate cancer cells [J]. Int J Cancer, 2006, 119(9): 2071-2077.

[18] 倪勤, 余和芬, 王泽生, 等. Notch1 在前列腺癌细胞 PC3 中对其配体 Jagged1 表达的调控 [J]. 基础医学与临床, 2007, 27(6): 661-665.

[19] 张红敏, 谢春光, 陈世伟. 含药血清体外药理试验的评价 [J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(8): 741-745.

[20] 高启龙, 朱亚楠, 石变, 等. 青龙衣含药血清抑制胃癌 SGC-7901 细胞生长和诱导凋亡 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(13): 111-115.

[21] 张津. 淫羊藿苷对前列腺癌细胞的作用及其相关分子机制 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.

[22] 戈勋, 曹广尚, 孙洪胜, 等. 淫羊藿活性成分促进骨细胞增殖分化研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(3): 228-234.

[23] 董伟, 王月德, 周堃, 等. 补骨脂中 N 个二氢异黄酮类新化合物及其细胞毒活性 [J]. 中草药, 2015, 46(15): 2206-2208.

[责任编辑 张丰丰]