

## · 前沿与进展 ·

ADVANCES IN  
PHARMACEUTICAL SCIENCES

## 中药单体干预前列腺癌的作用机制研究进展

王华婷, 俞采妮, 康媛源, 李丹\*

(浙江大学药学院, 浙江 杭州 310058)

**[摘要]** 前列腺癌是全球男性常见的恶性肿瘤,在我国也有较高的发病率和死亡率。中药单体结构明确且来源丰富,在开发前列腺癌治疗药物方面有着独特的优势。围绕雄激素受体依赖和雄激素受体非依赖两个方面综述了中药单体在前列腺癌治疗中的作用机制,以期探索中药治疗前列腺癌的具体方案提供参考,为新型前列腺癌治疗药物的开发提供有用信息。

**[关键词]** 前列腺癌; 雄激素受体; 作用机制; 中药单体

**[中图分类号]** R979.1; R966 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094 (2022) 12-0951-10

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2022.12.007

## Progress of Research on the Mechanism of Action of Traditional Chinese Medicine Monomers in Prostate Cancer Intervention

WANG Huating, YU Caini, KANG Yuanyuan, LI Dan

(College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

**[Abstract]** Prostate cancer (PCa), a common malignancy in men worldwide, has a high rate of morbidity and mortality in China. With their confirmed structures and rich sources, traditional Chinese medicine (TCM) monomers have their special advantages for developing anti-PCa drugs. This study reviews the action mechanisms of TCM monomers in the treatment of PCa from androgen receptor (AR) dependence and AR independence, so as to provide some reference for the exploration of specific PCa therapeutic regimens using TCM and useful information for the development of novel drugs treating PCa.

**[Key words]** prostate cancer; androgen receptor; mechanism of action; traditional Chinese medicine monomer

前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 是男性最常见的恶性肿瘤之一,严重危害生命健康。近年来,随着生活水平的提高,我国男性 PCa 患病和死亡人数呈明显上升趋势。PCa 细胞的存活和生长通常依赖于雄激素,而雄激素受体 (androgen receptor, AR) 信号通路对绝大多数 PCa 的发生和发展至关重要<sup>[1]</sup>。目前晚期 PCa 的主要治疗方法是手术、药物

去势或使用 AR 拮抗剂的雄激素剥夺疗法 (androgen deprivation therapy, ADT)。虽然 ADT 能在一定程度上延长患者的生存时间,控制肿瘤的发展进程,但在长期 ADT 治疗后会现代代谢异常、认知能力下降和心血管疾病等问题,严重降低了患者的生活质量<sup>[2]</sup>。中西医结合治疗 PCa 在我国被广泛采用,其中中药的作用主要是减轻患者 ADT 治疗后的不良反应,延缓雄激素依赖性前列腺癌向去势抵抗性前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC) 发展<sup>[3]</sup>。一种包含 8 味中药的中药复方 PC-SPES 曾经在 PCa 治疗中作为替代疗法备受关注,1996 年 Botanic Lab 将其作为保健品引入美国市场,但由于 PC-SPES 的稳定性和安全性问题于 2002 年撤市。

**接受日期:** 2022-05-09

**项目资助:** 浙江大学本科生科研实践计划项目 (No. P2021072), 科技部重点研发计划项目 (No. 2019YFE0111300)

\* **通信作者:** 李丹, 副教授, 博士生导师;

**研究方向:** 核受体靶向药物的设计和开发研究;

**Tel:** 0571-88208417; **E-mail:** lidancps@zju.edu.cn

随后结合临床疗效、毒性和副作用对 PC-SPES 进行改良得到了更好的中药复方, 如 PC-SPES II<sup>[4]</sup>、川龙抑癌汤<sup>[5]</sup>等。前列消癥汤是一种常用的 PCa 中医辅助治疗药物, 其主要成分为生薏苡仁、炙黄芪和黄精等。临床研究表明, 在常规西医治疗的基础上联用前列消癥汤能降低患者体内前列腺特异性抗原 (prostate specific antigen, PSA) 水平<sup>[6]</sup>, 减轻患者排尿困难、血尿和尿痛等症状, 改善患者的生活质量。此外, 多项临床研究表明使用中药制剂鸦胆子油乳注射剂相较于对照组 (仅 ADT 治疗) 能明显降低患者的 PSA 水平, 改善临床症状<sup>[7]</sup>。但是由于中药方的成分复杂、作用机制不明、治疗剂量大等问题, 限制了中药在抗肿瘤治疗中的应用。相比之下, 研究中药提取物, 明确其成分的作用机制, 有助于进一步规范和完善中药在抗肿瘤治疗中的应用, 也有助于以天然产物为源头的药物开发。

AR 在 PCa 的发生发展过程中发挥着重要的作用。AR 是核转录因子中类固醇激素受体家族的成员, 是一种配体依赖型的反式转录调节蛋白<sup>[8]</sup>。大量研究表明, 在 PCa 病例中, AR 大多呈现持续的高表达状态。AR 的高表达与癌细胞的增殖和侵袭密切相关。近年来, 随着中医药研究的深入, 越来越多的中药单体被发现能够在拮抗 AR 方面发挥直接或间接的作用, 即使是对于 AR 阴性的 PCa 细胞, 也有中药单体表现出较好的抑制增殖、转移、侵袭作用和促进凋亡作用。本文以中药单体的作用机制与 AR 及其信号通路的相关性为主线, 系统归纳总结了近几年研究报道的能够治疗 PCa 的中药单体, 为相关研究提供参考 (见图 1)。

## 1 雄激素受体依赖

目前临床常用 ADT 阻止 AR 的激活来达到治疗 PCa 的目的, 但对于 CRPC 来说, ADT 难以发挥作用。AR 信号转导只需少量雄激素, 甚至可以绕开雄激素, 通过其他方式使 AR 激活。但在去势抵抗的过程中 AR 仍是各个信号通路与 PCa 相联系的枢纽。部分中药单体可以通过直接或间接的方式抑制 AR 及其转录因子活性, 从而影响和控制 PCa 的发生和发展。

### 1.1 作用于雄激素受体经典信号通路

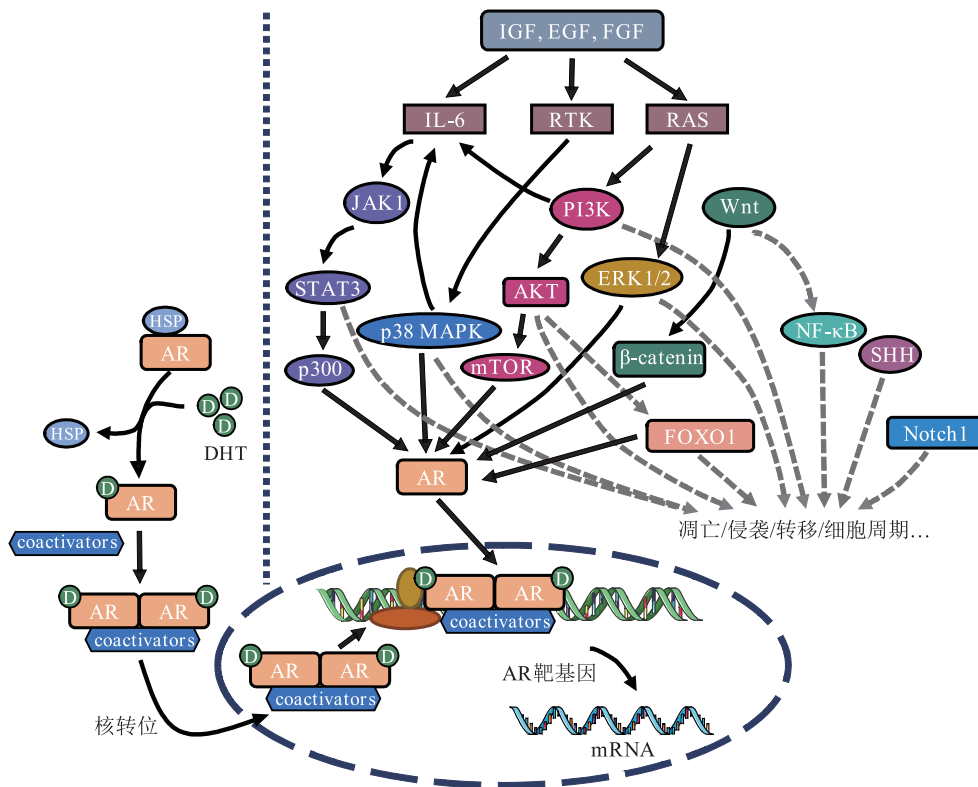
在 AR 信号转导通路中, AR 与热休克蛋白 (hot shock protein, HSP) 结合时, AR 以非活性状态存在。当 AR 与睾酮或睾酮活性代谢物 5 $\alpha$ -二氢睾酮 (5 $\alpha$ -dihydrotestosterone, 5 $\alpha$ -DHT) 结合后, 被激活的 AR 解离 HSP, 与辅因子蛋白结合, 形成二聚体, 在细胞核内与 DNA 雄激素响应元件 (androgen response element, ARE) 结合, 启动转录程序<sup>[8]</sup>, 从而调控靶蛋白 [如 PSA、跨膜丝氨酸蛋白酶 2 (transmembrane protease serine 2, TMPRSS2)、前列腺跨膜雄激素诱导蛋白 1 (prostate transmembrane protein, androgen induced 1, PMEPA1) 等] 的表达。而部分抗 PCa 的相关中药单体能在上述多个环节起到抑制作用。

**1.1.1 降低雄激素受体的表达水平** 细胞中 AR 自身的表达量的多少是 AR 经典信号通路能否被激活及激活程度的重要条件, 而一些中药单体能够通过各种途径降低 AR 的表达水平。刘彼得等<sup>[9]</sup>对 AR 的表达水平研究发现, 雷公藤甲素 (triptolide) 能降低 AR 的 mRNA 和蛋白质表达水平。雷公藤甲素不易溶于水, 其口服具有较高的生物利用度, 大鼠和狗灌胃的生物利用度分别为 63.9%~72.1% 和 75.0%<sup>[10]</sup>。尽管雷公藤甲素被发现具有较好的抗肿瘤活性, 但由于其对人体多个器官产生毒性, 极大限制了在临床上的应用, 目前研究方向主要是结构改造和制剂研究。Chiu 等<sup>[11]</sup>的研究表明, 木犀草素 (luteolin) 以剂量和时间依赖性方式降低 AR 的 mRNA 水平和蛋白质表达水平, 显著抑制 AR 高表达的 LNCaP 人 PCa 细胞的增殖并诱导其凋亡, 但对缺乏 AR 的 PCa 细胞 PC-3 和 DU145 较不敏感。Jang 等<sup>[12]</sup>也观察到紫草素 (shikonin) 能降低人 PCa 细胞 LNCaP 和 22RV1 中 AR 的 mRNA 和蛋白质表达水平。但紫草素在体内代谢较慢, 半衰期较长。体内实验表明, SD 大鼠静脉给予紫草素 5 mg·kg<sup>-1</sup> 后消除半衰期为 (630.7±124.9) min。此外, 和厚朴酚 (honokiol)<sup>[13]</sup>也能降低 AR 蛋白质表达水平。

**1.1.2 促进雄激素受体降解** AR 是信号转导通路的关键一环, 如果 AR 被降解, 后续一系列的信号转导将无法进行。在细胞质中, AR 的配体结合域与

HSP90 和 HSP70 相结合形成较稳定的异质复合体, 不易被蛋白酶体降解, 但当 AR 与 HSP 的相互作用被破坏时, 结合减少, AR 则容易被降解。He 等<sup>[14]</sup>的研究显示, 臭椿酮 (ailanthone) 可能通过破坏 AR 与其分子伴侣 HSP90 和 HSP70 的相互作用来诱导 AR 降解。但是一项亚急性毒性研究显示, 臭椿酮 ( $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 持续 28 天) 会引起脂肪性肝炎、脾肿大、胃肠道黏膜损伤和生殖系统异常等问题<sup>[15]</sup>。

Gibbs 等<sup>[16]</sup>的研究表明萝卜硫素 (sulforaphane) 可增强 HSP90 乙酰化, 从而抑制其与 AR 的相互作用。此外, 研究发现木犀草素<sup>[11]</sup>、小檗碱 (berberine)<sup>[17]</sup>、大黄素 (emodin)<sup>[18]</sup> 均可影响 AR 和 HSP90 的结合, 导致 AR 的降解。此外, 小檗碱还可以诱导 AR 及 AR 剪接变体蛋白的降解; 而大黄素可增加 AR 与鼠双微体 2 (murine double minute 2, MDM2) 的结合, 诱导 AR 通过蛋白酶体途径以配体非依赖方式降解。



注: 竖虚线左侧为 AR 经典信号通路, 右侧为 AR 相关通路 (实线箭头) 和 AR 非依赖途径 (虚线箭头); HSP: heat shock protein (热休克蛋白); AR: androgen receptor (雄激素受体); DHT: dihydrotestosterone (二氢睾酮); coactivators: 共激活因子; IGF: insulin-like growth factor (胰岛素样生长因子); EGF: epidermal growth factor (表皮生长因子); FGF: fibroblast growth factor (成纤维细胞生长因子); IL-6: interleukin-6 (白介素-6); RTK: receptor tyrosine kinase (受体酪氨酸激酶); RAS: rat sarcoma (大鼠肉瘤); JAK1: Janus kinase 1 (两面神激酶 1); STAT3: signal transducer and activator of transcription 3 (信号转导及转录激活蛋白 3); MAPK: mitogen-activated protein kinase (丝裂原活化蛋白激酶); PI3K: phosphatidylinositol 3-kinase (磷脂酰肌醇 3-激酶); AKT: protein kinase B, PKB (蛋白激酶 B); mTOR: mammalian target of rapamycin (哺乳动物雷帕霉素靶蛋白); ERK1/2: extracellular signal-regulated kinase 1/2 (细胞外信号调节激酶 1/2); β-catenin: β-连环蛋白; FOXO1: forkhead box O1 (叉头框转录因子 O1); NF-κB: nuclear factor kappa B (核因子-κB); SHH: Sonic hedgehog (音猬因子)

图 1 中药单体在前列腺癌治疗中的作用机制分类

Figure 1 Classified mechanisms of traditional Chinese medicine monomers in treating prostate cancer

**1.1.3 抑制雄激素受体核转位** 研究表明, 许多中药单体能够抑制 AR 进入细胞核, 进而影响 AR 的转录活性。朱要辉等<sup>[19]</sup>发现和厚朴酚能够抑制合成雄激素美曲勃龙 (R1881) 诱导的 LNCaP 和 C4-2 细胞中 AR 的核转位。但和厚朴酚经口给药后, 只

有较少的吸收, 并且吸收后的和厚朴酚会被葡萄糖醛酸化, 只有 1% 的给药剂量以游离形式存在, 约 90% 会迅速从粪便和尿液中排出<sup>[20]</sup>。Li 等<sup>[17]</sup>的研究证明, 小檗碱可以抑制 AR 的核转位, 同时降低 AR 转录的活性。赵一俊等<sup>[21]</sup>的研究证明, 大黄素



可通过抑制 AR 核转位来抑制雄激素依赖的 AR 反式激活, 导致 AR 下游相关蛋白表达量的下降。葡萄糖醛酸化是大黄素口服生物利用度低的主要原因。大黄素经口给药后迅速经历 II 相代谢形成其葡醛酸苷, 因此体内几乎检测不到大黄素的母体形式<sup>[22]</sup>。此外, 大黄素是大黄的主要毒性成分, 其毒性问题也不容忽视。Zhu 等<sup>[23]</sup>的研究显示, 水飞蓟素 (silymarin) 作用于 LNCaP 细胞时, 总 AR 表达量不变而核内 AR 水平下降, 这表明水飞蓟素同样抑制了 AR 的核转位。

**1.1.4 降低雄激素受体的转录活性** 进入细胞后, AR 的转录活性是影响后续靶基因转录及表达程度的关键。韩洋洋<sup>[24]</sup>的研究提出, 雷公藤甲素能显著抑制 AR 结合到 PSA 启动子以及 RNA 聚合酶 II (RNA polymerase II, RNA pol II) 上, 从而抑制 AR 转录活性, 这可能是通过周期蛋白依赖性激酶 7/ 着色性干皮病 B 组途径抑制 AR S515 的磷酸化实现的。Xu 等<sup>[25]</sup>的研究表明, 隐丹参酮 (cryptotanshinone) 可以通过阻止 LNCaP 细胞中 AR 的氨基末端 / 羧基末端 (N/C) 相互作用和与辅因子的络合物的形成, 降低 AR 的转录活性。李天雨<sup>[26]</sup>的研究结果显示, 异甘草素 (isoliquiritigenin) 可激活醛酮还原酶 AKR1C2, 促进细胞内雄激素的代谢, 从而抑制 AR 转录活性, 抑制 PCa 细胞的增殖。Chen 等<sup>[27]</sup>的研究则表明, 新异甘草苷 (neoisoliquiritin) 能抑制 AR 与 ARE 结合, 降低 AR 的转录活性, 抑制下游信号通路。Harada 等<sup>[28]</sup>发现白藜芦醇 (resveratrol) 可抑制 AR 与 PSA 增强子区域的结合, 减少 AR 的乙酰化, 使配体诱导的 AR 核转位能力显著降低, 影响其转录能力。虽然白藜芦醇在癌症患者中显示出一些疗效, 但较差的生物利用度 (口服生物利用度仅为 1%) 限制了白藜芦醇的临床应用。已有研究通过微粉化技术改善白藜芦醇的胃肠道吸收<sup>[29]</sup>。此外, 槲皮素 (quercetin)<sup>[30]</sup>、紫草素<sup>[12]</sup>和表没食子儿茶素-3-没食子酸酯 (epigallocatechin-3-gallate, EGCG)<sup>[31]</sup>等也能降低 AR 蛋白的转录活性。

## 1.2 作用于雄激素受体的其他相关通路

有相关证据或现象显示, 部分中药单体也可以通过作用于其他通路, 间接影响 AR 的功能。如

通过旁分泌途径来激活磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白激酶 B [phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/PKB (AKT)]、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、Wnt/ $\beta$ -联蛋白 (Wnt/ $\beta$ -catenin) 和两面神激酶 / 信号转导及转录激活因子 (Janus kinase/signal transducers and activators of transcription, JAK/STAT) 等信号通路, 进而调控 AR 功能。

**1.2.1 PI3K/AKT 信号通路** 以 PI3K/AKT 为核心的信号通路能够调控多种蛋白质的合成, 参与 PCa 细胞的增殖、凋亡、迁移和分化等多种调节。已有研究表明, 长期的 ADT 治疗会促进 PI3K/AKT 通路的激活, 从而增强肿瘤细胞的抗凋亡能力<sup>[32]</sup>。PI3K/AKT 信号通路的一个重要靶标是叉头框转录因子 O1 (forkhead box O1, FOXO1), AKT 可以诱导 FOXO1 磷酸化并使之从细胞核转移到细胞质, 从而破坏了 FOXO1 对细胞核中 AR 转录活性的抑制作用。PI3K/AKT 信号通路对 AR 的调控非常复杂, AR 和 AKT 之间还存在负反馈机制, 如 AKT 可以磷酸化 AR, 从而抑制 AR 反式激活<sup>[33]</sup>。此外, 研究表明 PI3K 可以通过白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 激活 AR, 但其通过 IL-6 激活 AR 的作用仍存在争议; 另一些研究表明 IL-6 可通过 PI3K/AKT 途径抑制 AR 反式激活<sup>[34]</sup>。Nasser 等<sup>[35]</sup>的研究证明, 五味子乙素 (schisandrin B) 在 LNCaP 细胞中可通过 PI3K/AKT 和 STAT3 的磷酸化诱导细胞凋亡, 同时可以抑制 IL-6 介导的 AR 激活。胡桃醌 (juglone) 通过抑制 PI3K/AKT 信号通路导致 AR 共刺激分子  $\beta$ -联蛋白表达下降, 从而抑制 PCa 细胞 AR 的表达<sup>[36]</sup>。

**1.2.2 MAPK 信号通路** PI3K/AKT 途径在晚期 PCa 中经常被激活, 当药物特异性靶向阻断这一途径后, MAPK 补偿途径将被激活<sup>[37]</sup>, 使得 PCa 治疗效果变差。MAPK 家族主要包括细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK)、c-Jun 氨基端蛋白激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 和 p38, 其中 ERK1/2 信号通路具有促进细胞增殖和分化的作用, JNK 和 p38 MAPK 信号通路主要在促进细胞凋亡和细胞周期停滞方面发挥作用。IL-6 可

代替雄激素诱导 AR 启动子的激活, 促进 AR 的核转位, 增强 AR 转录活性以及蛋白表达水平, 而这一诱导可被 p38 MAPK 抑制剂等阻断, 即 IL-6 可通过 MAPK 依赖性途径诱导 AR 活性<sup>[38]</sup>。还有实验表明 HSP27 在去势敏感的 PCa 细胞系中以 p38 MAPK 依赖性方式促进 AR 核转位<sup>[39]</sup>。薯蓣皂苷 (dioscin) 通过促进 Src 同源区 2 结构域磷酸酶-1 (Src homology region 2-domain-containing phosphatase-1, SHP1) 的 Y564 位点的磷酸化, 从而抑制 ERK1/2 和 p38 MAPK 信号通路来抑制 LNCaP 细胞生长和侵袭<sup>[40]</sup>。柚皮素 (naringenin) 在激活 PC-3 细胞和 LNCaP 细胞中 AKT 的磷酸化的同时降低了 ERK1/2 的磷酸化, 最终实现了抑制细胞生长和诱导细胞凋亡的作用<sup>[41]</sup>。但相关研究并没有涉及中药单体通过 MAPK 信号通路对 AR 的间接作用, 薯蓣皂苷和柚皮素对 AR 的作用还需要进一步的探索和研究。

**1.2.3 JAK/STAT 信号通路** STAT3 是 STAT 家族的成员, 是一种关键的信号转导蛋白, 可通过多种细胞因子、激素和癌蛋白介导信号转导, 调节肿瘤细胞的存活、增殖、血管生成和转移。在细胞因子如 IL-6 的刺激下, STAT3 可被磷酸化或乙酰化激活<sup>[42]</sup>。IL-6 激活的 STAT3 以 IL-6 依赖性而雄激素非依赖性的方式作用于 AR, 这也是 IL-6 激活 LNCaP 细胞中的 AR 所必需的步骤<sup>[43]</sup>。Meng 等<sup>[44]</sup> 研究发现血根碱 (sanguinarine) 通过抑制 JAK2 和 SRC 激酶活性, 并抑制 STAT3 磷酸化, 从而抑制组成型表达 STAT3 的 LN-s17 细胞 (用 IL-6 cDNA 转染的 LNCaP 细胞) 增殖和迁移。但由于血根碱的季氮原子的存在, 其胃肠道吸收较差。一项在大鼠体内进行的实验表明, 10 mg·kg<sup>-1</sup> 经口给药 109 天后, 只有 2% 的血根碱被胃肠道吸收, 剩余的未被吸收并通过粪便排出<sup>[45]</sup>。海葱次苷 A (proscillaridin A) 通过抑制 PCa LNCaP 和 DU145 细胞中的 JAK2 磷酸化作用来抑制 STAT3 的激活, 并进一步影响 PCa 细胞的增殖<sup>[46]</sup>, 其对 AR 的间接作用也需要更加深入和具体的研究。

**1.2.4 Wnt/ $\beta$ -联蛋白信号通路** Wnt 信号通路异常激活与 PCa 的发生发展有关, 其在 PCa 进展的不同阶段通过不同的机制与 AR 信号相互作用。研究表明, Wnt 配体 (如 Wnt1, Wnt3 和 Wnt5a 等) 在 PCa 细

胞中高表达, 参与肿瘤的发展及转移, 当 PCa 细胞接受 ADT 治疗, 逐渐适应低雄激素环境后,  $\beta$ -联蛋白会作为 AR 的协同激活剂, 增强 AR 的转录活性<sup>[47]</sup>。Wnt 信号通路和 AR 之间的相关性也被越来越多的研究所证明<sup>[48]</sup>。目前发现部分中药单体如姜黄素 (curcumin)<sup>[49]</sup>, 可以抑制 LNCaP 细胞中的 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路和 AR 信号通路。但是, 几项研究的证据表明姜黄素的口服吸收、生物分布和全身生物利用度较低, 其口服生物利用度仅约为 0.47%<sup>[50]</sup>。

## 2 雄激素受体非依赖途径

大量研究显示, 在 PC-3 和 DU145 等 AR 阴性的 PCa 细胞系中, 中药单体仍可以在一定程度上通过某些信号通路抑制细胞的增殖。这说明在 AR 缺乏的情况下, 中药单体也能通过 AR 非依赖的途径达到治疗 PCa 的目的。中药单体通过 PI3K/AKT, MAPK, JAK/STAT 和 Wnt/ $\beta$ -联蛋白等信号通路, 以 AR 非依赖的途径促进细胞的凋亡、抑制细胞周期、抑制细胞侵袭及诱导细胞自噬。藤黄酸 (gambogic acid) 通过作用于 PI3K/AKT 和核因子- $\kappa$ B (nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B) 信号通路抑制肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 诱导的 PC-3 细胞侵袭<sup>[51]</sup>。鸦胆子苦醇 (brusatol) 能通过增加磷酸化的 p38 MAPK 和 JNK 的表达, 减少磷酸化的 ERK 表达, 而显著抑制 DU145 细胞增殖, 诱导 DU145 细胞凋亡<sup>[52]</sup>。三棱内酯 B (sparstolonin B) 通过 PI3K/AKT 通路诱导 DU145 和 PC-3 PCa 细胞凋亡, 抑制裸鼠肿瘤的生长<sup>[53]</sup>。

此外, 中药单体能通过 Notch 和 Hh 等信号通路以 AR 非依赖的途径抑制 PCa 细胞的增殖和发展。香芹酚 (carvacrol) 可通过抑制 Notch 信号通路, 诱导 PC-3 细胞凋亡和细胞周期停滞<sup>[54]</sup>。中药单体如淫羊藿苷 (icaritin) 可能是通过抑制 NOTCH-1 蛋白的表达起到抑制 PCa 细胞株 DU145 与 PC-3 生长、迁移和侵袭的作用<sup>[55]</sup>。芹菜素 (apigenin)、黄芩素 (baicalein)<sup>[56]</sup> 等可抑制体内外 Hh 通路来抑制 PCa 发展。

为了对一种中药单体存在的多种作用机制进行总结, 或使受限于篇幅, 前文中未进行详细介绍的

中药单体作用机制得以呈现, 特以表格形式罗列所有相关内容(见表1)。

表1 抗前列腺癌的中药单体及其作用机制总结

Table 1 Traditional Chinese medicine monomers and their mechanisms in treating prostate cancer

中药单体	作用机制	参考文献
和厚朴酚(honokiol)	抑制 R1881 诱导的 LNCaP 和 C4-2 细胞中 AR 的核转位; 降低 AR 蛋白表达水平; 抑制 LNCaP 细胞的 AR 转录活性	[13,19]
苦参碱(matrine)	抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路; 抑制 PI3K/AKT 通路; 激活 FOXO 通路	[57-58]
小檗碱(berberine)	影响 AR 和 HSP90 的结合; 诱导 AR 及其剪接变体蛋白的降解; 抑制 AR 转录激活, 抑制 AR 核转位	[17]
大黄素(emodin)	影响 AR 和 HSP90 的结合; 增加 AR 和 MDM2 之间的结合, 诱导 AR 通过蛋白酶体途径以配体非依赖方式降解; 抑制 AR 核转位来抑制雄激素依赖的 AR 反式激活	[11,21]
雷公藤甲素(triptolide)	降低 AR 的 mRNA 和蛋白质表达水平; CDK7/XPB 途径抑制 AR S515 磷酸化, 抑制全长 AR 和 AR 剪接变体的转录活性	[10,24]
隐丹参酮(cryptotanshinone)	阻止 LNCaP 细胞 AR 的二聚化和 AR- 辅因子的络合物形成, 降低 AR 的转录活性; 抑制 AR 下游靶蛋白的表达; 抑制 DU145 的 STAT3 Tyr705 磷酸化和细胞的生长, 减少 STAT3 下游目标蛋白细胞周期蛋白 D1、存活蛋白的表达	[25,59]
异甘草素(isoliquiritigenin)	抑制 AR 转录活性, 下调 AR 的表达水平; 抑制 PI3K/AKT 通路来抑制 DU145 细胞的增殖	[26,60]
新异甘草苷(neoisoliquiritin)	调节 AR 与 ARE 的结合活性; 抑制 AR 的转录和表达; 抑制 AR 下游靶蛋白的表达	[27]
槲皮素(quercetin)	抑制 AR 启动子、PSA 启动子的活性; 抑制 SP1 对 AR 启动子表达活性的促进作用; 抑制 Hh 和 PI3K/AKT 通路	[30]
表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(EGCG)	抑制 PSA 表达和 AR 转录活性; 下调 PI3K/AKT 和 Hh 信号通路	[31]
薯蓣皂苷(dioscin)	通过 MAPK 信号通路促进 SHP1 磷酸化, 从而抑制 ERK1/2 和 STAT3; 抑制 ERK, JNK 和 PI3K/AKT 信号通路以及 NF- $\kappa$ B 活性	[40,61]
紫草素(shikonin)	降低 AR 的转录活性; 抑制 PSA 的蛋白质表达; 以剂量依赖性方式降低 PC-3 和 DU145 细胞 AKT 和 mTOR 的磷酸化, 同时诱导 ERK, p38 MAPK 和 JNK 磷酸化	[12,62]
姜黄素(curcumin)	降低 AR 的转录活性和 AR 蛋白表达, 并下调 PSA 的蛋白表达; 抑制 PC-3 细胞中 PI3K/AKT/mTOR 途径来下调 MDM2; 抑制 LNCaP 中肿瘤坏死因子诱导的 NF- $\kappa$ B 活化, 促进细胞凋亡; 抑制 Wnt/ $\beta$ -联蛋白通路	[49,63]
芹菜素(apigenin)	下调 PI3K/AKT 和 Hh 信号通路	[56]
黄芩素(baicalein)	抑制 Hh 通路	[56]
荷花碱(neferine)	诱导 JNK 和 p38 MAPK 磷酸化, 抑制 PI3K 和 NF- $\kappa$ B 信号转导	[64]
白杨素(chrysin)	抑制 Wnt/ $\beta$ -联蛋白通路, 促使细胞凋亡	[65]
粗糠柴毒素(rottlerin)	通过 LRP6 受体抑制 PC-3 细胞 Wnt 信号通路	[66]
丹皮酚(paeonol)	降低 DU145 与 PC-3 细胞中 AKT 和 mTOR 的磷酸化状态, 与 PI3K/AKT 抑制剂协同抑制 DU145 细胞的增殖	[67]
异水飞蓟宾 B(isosilybin B)	抑制 R1881 介导的 AR 核转位; 增加 AKT 和 AR 磷酸化; 促进 MDM2 磷酸化及其与 AKT 和 AR 之间相互作用; 蛋白酶体途径促进 AR 降解	[68]
粉防己碱(tetrandrine)	负向调节 AKT/mTOR/MMP-9 信号通路来抑制前列腺癌 DU145 和 PC-3 细胞迁移和侵袭	[69]
常春藤皂苷元(hederagenin)	抑制 PI3K/AKT 信号通路, 促进 DU145 细胞的凋亡	[70]
蔓荆子黄素(casticin)	RAS/AKT/NF- $\kappa$ B 信号通路抑制人前列腺癌 DU145 细胞迁移和侵袭	[71]
补骨脂酚(bakuchiol)	使 NF- $\kappa$ B 信号失活, 使 MMP-9 表达下调, 抑制 PC-3 细胞增殖和迁移	[72]

R1881: metribolone (美曲勃龙); AR: androgen receptor (雄激素受体); NF- $\kappa$ B: nuclear factor kappa B (核因子- $\kappa$ B); PI3K: phosphatidylinositol 3-kinase (磷脂酰肌醇 3-激酶); AKT: protein kinase B, PKB (蛋白激酶 B); FOXO: forkhead box O (叉头框转录因子 O); HSP90: heat shock protein 90 (热休克蛋白 90); MDM2: murine double minute 2 (鼠双微体 2); CDK7: cyclin-dependent kinases 7 (周期蛋白依赖性激酶 7); XPB: xeroderma pigmentosum group B (着色性干皮病 B 组); PSA: prostate specific antigen (前列腺特异性抗原); STAT3: signal transducer and activator of transcription 3 (信号转导及转录激活蛋白 3); ARE: androgen response element (雄激素响应元件); SP1: recombinant specificity protein 1 (特异性蛋白 1); Hh: Hedgehog (刺猬蛋白); SHP1: Src homology region 2-domain-containing phosphatase-1 (Src 同源区 2 结构域磷酸酶-1); MAPK: mitogen-activated protein kinase (丝裂原活化蛋白激酶); ERK: extracellular signal-regulated kinase (细胞外信号调节激酶); JNK: c-Jun N-terminal kinase (c-Jun 氨基末端蛋白激酶); mTOR: mammalian target of rapamycin (哺乳动物雷帕霉素靶蛋白); MMP-9: matrix metalloproteinase-9 (基质金属蛋白酶-9); LRP6: low-density lipoprotein receptor-related protein 6 (低密度脂蛋白受体相关蛋白 6); RAS: rat sarcoma (大鼠肉瘤)

### 3 结语

中药作为我国传统中医的特有药物, 在预防和

治疗肿瘤方面有着独特的效果。然而中药往往存在

着组分复杂、有效成分难以确定、靶点不明等问题,



因此, 对具有确定结构的中药单体进行研究可以在一定程度上减少不确定因素的干扰, 有利于明确其作用机制。同时, 中药单体通常具有多靶点的特性, 能有效对抗肿瘤治疗中的耐药性问题。中药单体在抗 PCa 方面也表现出巨大的潜力。研究显示, 中药单体可以通过依赖于雄激素介导的 AR 信号经典通路影响靶基因的表达, 也可以通过作用于其他通路间接影响 AR 的表达, 还可以通过 AR 非依赖的途径达到治疗 PCa 的目的。

本文归纳总结了抗 PCa 相关中药单体的作用机制, 以期为其应用于 PCa 治疗提供理论依据, 为 PCa 治疗药物的开发提供新思路。然而, 中药单体抗 PCa 的研究仍处于初步阶段, 还有许多机制并不

十分明确。同一单体可能对多个靶点具有作用, 这种作用不一定是单向的, 最终产生的结果需从宏观的角度综合考察。同时, 部分中药单体存在着毒性较大、口服生物利用度低等缺点, 而对中药单体的研究目前主要在细胞层面, 缺乏深入的体内和临床研究。此外, 中药单体的提取难度和稳定性等问题也提示其离成为临床药物还有较长的路要走。

目前, 对 PCa 相关中药单体的研究仍需进一步深入。基于中药单体成药性较差的问题, 需阐明各个单体的具体作用机制和作用网络, 探索其药效骨架, 并通过结构改造和优化, 以及应用先进制剂等手段解决中药单体成药的相关问题。可以预见, 中药单体在治疗 PCa 乃至其他相关疾病领域将大有可为。

## 【参考文献】

- [1] 蒋先镇, 汤育新. 雄激素与前列腺疾病[J]. 中国男科学杂志, 2007(4): 65-68.
- [2] 李小江, 牟睿宇, 邬明敏, 等. 中医药治疗去势抵抗性前列腺癌的研究进展[J]. 中草药, 2019, 50(4): 1007-1011.
- [3] 王涛, 李玉兵, 求旦旦, 等. 前列腺癌的现代中医药治疗策略探讨[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(1): 207-213.
- [4] 张碧严, 陈子珺. 治疗前列腺癌的中药复方 PC-SPES 的研究进展[J]. 中成药, 2013, 35(10): 2240-2244.
- [5] 李文骥, 胡芳, 徐魏. 川龙抑癌汤治疗前列腺癌的作用机制探讨[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(5): 18-23, 29.
- [6] 庞然, 高筱松, 卢建新, 等. 前列消癥汤治疗激素难治性前列腺癌临床观察[J]. 北京中医药, 2010, 29(12): 918-919.
- [7] 韩波. 鸦胆子油乳注射液在前列腺癌中临床应用进展[J]. 中国伤残医学, 2014, 22(8): 298-299.
- [8] Li D, Zhou W F, Pang J P, et al. A magic drug target: androgen receptor[J]. *Med Res Rev*, 2019, 39(5): 1485-1514.
- [9] 刘彼得, 冯倩倩, 顾晓, 等. 雷公藤内酯醇对人 LNCaP 细胞雄激素受体表达的调控及其机制[J]. 药学报, 2015, 50(10): 1246-1251.
- [10] Song W, Liu M L, Wu J J, et al. Preclinical pharmacokinetics of triptolide: a potential antitumor drug[J]. *Curr Drug Metab*, 2019, 20(2): 147-154.
- [11] Chiu F L, Lin J K. Downregulation of androgen receptor expression by luteolin causes inhibition of cell proliferation and induction of apoptosis in human prostate cancer cells and xenografts[J]. *Prostate*, 2008, 68(1): 61-71.
- [12] Jang S Y, Jang E H, Jeong S Y, et al. Shikonin inhibits the growth of human prostate cancer cells via modulation of the androgen receptor[J]. *Int J Oncol*, 2014, 44(5): 1455-1460.
- [13] Hahm E R, Karlsson A I, Bonner M Y, et al. Honokiol inhibits androgen receptor activity in prostate cancer cells[J]. *Prostate*, 2014, 74(4): 408-420.
- [14] He Y, Peng S, Wang J, et al. Ailanthone targets p23 to overcome MDV3100 resistance in castration-resistant prostate cancer[J/OL]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13122[2022-05-09]. <https://www.nature.com/articles/ncomms13122>. DOI: 10.1038/ncomms13122.
- [15] Li X, Li Y, Ma S B, et al. Traditional uses, phytochemistry, and pharmacology of *Ailanthus altissima* (Mill.) Swingle bark: a comprehensive review[J/OL]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 275: 114121[2022-05-09]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874121003482?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.jep.2021.114121.
- [16] Gibbs A, Schwartzman J, Deng V, et al. Sulforaphane destabilizes the androgen receptor in prostate cancer cells by inactivating histone deacetylase 6[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(39): 16663-16668.

- [17] Li J, Cao B, Liu X C, *et al.* Berberine suppresses androgen receptor signaling in prostate cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(8): 1346–1356.
- [18] Cha T L, Qiu L, Chen C T, *et al.* Emodin down-regulates androgen receptor and inhibits prostate cancer cell growth[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(6): 2287–2295.
- [19] 朱要辉, 熊建荣, 张涛. 和厚朴酚通过降低 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路活性抑制前列腺癌细胞的上皮-间充质转化过程[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(5): 1079–1086.
- [20] Sarrica A, Kirika N, Romeo M, *et al.* Safety and toxicology of magnolol and honokiol[J]. *Planta Med*, 2018, 84(16): 1151–1164.
- [21] 赵一俊, 邓刚, 马立彬, 等. 大黄素前列腺癌抗肿瘤作用机制研究进展[J]. *医学研究杂志*, 2013, 42(1): 17–19.
- [22] Dong X X, Fu J, Yin X B, *et al.* Emodin: a review of its pharmacology, toxicity and pharmacokinetics[J]. *Phytother Res*, 2016, 30(8): 1207–1218.
- [23] Zhu W, Zhang J S, Young C Y. Silymarin inhibits function of the androgen receptor by reducing nuclear localization of the receptor in the human prostate cancer cell line LNCaP[J]. *Carcinogenesis*, 2001, 22(9): 1399–1403.
- [24] 韩洋洋. 雷公藤甲素抑制前列腺肿瘤细胞增殖能力的分子机制研究[D]. 咸阳: 西北农林科技大学, 2017.
- [25] Xu D F, Lin T H, Li S S, *et al.* Cryptotanshinone suppresses androgen receptor-mediated growth in androgen dependent and castration resistant prostate cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2012, 316(1): 11–22.
- [26] 李天雨. 异甘草素通过激活醛酮还原酶调控雄激素代谢通路抗前列腺癌、前列腺增生的作用机制研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
- [27] Chen C, Shao R, Li B, *et al.* Neoisoliquiritin exerts tumor suppressive effects on prostate cancer by repressing androgen receptor activity[J/OL]. *Phytomedicine*, 2021, 85: 153514[2022-05-09]. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0944-7113\(21\)00056-8](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0944-7113(21)00056-8). DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153514.
- [28] Harada N, Atarashi K, Murata Y, *et al.* Inhibitory mechanisms of the transcriptional activity of androgen receptor by resveratrol: implication of DNA binding and acetylation of the receptor[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2011, 123(1/2): 65–70.
- [29] Singh A P, Singh R, Verma S S, *et al.* Health benefits of resveratrol: evidence from clinical studies[J]. *Med Res Rev*, 2019, 39(5): 1851–1891.
- [30] 苑辉卿. Sp1 和 c-Jun 参与槲皮素抑制前列腺癌细胞 AR 表达和功能的分子机理研究[D]. 济南: 山东大学, 2005.
- [31] Fontana F, Raimondi M, Marzagalli M, *et al.* Natural compounds in prostate cancer prevention and treatment: mechanisms of action and molecular targets[J/OL]. *Cells*, 2020, 9(2): 460[2022-05-09]. <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/2/460>. DOI: 10.3390/cells9020460.
- [32] Pfeil K, Eder I E, Putz T, *et al.* Long-term androgen-ablation causes increased resistance to PI3K/AKT pathway inhibition in prostate cancer cells[J]. *Prostate*, 2004, 58(3): 259–268.
- [33] Yan Y Q, Huang H J. Interplay among PI3K/AKT, PTEN/FOXO and AR signaling in prostate cancer[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1210: 319–331.
- [34] Yang L, Wang L, Lin H K, *et al.* Interleukin-6 differentially regulates androgen receptor transactivation via PI3K-AKT, STAT3, and MAPK, three distinct signal pathways in prostate cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 305(3): 462–469.
- [35] Nasser M I, Han T, Adlat S, *et al.* Inhibitory effects of schisandrin B on human prostate cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(1): 677–685.
- [36] 方芳, 马静, 崔家博, 等. 胡桃醌对前列腺癌细胞雄激素受体及 PI3K/AKT 通路蛋白表达的影响[J]. *山东医药*, 2017, 57(46): 24–26.
- [37] Butler D E, Marlein C, Walker H F, *et al.* Inhibition of the PI3K/AKT/mTOR pathway activates autophagy and compensatory RAS/RAF/MEK/ERK signaling in prostate cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(34): 56698–56713.
- [38] Lin D L, Whitney M C, Yao Z, *et al.* Interleukin-6 induces androgen responsiveness in prostate cancer cells through up-regulation of androgen receptor expression[J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(6): 1773–1781.
- [39] Cheung S, Jain P, So J, *et al.* p38 MAPK inhibition mitigates hypoxia-induced AR signaling in castration-resistant prostate cancer[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(4): 831[2022-05-09]. <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/4/831>. DOI: 10.3390/cancers13040831.
- [40] He S Y, Yang J R, Hong S B, *et al.* Dioscin promotes prostate



- cancer cell apoptosis and inhibits cell invasion by increasing SHP1 phosphorylation and suppressing the subsequent MAPK signaling pathway[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1099[2022-05-09]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.01099/full>. DOI: 10.3389/fphar.2020.01099.
- [41] Lim W, Park S, Bazer F W, *et al.* Naringenin-induced apoptotic cell death in prostate cancer cells is mediated via the PI3K/AKT and MAPK signaling pathways[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(5): 1118–1131.
- [42] Mora L B, Buettner R, Seigne J, *et al.* Constitutive activation of STAT3 in human prostate tumors and cell lines: direct inhibition of STAT3 signaling induces apoptosis of prostate cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(22): 6659–6666.
- [43] Chen T S, Wang L H, Farrar W L. Interleukin 6 activates androgen receptor-mediated gene expression through a signal transducer and activator of transcription 3-dependent pathway in LNCaP prostate cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(8): 2132–2135.
- [44] Sun M, Liu C F, Nadiminty N, *et al.* Inhibition of STAT3 activation by sanguinarine suppresses prostate cancer cell growth and invasion[J]. *Prostate*, 2012, 72(1): 82–89.
- [45] Galadari S, Rahman A, Palichankandy S, *et al.* Molecular targets and anticancer potential of sanguinarine-a benzophenanthridine alkaloid[J/OL]. *Phytomedicine*, 2017, 34: 143–153[2022-05-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28899497/>. DOI: 10.1016/i.phymed.2017.08.006.
- [46] He Y Y, Khan M, Yang J B, *et al.* Proscillaridin A induces apoptosis, inhibits STAT3 activation and augments doxorubicin toxicity in prostate cancer cells[J]. *Int J Med Sci*, 2018, 15(8): 832–839.
- [47] Robinson D, Van Allen E M, Wu Y M, *et al.* Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer[J]. *Cell*, 2015, 162(2): 454–454.
- [48] Yang X, Chen M W, Terry S, *et al.* Complex regulation of human androgen receptor expression by Wnt signaling in prostate cancer cells[J]. *Oncogene*, 2006, 25(30): 4256–4256.
- [49] Choi H Y, Lim J E, Hong J H. Curcumin interrupts the interaction between the androgen receptor and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in LNCaP prostate cancer cells[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2010, 13(4): 343–349.
- [50] Mirzaei H, Shakeri A, Rashidi B, *et al.* Phytosomal curcumin: a review of pharmacokinetic, experimental and clinical studies[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 85: 102–112[2022-05-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27930973/>. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.11.098.
- [51] Lü L, Tang D, Wang L, *et al.* Gambogic acid inhibits TNF- $\alpha$ -induced invasion of human prostate cancer PC-3 cells *in vitro* through PI3K/AKT and NF- $\kappa$ B signaling pathways[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2012, 33(4): 531–541.
- [52] 谭亚芳, 李娟, 胡树枝, 等. 鸦胆子苦醇抑制人前列腺癌 DU145 细胞生长及作用机制 [J]. *广西植物*, 2015, 35(3): 431–436.
- [53] Liu S Z, Hu J P, Shi C L, *et al.* Sparstolonin B exerts beneficial effects on prostate cancer by acting on the reactive oxygen species-mediated PI3K/AKT pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(12): 5511–5524.
- [54] Khan F, Singh V K, Saeed M, *et al.* Carvacrol induced program cell death and cell cycle arrest in androgen-independent human prostate cancer cells via inhibition of Notch signaling[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2019, 19(13): 1588–1608.
- [55] 张温花, 张文超, 于远东. 淫羊藿苷对前列腺癌细胞株活力、迁移与侵袭的作用 [J]. *中国病理生理杂志*, 2017, 33(6): 1017–1020.
- [56] Slusarz A, Shenouda N S, Sakla M S, *et al.* Common botanical compounds inhibit the Hedgehog signaling pathway in prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(8): 3382–3390.
- [57] Chen K, Hu Z Q, Wang T, *et al.* Inhibitory effect of matrine on the expression of PSA and AR in prostate cancer cell line LNCaP[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2008, 28(6): 697–699.
- [58] 杨雪松, 邓显忠, 鲜述彦, 等. PI3K/AKT/BCL-2 信号通路介导人前列腺癌 PC-3 细胞凋亡及苦参碱的干预效果分析 [J]. *现代医药卫生*, 2017, 33(15): 2266–2269.
- [59] Shin D S, Kim H N, Shin K D, *et al.* Cryptotanshinone inhibits constitutive signal transducer and activator of transcription 3 function through blocking the dimerization in DU145 prostate cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(1): 193–202.
- [60] Kang S W, Choi J S, Choi Y J, *et al.* Licorice isoliquiritigenin dampens angiogenic activity via inhibition of MAPK-responsive signaling pathways leading to induction of matrix metalloproteinases[J]. *J Nutr*

- Biochem*, 2010, 21(1): 55–65.
- [61] Chen P S, Shih Y W, Huang H C, *et al.* Diosgenin, a steroidal saponin, inhibits migration and invasion of human prostate cancer PC-3 cells by reducing matrix metalloproteinases expression[J/OL]. *PLoS one*, 2011, 6(5): e20164[2022-05-09]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0020164>. DOI: 10.1371/journal.pone.0020164.
- [62] Chen Y, Zheng L, Liu J, *et al.* Shikonin inhibits prostate cancer cells metastasis by reducing matrix metalloproteinase-2/-9 expression via AKT/mTOR and ROS/ERK1/2 pathways[J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 21(2): 447–455.
- [63] Termini D, Hartogh D J D, Jaglanian A, *et al.* Curcumin against prostate cancer: current evidence[J/OL]. *Biomolecules*, 2020, 10(11): 1536[2022-05-09]. <https://www.mdpi.com/2218-273X/10/11/1536>. DOI: 10.3390/biom10111536.
- [64] Erdogan S, Turkekul K. Neferine inhibits proliferation and migration of human prostate cancer stem cells through p38 MAPK/JNK activation[J/OL]. *J Food Biochem*, 2020, 44(7): e13253[2022-05-09]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jfbc.13253>.
- [65] 林棋, 张鑫圣, 刘世雄, 等. 白杨素调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路对前列腺癌 PC-3 细胞株侵袭和迁移的影响[J]. *新中医*, 2020, 52(18): 9–13.
- [66] 柯蒙, 林翠鸿. 粗糠柴毒素对前列腺癌细胞经典 Wnt 信号通路影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2014, 34(15): 1266–1269.
- [67] Xu Y, Zhu J Y, Lei Z M, *et al.* Anti-proliferative effects of paeonol on human prostate cancer cell lines DU145 and PC-3[J]. *J Physiol Biochem*, 2017, 73(2): 157–165.
- [68] Deep G, Oberlies N H, Kroll D J, *et al.* Isosilybin B causes androgen receptor degradation in human prostate carcinoma cells via PI3K-AKT-MDM2-mediated pathway[J]. *Oncogene*, 2008, 27(28): 3986–3998.
- [69] Kou B, Liu W, He W B, *et al.* Tetrandrine suppresses metastatic phenotype of prostate cancer cells by regulating AKT/mTOR/MEMP-9 signaling pathway[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(5): 2880–2886.
- [70] 赵振霞, 赵振敏, 赵成广. 常春藤皂苷元对前列腺癌 DU145 细胞增殖、迁移和侵袭能力的影响[J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(1): 37–41.
- [71] Lin C C, Chen K B, Tsai C H, *et al.* Casticin inhibits human prostate cancer DU145 cell migration and invasion via RAS/AKT/NF- $\kappa$ B signaling pathways[J/OL]. *J Food Biochem*, 2019, 43(7): e12902[2022-05-09]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jfbc.12902>.
- [72] Miao L, Yun X, Tao R, *et al.* Bakuchiol exhibits anti-metastasis activity through NF- $\kappa$ B cross-talk signaling with AR and ER $\beta$  in androgen-independent prostate cancer cells PC-3[J]. *J Pharmacol Sci*, 2018, 138(1): 1–8.



**【专家介绍】**李丹: 浙江大学药学院副教授, 德国洪堡学者(2009年)。长期针对雄激素受体、糖皮质激素受体等重要核受体靶标开展药物分子设计和开发研究, 已发现一批结构新颖、活性强、成药性好的活性化合物, 获中国发明专利授权 11 项。在 *Nucleic Acids Res*, *J Med Chem*, *Brief Bioinform* 等期刊发表 SCI 收录论文 80 余篇, 总他引 3 000 多次, H-index 为 29。作为负责人承担科技部重点研发计划项目、浙江省自然科学基金“揭榜挂帅”重大项目、国家自然科学基金面上项目等。