

中医药治疗去势抵抗性前列腺癌的研究进展

李小江, 牟睿宇, 郭明歆, 冯梦晗, 李文杰, 贾英杰*

天津中医药大学第一附属医院 肿瘤科, 天津 300381

摘要: 前列腺癌发病率不断升高, 且不可避免地会进展成为去势抵抗性前列腺癌, 虽然治疗方式在不断更新, 但预后仍不乐观。因中医药在增效减毒、提高生活质量、延长生存时间等方面的独特优势, 其在去势抵抗性前列腺癌治疗中占据了非常重要的位置。对目前中医药治疗去势抵抗性前列腺癌的临床及基础研究进行归纳总结, 为其临床治疗用药及基础研究提供借鉴。

关键词: 中医药; 去势抵抗性前列腺癌; 增效减毒; 提高生存质量; 延长生存时间

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)04-1007-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.04.032

Research progress on traditional Chinese medicine in treatment of castration-resistant prostate cancer

LI Xiao-jiang, MOU Rui-yu, WU Ming-xin, FENG Meng-han, LI Wen-jie, JIA Ying-jie

First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

Abstract: The incidence of prostate cancer is increasing, and inevitably progresses to castration-resistant prostate cancer. Although the treatment is constantly updated, the prognosis is still not optimistic. Because of its unique advantages of effect-enhancing and toxicity-reducing, improving quality of life, and prolonging survival time, Chinese medicine has occupied a very important position in the treatment of castration resistant prostate cancer. This article summarizes the clinical and basic research of traditional Chinese medicine in the treatment of castration-resistant prostate cancer, and provides reference for clinical treatment and basic research.

Key words: traditional Chinese medicine; castration resistant prostate cancer; effect-enhancing and toxicity-reducing; improving quality of life; prolonging survival time

据最新全球癌症统计报告显示^[1], 前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 发病率在全球男性恶性肿瘤中居第 2 位。据 2018 年美国癌症学会发表的美国癌症统计数据预测^[2], 在男性中前列腺癌发病率位列第 1, 为 19%。研究表明^[3-4], 前列腺肿瘤正成为严重影响我国男性健康的泌尿系恶性肿瘤, 严重影响着老年男性的健康和生存质量。2015 年我国的肿瘤登记中心年报数据显示^[5], 我国前列腺癌增长比欧美等国家更加迅速, 截止 2018 年, 前列腺癌发病率在男性泌尿生殖系统中超过膀胱癌, 位列首位^[6]。内分泌治疗仍是晚期前列腺癌目前的主要治疗方法^[7]。

但经过 18~36 个月内内分泌治疗后, 极大多数患者都将逐渐发展为去势抵抗性前列腺癌 (castration resistant prostate cancer, CRPC)^[8], 过去也称之为难治性前列腺癌或激素非依赖性前列腺癌。2018 前列腺癌美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南和 2016 中国去势抵抗性前列腺癌诊治专家共识^[9]都提到: 多西他赛、卡巴他赛、阿比特龙、恩杂鲁胺等药物及抗骨转移治疗、免疫治疗是当前去势抵抗性前列腺癌的主要治疗方法。然而, 上述药物仅能在有限的时间内控制肿瘤, 并且有不同副作用, 患者

收稿日期: 2018-06-13

基金项目: 天津市科技计划项目“天津市中医内科临床研究中心”(15ZXLCYSY00020); 天津市科技计划项目“中医药多靶位效应对难治性激素非依赖性前列腺癌临床治疗方案的研究”(12ZCDZSY17000); 天津市卫生和计划生育委员会项目“益气解毒祛瘀方对激素非依赖性前列腺癌临床治疗方案的研究”(13081)

作者简介: 李小江 (1980—), 女, 医学博士, 中西医结合肿瘤专业。Tel: (022)27986515 E-mail: zxqlvelxj@126.com

***通信作者** 贾英杰, 博士生导师, 中西医结合肿瘤专业。E-mail: jiayingjie1616@sina.com

无法通过这些药物治疗获得更好生活质量和更长的生存时间^[10-12], CRPC 患者的生存预后都不理想, 中位生存期不超过 12 个月, 最终死于前列腺癌。

中医药结合西医的治疗在提高临床疗效的同时, 还能减轻药物的副作用, 提高患者的生活质量。因此, 中医药在 CRPC 的治疗中占据了越来越重要的地位。贾玉森等^[13]系统地回顾了最近 15 年临床中使用中医药治疗前列腺癌的国内外相关文献, 发现前列腺癌患者经过中医药配合内分泌治疗, 疾病进展到去势抵抗阶段后, 中医药的治疗甚至可作为去势抵抗性前列腺癌的主要治疗手段之一, 可以改善生活质量, 延缓甚至控制病情发展, 使患者重新获得有效治疗, 延长生存期, 因此, 可望成为 CRPC 的一线治疗手段, 中西医结合相辅相成的治疗方式将是 CRPC 治疗的发展方向。

1 CRPC 的病因病机及辨证分型

祖国医学中没有前列腺癌的病名和部位的描述, 根据前列腺癌尿不尽、尿等待、尿中断等临床表现可以把前列腺癌纳入祖国医学中“癃闭”“血淋”“癥瘕”“积聚”“淋证”“血尿”等疾病的范畴进行辨证论治。“癃闭”一名首见于《素问·气厥论》:“胞热移于膀胱, 则癃闭溺血”。清代沈金鳌的《杂病源流犀烛》描述了前列腺肿瘤的症状:“血淋者, 小腹硬, 茎中痛欲死”。前列腺癌是否发病的决定因素在于正气, 特别是肾气的强弱。对于 CRPC 的中医病因病机少有医家论述。前列腺癌发病的主要病因是正气内虚, 而毒邪侵袭是外在因素, “癌毒伤正首先耗气”^[14], 日久更耗伤正气。贾英杰教授在诊治前列腺癌疾病上有丰富的临证经验, 认为前列腺癌病位在前列腺, 并与肝、脾、肾密切相关, “脾虚湿困, 气虚毒瘀”是前列腺癌基本病机, “健脾利湿、解毒祛瘀”是前列腺癌基本治疗大法^[15-16]。前列腺癌发展至终末期, 正气愈加受损, 正虚无力抗邪外出, 毒邪进一步扩散发为 CRPC。贾英杰教授认为 CRPC 病变脏腑主要在肾, 随着患病时间绵长, 久病累及脾脏, 脾肾亏虚是 CRPC 的主要发病机制^[17]。目前对于 CRPC 的辨证分型尚无统一论, 医家大体是通过总结自己临证经验, 辨证分型。大多分为虚实两端, 而以虚为主, 有气血阴阳之别, 而又以脾肾两虚为主。

2 中医药治疗 CRPC 的临床研究

2.1 中药复方

张扬等^[18]为了探讨中西医结合治疗 CRPC 的疗

效, 将 54 例 CRPC 患者随机分为对照组和治疗组, 对照组应用内分泌治疗 (口服比卡鲁胺 50 mg/d, 每 4 周 sc 戈舍瑞林 3.6 mg) 结合化疗 (每 3 周静脉滴注多西他赛 75 mg/m²+口服泼尼松 5 mg, 早晚各 1 次), 治疗组在其基础上加用扶阳化瘀方每日 1 剂, 分早晚服, 疗程均为 24 周。结果显示, 治疗 12 周后, 对照组与治疗组的血清前列腺特异抗原 (prostate specific antigen, PSA) 值分别由治疗前的 (25.9±39.3)、(22.1±33.9) μg/L 下降至 (20.0±21.1)、(17.9±19.1) μg/L, 两组较治疗前均有统计学差异 ($P<0.05$), 两组间相比无统计学差异 ($P>0.05$)。治疗 24 周后, 对照组与治疗组血清 PSA 较治疗 3 个月后分别小幅上升至 (23.1±28.4)、(19.6±23.5) μg/L, 但均无统计学差异 ($P>0.05$)。治疗组在治疗 12 周后体力状况、生活质量、中医症状评分均得到改善, 较治疗前均有统计学差异 ($P<0.05$), 治疗 24 周时较治疗 12 周时保持稳定; 但对照组治疗 12、24 周后体力状况、生活质量、中医症状评分均无明显改善 ($P>0.05$)。

卢子杰等^[19]将 72 例 CRPC 患者随机分为 2 组, 对照组单纯西医治疗, 最大限度雄激素阻断疗法, 治疗组在对照组治疗方案的基础上加用补益肺肾方、化瘀解毒方治疗, 观察其临床疗效。结果显示, 治疗后对照组患者血清 PSA 有明显上升, 卡氏 (Karnofsky, KPS) 评分降低, 各方面生活质量评分均有所下降, 中医症状评分升高, 治疗前后比较, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 而治疗组患者 PSA 与治疗前比较, 上升不明显, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 且与对照组比较, 低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), KPS 评分明显升高, 各方面生活质量评分均有所改善, 中医症状评分降低, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 以上各项指标包括 KPS 评分、生活质量评分、中医症状评分等与对照组比较, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。提示中药补益肺肾方、化瘀解毒方治疗 CRPC 可减少化学药物的副作用, 稳定 PSA 水平, 改善患者生活质量, 进而延长患者总生存期。

庞然等^[20]通过前列消癥汤配合戈舍瑞林和双磷酸盐治疗 CRPC 患者的研究, 将确诊为激素难治性前列腺癌患者 63 例, 随机分为 2 组, 对照组采用单纯西医治疗, 治疗组在西医治疗基础上联合应用前列消癥汤治疗, 治疗后, 治疗组 PSA 基本保持稳定, 并显著低于对照组 ($P<0.05$); 各项生活

质量指标均得到显著改善, 优于对照组 ($P < 0.05$); 疾病相关焦虑状态得到明显改善, 并显著低于对照组 ($P < 0.05$)。在 3 个月的治疗期间, 中药联合治疗减小了 PSA 水平的上升幅度, 同时提高了患者的生活质量。

陈永良等^[21]为了探析应用补肾益气汤联合化疗方法治疗激素抵抗性前列腺癌的临床效果, 将 78 例激素抵抗性前列腺癌患者按治疗方式的不同分为观察组和对照组, 每组 39 例, 观察组应用补肾益气汤联合化疗法, 对照组仅采用化疗法, 两组均治疗 2 个月, 治疗后比较两组的临床效果及不良反应情况。结果表明, 观察组和对照组的总有效率分别为 94.9%、66.7%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组和对照组患者的不良反应的发生率分别为 10.3%、28.2%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患者治疗后的功能状态评分显著优于对照组 ($P < 0.05$)。提示补肾益气汤联合化疗在治疗 CRPC 患者的研究中, 不仅可以降低患者 PSA 水平, 减轻治疗产生的副作用, 同时还能提高 CRPC 患者 KPS 评分。

舒楠等^[22]通过分析文献发现, 中医药在 CRPC 的临床治疗中疗效显著, 不但可以降低患者的 PSA 水平, 还能减轻骨转移病灶相关症状, 缩小前列腺体积, 最终改善患者的生活质量。

2.2 中药制剂

陈晓农等^[23]将 60 例前列腺癌患者分成观察组和对照组, 对照组给予常规治疗, 观察组在常规治疗的基础上加用参附注射液治疗, 以此评价参附注射液对晚期前列腺癌患者 PSA 水平及生存质量的影响。结果显示, 治疗后两组前列腺癌患者的身体状况、功能状况等评分均有显著改善 ($P < 0.05$); 治疗后观察组前列腺癌患者的身体状况、功能状况等评分均优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后两组前列腺癌患者血清 PSA 水平均有显著改善 ($P < 0.01$); 治疗后观察组前列腺癌患者血清 PSA 水平明显低于对照组 ($P < 0.01$)。提示参附注射液治疗晚期前列腺癌患者具有较佳疗效, 能有效改善患者的血清 PSA 水平及生存质量。

张晓伟^[24]将 40 例激素难治性前列腺癌患者随机分为对照组及治疗组, 各 20 例, 2 组均采用多西他赛化疗, 治疗组在上述给药基础上再 iv 复方苦参注射液 20 mL, 观察复方苦参注射液联合多西他赛治疗激素难治性前列腺癌的近期疗效、不良反应、

生活质量。结果显示, 两组患者中, 治疗组在疗效、生活质量及不良反应等方面均优于对照组 ($P < 0.05$)。提示复方苦参注射液联合多西他赛治疗激素难治性前列腺癌具有较好的耐受性和安全性, 中药联合治疗, 可以明显提高患者的生活质量, 并改善治疗相关的副作用。

3 中医药治疗 CRPC 的作用机制研究

3.1 对细胞增殖、凋亡的影响

吴炎卿等^[25]通过体外培养前列腺癌 PC-3 细胞, 检测细胞增殖抑制率、细胞凋亡率及 Caspase-3、Caspase-9、脂肪酸合成酶、超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA) 含量。结果显示, 参芪扶正注射液对 PC-3 细胞的体外增殖具有抑制作用, 并具有浓度依赖性; 参芪扶正注射液能诱导 PC-3 细胞凋亡, 促进 Caspase-3、Caspase-9、脂肪酸合成酶蛋白表达, 增加细胞内 SOD 的活性, 降低 MDA 的含量。

吕立国等^[26]通过设立对照组和参附注射液不同剂量 (50、100、200 $\mu\text{L/mL}$) 组, Annexin V/PI 染色流式细胞术检测细胞凋亡, RT-PCR 检测 p53 mRNA 表达, 研究参附注射液对 PC-3 细胞凋亡的影响及可能机制。结果显示, 与对照组比较, 作用 24、48、72 h 后, 参附注射液不同剂量组 PC-3 细胞存活率显著减少 ($P < 0.05$)。作用 48 h 后, p53 mRNA 表达明显升高 ($P < 0.05$)。提示参附注射液可以诱导 PC-3 细胞凋亡, 可能通过降低细胞周期素 D (Cyclin D) 以及 Cyclin E 蛋白的表达, 同时使 p53 的表达升高来发挥调控细胞增殖, 诱导细胞凋亡, 从而发挥参附注射液抗肿瘤的作用。

郭明伟等^[27]通过体外培养 PC-3 细胞, 测定穿心莲内酯对 PC-3 细胞的生长抑制率、细胞凋亡率及 Bcl-2、Bax 的 mRNA 和蛋白表达水平, 研究穿心莲内酯对 PC-3 细胞增殖、凋亡的影响及其作用机制。结果显示, 穿心莲内酯能够显著抑制 PC-3 细胞的增殖、促进细胞凋亡, 并明显下调 Bcl-2 的 mRNA 和蛋白的表达, 上调 Bax 的 mRNA 和蛋白的表达, 且呈明显量效关系。提示穿心莲内酯能够抑制 PC-3 细胞的增殖, 促进癌细胞早期凋亡, 其机制可能是通过下调 Bcl-2 和上调 Bax 的基因和蛋白表达而实现的。

周仕轶等^[28]通过采用 PC-3 细胞体外培养的方法, 观察扶正抑瘤中药复方对 PC-3 细胞失巢条件下增殖的影响、失巢凋亡的诱导作用、各组细胞凋亡率。结果显示扶正抑瘤中药复方可抑制 PC-3 细

胞在失巢条件下增殖,对 PC-3 细胞失巢凋亡具有相似诱导作用。

唐冬等^[29]采用不同浓度的藤黄酸作用 PC-3 细胞,分析细胞增殖、细胞凋亡及凋亡相关蛋白 P53、Bax 和 Bcl-2 的表达变化,研究藤黄酸抑制 PC-3 细胞增殖并诱导细胞凋亡作用。结果显示,藤黄酸不仅能抑制 PC-3 细胞的增殖,而且能有效诱导其细胞凋亡,与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),并且其抑制细胞增殖和促细胞凋亡作用呈浓度依赖性;藤黄酸浓度为 $1 \mu\text{mol/L}$ 时,细胞增殖能力受到明显抑制;藤黄酸处理后的 PC-3 细胞凋亡峰明显;藤黄酸能够上调 PC-3 细胞中 Bax 和 P53 的表达水平,下调 Bcl-2 表达水平。提示藤黄酸对 PC-3 细胞具有明显的抑制增殖和诱导凋亡作用。

蔡剑等^[30]用广藿香醇处理前列腺癌 DU145 细胞,观察细胞凋亡形态,检测细胞凋亡率,测试 Caspase-3、Bcl-2、Bax 和 Livin 蛋白的表达,观察广藿香醇对人雄激素非依赖性前列腺癌 DU145 细胞的诱导凋亡作用及其机制。结果显示,广藿香醇以剂量和时间依赖性方式显著抑制 DU145 细胞的增殖,与对照组相比,凋亡率显著增加;可以增强 DU145 细胞中 Caspase-3、Bax 蛋白的表达,并降低 Livin、Bcl-2 蛋白的表达,以此发挥广藿香醇对 DU145 细胞诱导凋亡和增殖抑制作用。

邵继春等^[31]采用细胞培养技术,用具有扶正抑瘤功效的得力生注射液处理 DU145 细胞,观察 DU145 细胞形态变化,检测 DU145 细胞生长情况、细胞周期及凋亡率的变化及凋亡相关蛋白 Bax、Caspase-3 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的表达情况。结果显示,得力生注射液可以使 DU145 细胞增殖受到抑制,细胞凋亡百分率升高;细胞周期阻滞于 G₂/M 期;使 DU145 细胞 Bax 蛋白表达升高, Bax/Bcl-2 值上升, Caspase-3 蛋白表达升高和 TNF- α 蛋白表达升高。提示得力生注射液作用机制与线粒体通路中 Bax、Bax/Bcl-2 值和 Caspase-3 表达升高以及死亡受体通路中 TNF- α 表达升高有关。

邹佩良等^[32]通过对重楼皂苷 I 对 PC3 细胞生长的抑制作用及其分子机制研究,发现重楼皂苷 I 可能通过介导细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2) 通路抑制 NF- κ B/p65 和 DNA 甲基转移酶 1 (DNMT1) 蛋白表达,诱导 PC3 细胞早期凋亡,进而抑制细胞增殖。

3.2 对细胞周期的影响

Liu 等^[33]进一步研究发现,槲皮素的抗肿瘤作

用机制可能是通过减少 Cyclin E/D、细胞周期蛋白依赖激酶 2 (CDK2)、细胞分裂周期蛋白 25 同源蛋白 C (CDC25C) 的表达,阻断细胞于 G₀/G₁ 期,增加凋亡蛋白 Bax 表达而发挥作用。Li 等^[34]通过对冬凌草素的研究发现,冬凌草素能够使 PC-3 细胞周期停滞于 G₂/M 期,抑制细胞的增殖而发挥抗肿瘤作用。

3.3 对移植瘤的影响

崔涛等^[35]通过建立 PC-3 细胞裸鼠移植瘤模型,用薏苡仁油连续给药 26 d 绘制肿瘤生长曲线,实验结束后摘除肿瘤组织,称质量,计算抑瘤率,测定肿瘤组织中脂肪酸合成酶活性;并用体外培养 PC-3 细胞测定各组脂肪酸合成酶 mRNA 的相对表达量,探讨薏苡仁油对 PC-3 细胞的抑制作用。结果显示,6 mL/kg 薏苡仁油抑瘤率为 43.9%,肿瘤组织中脂肪酸合成酶活性与模型组比较下降 44.7% ($P < 0.05$);20 $\mu\text{L/mL}$ 薏苡仁可使脂肪酸合成酶 mRNA 表达明显下降 ($P < 0.05$)。提示薏苡仁油对 PC-3 细胞的荷瘤裸鼠模型有明显的抑瘤作用,该作用可能与下调脂肪酸合成酶 mRNA 的表达和降低脂肪酸合成酶的活性有关。

4 结语

在老年男性恶性肿瘤中,前列腺癌发病率已经居高不下。虽然 CRPC 发病机制尚未明确,但随着研究的深入,越来越多的中药复方、制剂、单体已被证实在临床中治疗 CRPC 效果显著。基础研究多以 PC3 细胞和 DU145 细胞为研究对象,其抗肿瘤作用更多的表现在促细胞凋亡和抑制细胞增殖 2 个方面,但是其具体的作用机制还不明了,还需要进一步的深入研究。更加高效紧密地利用中西医结合治疗 CRPC,从而延长患者的生存时间、提高患者的生活质量是当前主要的研究方向。

参考文献

- [1] Torre L A, Bray F, Siegel R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2018 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7-30.
- [3] 韩苏军,张思维,陈万青,等.中国前列腺肿瘤发病现状和流行趋势分析 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2013, 18(4): 330-334.
- [4] 汪康宁,廖秋玲,陈烈钳,等.前列腺癌患者生存质量及影响因素分析 [J]. *中国男科学杂志*, 2015, 29(6): 15-20.

- [5] Chen W, Zheng R, Baade P D. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [6] Chen W, Sun K, Zheng R, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2014 [J]. *Chin J Cancer Res*, 2018, 30(1): 1-12.
- [7] 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [8] 那彦群, 叶章群, 孙颖浩, 等. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南 (2014 版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [9] 中国抗癌协会泌尿肿瘤专业委员会. 中国去势抵抗性前列腺癌诊治专家共识 [J]. 中华外科杂志, 2016, 54(7): 481-484.
- [10] Courtney K D, Taplin M E. The evolving paradigm of second-line hormonal therapy options for castration-resistant prostate cancer [J]. *Curr Opin Oncol*, 2012, 24(3): 272-277.
- [11] Kao S C, Hovey E, Marx G. Second-line therapy for castrate-resistant prostate cancer: A literature review [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2011, 7(3): 212-223.
- [12] Heidenreich A, Bastian P J, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer [J]. *Eur Urol*, 2014, 65(2): 467-479.
- [13] 贾玉森, 陈小均, 张志杰. 中医药治疗前列腺癌的临床研究概况 [J]. 中医杂志, 2012, 53(24): 2142-2146.
- [14] 余灵, 唐晓玲, 熊林楷, 等. 熊墨年论肿瘤的中医辨证与治疗 [J]. 中医杂志, 2012, 53(8): 642-644.
- [15] 王金秀, 李小江, 陈军, 等. 贾英杰论前列腺癌的中医病机与治疗 [J]. 新中医, 2014, 46(4): 20-23.
- [16] 牟睿宇, 李小江. 贾英杰运用“截断疗法”治疗前列腺癌 [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(11): 2296-2298.
- [17] 李想. 贾英杰教授使用中药联合内分泌治疗前列腺癌报道 1 例 [J]. 光明中医, 2014, 29(5): 1062-1063.
- [18] 张扬, 雷博涵, 邹青, 等. 中西医结合治疗去势抵抗性前列腺癌的疗效观察 [J]. 中华男科学, 2017, 23(10): 922-927.
- [19] 卢子杰, 雷博涵, 张扬, 等. 补益肺肾、化瘀解毒法治疗去势抵抗性前列腺癌临床研究 [J]. 新中医, 2018, 50(1): 91-94.
- [20] 庞然, 卢建新, 高筱松, 等. 前列消癥汤治疗激素难治性前列腺癌的临床研究 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2013, 19(4): 374-377.
- [21] 陈永良, 叶利洪, 徐建兴, 等. 补肾益气汤联合化疗在激素抵抗性前列腺癌治疗中的应用研究 [J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(9): 2276-2278.
- [22] 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): 804-407.
- [23] 陈晓农, 王荣江. 参附注射液对晚期前列腺癌患者的 PSA 水平及生存质量的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(6): 1459-1461.
- [24] 张晓伟. 复方苦参注射液联合多西他赛治疗激素难治性前列腺癌的临床观察 [J]. 中国医药导刊, 2013, 15(3): 501-504.
- [25] 吴炎卿, 李旻霞. 参芪扶正注射液对人前列腺癌 PC-3 细胞增殖的影响及机制研究 [J]. 中医药导报, 2017, 23(6): 51-56.
- [26] 吕立国, 张娴, 陈志强, 等. 参附注射液对前列腺癌 PC-3 细胞凋亡诱导的影响 [J]. 中华男科学杂志, 2014, 20(6): 539-543.
- [27] 郭明伟, 侯凌波, 谢建兴. 穿心莲内酯对前列腺癌 PC-3 细胞的凋亡作用及机制研究 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(6): 18-20.
- [28] 周仕轶, 王林, 邵继春, 等. 度他雄胺和“扶正抑瘤”中药复方对人前列腺癌 PC-3 细胞转移抑制效应的对照研究 [J]. 成都中医药大学学报, 2015, 38(2): 10-15.
- [29] 唐冬, 吕磊, 曾甫清, 等. 藤黄酸抑制前列腺癌 PC-3 细胞增殖并诱导其细胞凋亡 [J]. 肿瘤, 2011, 33(8): 688-692.
- [30] 蔡剑, 彭成, 朱晓燕, 等. 广藿香醇对人雄激素非依赖性前列腺癌细胞 DU145 生长的抑制作用及机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014(10): 165-169.
- [31] 邵继春, 周仕轶, 张蜀武. 扶正抑瘤中药复方对人前列腺癌 DU-145 细胞凋亡影响及机制研究 [J]. 中国男科学杂志, 2016, 30(4): 13-18.
- [32] 邹佩良, 张秋红, 周建甫, 等. 重楼皂苷 I 通过 ERK/P65/DNMT1 通路抑制前列腺癌 PC3 细胞生长的分子机制 [J]. 中华男科, 2018, 24(3): 199-205.
- [33] Liu K C, Yen C Y, Wu R, et al. The roles of endoplasmic reticulum stress and mitochondrial apoptotic signaling pathway in quercetin-mediated cell death of human prostate cancer PC-3 cells [J]. *Environ Toxicol*, 2014, 29(4): 428-439.
- [34] Li X, Li X, Wang J, et al. Oridonin up-regulates expression of P21 and induces autophagy and apoptosis in human prostate cancer cells [J]. *Int J Biol Sci*, 2012, 8(6): 901-912.
- [35] 崔涛, 高晶, 曾勇, 等. 薏苡仁油对人前列腺癌 PC-3 细胞的抑制作用 [J]. 中草药, 2018, 49(21): 4460-4464.