

基于网络药理学的肿节风治疗前列腺癌的作用机制探讨

李 晓, 李灿榘, 林晏廷, 徐争光, 陈 洁*

暨南大学附属第一医院 泌尿外科, 广东 广州 510632

摘 要: 目的 利用网络药理学方法探讨肿节风治疗前列腺癌的可能作用机制。方法 通过 TCMSP、Uniprot、GeneCards 在线数据库筛选肿节风活性化合物治疗前列腺癌的潜在靶点, 利用 Cytoscape 软件构建前列腺癌-肿节风-靶点网络图, 然后结合 STRING 数据库和 Cytoscape 软件构建蛋白质相互作用网络; 最后利用 R 软件对靶点进行 GO 分类富集分析和 KEGG 通路富集分析, 预测其作用机制, 并构建靶点通路网络。结果 从肿节风中筛选出活性成分 10 个, 其与前列腺癌共同作用靶点 170 个, GO 功能分析发现靶点主要与膜筏、对氧水平、泛素样蛋白连接酶结合等有关。KEGG 通路分析发现肿节风治疗前列腺癌主要与糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、前列腺癌 (PCa)、流体剪切应力 (FSS) 与动脉粥样硬化 (AS) 等通路密切相关。结论 肿节风活性成分可能通过多靶点、多通路达到治疗及辅助治疗前列腺癌的目的。

关键词: 肿节风; 前列腺癌; 网络药理学; 信号通路; AGE-RAGE 信号通路

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)07-1354-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.07.003

Discussion on the mechanism of *Glabrous Sarcandra Herb* in treating prostate cancer based on network pharmacology

LI Xiao, LI Can-xuan, LIN Yan-ting, Xu Zheng-guang, CHEN Jie

Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510632, China

Abstract: Objective To explore the possible mechanism of *Glabrous Sarcandra Herb* in treatment of prostate cancer by network pharmacology. **Methods** The potential targets of active compounds of *Glabrous Sarcandra Herb* in treatment of prostate cancer were screened by TCMSP, Uniprot and GeneCards online databases. Cytoscape software was used to construct a network map of prostate cancer tumor targets, and then STRING database and Cytoscape software were combined to construct a protein interaction network. R software was used to perform GO classification enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis on the targets. mechanism of *Glabrous Sarcandra Herb* in treatment of prostate cancer were predicted and a target pathway network was constructed. **Results** Ten active ingredients were screened out from *Glabrous Sarcandra Herb*, 170 targets that interacted with prostate cancer. GO function analysis revealed that the targets were mainly related to membrane cutting, para-oxygen level, and ubiquitin-like protein ligase binding. KEGG pathway analysis found that the AGE-RAGE signaling pathway, prostate cancer (PCa), fluid shear stress (FSS) and atherosclerosis (AS) pathways in the complications of diabetes were mainly related to *Glabrous Sarcandra Herb* in treatment of prostate cancer. **Conclusion** The active ingredients of *Glabrous Sarcandra Herb* may achieve the purpose of treatment and adjuvant treatment of prostate cancer through multiple targets and multiple pathways.

Key words: *Glabrous Sarcandra Herb*; prostate cancer; network pharmacology; signaling pathway; AGE-RAGE signaling pathway

前列腺癌是男性泌尿生殖系统中最常见的恶性肿瘤。据 2019 年统计, 前列腺癌、肺癌和结直肠癌占男性肿瘤的 42%, 其中前列腺癌患者占新诊断男性肿瘤的五分之一^[1]。在中晚期前列腺癌的治疗手段

中, 雄激素剥夺是一种有效的治疗策略, 去势治疗可控制疾病进展, 但当信号转变为去势抵抗状态时, 与其他原因相比, 死于前列腺癌的可能性更高^[2]。所以在过去 10 年, 用于治疗转移性去势抵抗性前列腺

收稿日期: 2020-10-28

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81871155)

作者简介: 李 晓, 住院医师, 在读硕士, 主要从事泌尿系结石及肿瘤研究。Tel: (020)38688303 E-mail: 935225992@qq.com

*通信作者: 陈 洁, 主任医师, 博士, 主要从事泌尿系结石及肿瘤研究。Tel: (020)38688303 E-mail: 568161322@qq.com

癌 (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) 的 6 种新药已在美国获得批准^[3]。

肿节风, 别名九节茶、九节风、接骨莲、九爪龙等, 为金粟兰科草珊瑚属植物。性平, 味苦、辛, 归心、肝经。辛能行散, 苦凉泄热, 既除外侵之风湿, 又解内蕴之热毒, 具有清热凉血、活血消斑、祛风通络等功效, 临床上用于治疗肺炎、蜂窝组织炎、风湿痹痛、肿瘤等^[4]。网络药理学系统分析中药活性成分及特定信息靶点, 预测或筛选药物的活性成分, 进一步预测作用机制。本研究基于网络药理学探索肿节风与前列腺癌的相关性, 解释药物在癌症中的作用靶点, 对新药研发提供参考。

1 材料与方法

1.1 肿节风活性成分及对应靶蛋白的获取

通过中药系统药理学数据库与分析平台 (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/>, Version2.3) ^[5], 以“肿节风”或“zhongjiefeng”作为关键词进行检索, 设置限定条件为口服利用度 (OB) > 30%, 类药性 (DL) > 0.18, 获取同时符合上述 2 个条件易被人体吸收的所有化学成分信息。然后在 TCMSP 数据库获取化合物对应的靶蛋白。

1.2 肿节风活性成分与前列腺癌相关的共同基因靶点的获取

基于 UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 中检索“肿节风”蛋白靶点, 限定物种为“Human”, 从而得到相应的基因靶点。然后以“prostate cancer”作为关键词在 GeneCards 数据库 (<http://www.genecards.org>) 中进行检索, 收集与前列腺癌相关的靶点基因, 并与上述检索所得的肿节风的活性成分作用的靶点基因进行比对, 以筛选出共同靶点, 以 venn 图表示。

1.3 疾病-成分-靶点作用网络构建与分析

将肿节风的活性成分与前列腺癌相关的共同基因靶点导入 Cytoscape3.7.1 软件, 构建其疾病-成分-靶点网络图。

1.4 靶点相互作用网络构建与分析

在 String 数据库中检索肿节风治疗前列腺癌的共同潜在基因靶点, 获取相互作用关系, 运用置信度分数对蛋白互作关系进行筛选, 最低互作分数选择“high confidence(0.700)”并隐藏没有相互作用的节点^[6]。然后绘制蛋白相互作用的关系网络, 使用

Cytoscape3.7.1 的“Network Analyzer”插件功能对其进行网络拓扑分析, 节点的度值 (Degree) 为描述网络节点的重要性指标。以度值的大小调节每个节点的颜色深浅, 最终获得蛋白相互作用网络图, 并根据节点找出度值前 30 的核心靶点。

1.5 GO 功能富集分析

将 R4.0.0 安装“org.Hs.eg.db”“enrichplot”“ggplot2”“clusterProfiler”^[7]等数据包, 用 R 软件对肿节风的作用靶点进行基因 GO 功能分析, 选取排名前 20 的分析结果。

1.6 KEGG 通路富集及靶点-通路网络构建与分析

通过校正后的 P 值进行 KEGG 通路排名, 筛选其中可能与治疗前列腺癌最相关的通路, 找出富集在上述通路上的潜在靶点, 选取排名前 20 的分析结果绘制通路图, 并通过 Cytoscape3.7.1 构建“靶点-通路”网络关系图。

2 结果

2.1 肿节风活性成分及对应的靶蛋白的获取

在 TCMSP 数据库中收集肿节风的化学成分, 以 OB > 30%, DL > 0.18 为筛选标准, 得到活性成分 10 个, 具体见表 1。

2.2 靶点预测

在 Uniprot 数据库中输入肿节风 10 个活性成分对应蛋白后, 共获得 266 个靶点, 剔除重复靶点后获得 189 个潜在靶点。又通过 GeneCards 数据库得到前列腺癌相关基因共有 11 136 个, 通过韦恩图得到肿节风与前列腺癌的共同基因 170 个, 如图 1。

表 1 肿节风活性成分

Table 1 Active ingredients of *Glabrous Sarcandra Herb*

序号	MOLID	药物成分	OB/%	DL
1	MOL004568	engelitin	36.27	0.70
2	MOL000359	sitosterol	36.91	0.75
3	MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
4	MOL007744	chloranthalactone A	41.72	0.18
5	MOL007743	ZINC00391893	41.92	0.20
6	MOL004373	anhydroicaritin	45.41	0.44
7	MOL000098	quercetin	46.43	0.28
8	MOL007742	istanbulin-A	80.10	0.20
9	MOL007747	chloranoside a _{qt}	84.11	0.23
10	MOL007132	(2R)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2- [(Z)-3-(3,4-dihydroxyphenyl) acryloyl]oxy-propionic acid	109.38	0.35

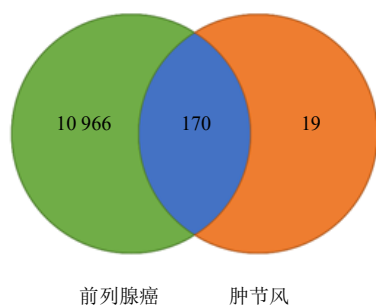


图1 肿节风与前列腺癌靶点的韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of *Glabrous Sarcandra Herb* and prostate cancer targets

2.3 疾病-成分-靶点作用网络构建与分析结果

在 Cytoscape 软件中输入活性成分与潜在靶点的相关数据, 构建肿节风的疾病-成分-靶点网络, 见图 2。图中涉及节点 182 个, 边 442 条。边表示活性成分与潜在靶点之间互相关联。由疾病-成分-靶点网络可知, 肿节风治疗前列腺癌具有多成分、多靶点的特点, 非单一成分、单一靶点作用。

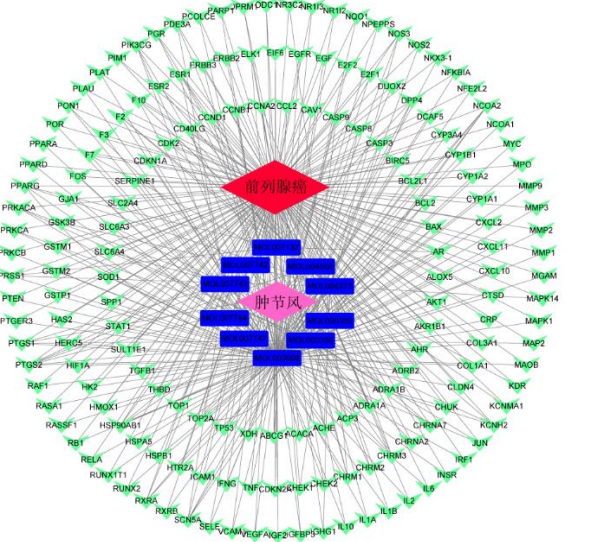


图2 前列腺癌-肿节风成分-靶点网络

Fig. 2 Network of prostate cancer-component of *Glabrous Sarcandra Herb* -targets

2.4 靶点相互作用网络与拓扑分析

使用 String 数据库获取肿节风与前列腺癌相关靶点的相互作用关系, 导入 Cytoscape 软件, 构建靶点相互作用网络, 见图 3。网络中的节点代表蛋白靶点, 边代表蛋白靶点之间的相关性。蛋白靶点的度值大小通过节点颜色和大小来体现, 节点越大、颜色越深说明度值越大。由图 3 可知靶点相互作用网络共涉及节点 169 个, 边 1 202 条。根据度

值排名可找出前 30 的核心靶点, 结果见图 4。可推测肿节风抗前列腺癌作用主要与 AKT1 (threonine-protein kinase 1, 蛋白激酶 1)、TP53 (cellular tumor antigen p53, 细胞肿瘤抗原 p53)、MAPK1 (mitogen-activated protein kinase 1, 丝裂原活化蛋白激酶 1)、IL6 (Interleukin-6, 白细胞介素 6)、JUN (transcription factor AP-1, 转录因子 AP-1)、TNF (Tumor necrosis factor, 肿瘤坏死因子)、VEGFA (vascular endothelial growth factor A, 血管内皮生长因子 A)、EGF (epidermal growth factor, 表皮细胞生长因子)、EGFR (epidermal growth factor receptor, 表皮生长因子受体)、MYC (myc proto-oncogene protein, 原癌基因 myc) 等 30 个靶点有关。

2.5 GO 富集分析

对肿节风活性成分的相应靶点进行 GO 功能富集分析, 以 $P < 0.05$ 为阈值, 筛选出靠前的 GO 富

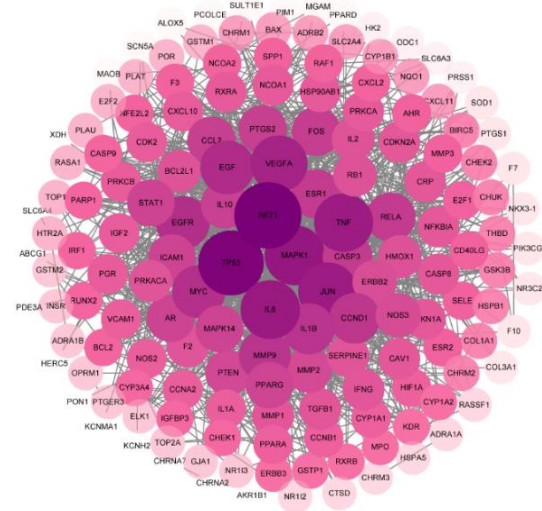


图3 共同蛋白靶点相互作用网络

Fig. 3 Interaction network of common protein targets

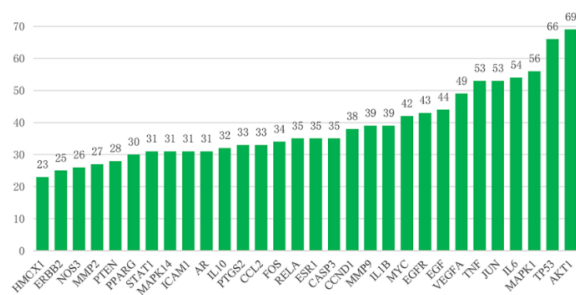


图4 肿节风活性成分核心靶点

Fig. 4 Core targets of active ingredients of *Glabrous Sarcandra Herb*

集分析包括细胞组分 (cellular component, CC)、生物过程 (biological process, BP)、分子功能 (molecular function, MF) 3 部分。结果 CC 分析中排名较前的为膜筏 (membrane raft)、膜微结构域 (membrane microdomain)、膜区 (membrane region)、转录因子复合体 (transcription factor complex)、质膜筏 (plasma membrane raft), 见图 5。BP 分析中排名较前的为对氧水平的反应 (response to oxygen levels)、对营养水平的反应 (response to nutrient levels)、对脂多糖的反应 (response to lipopolysaccharide)、对细菌来源分子的反应 (response to molecule of bacterial origin)、细胞对药物的反应 (cellular response to drug), 见图 6。MF 分析中排名较前的为泛素样蛋白连接酶结合 (ubiquitin-like protein ligase binding)、DNA 结合转录激活活性, RNA 聚合酶 II 特异性 (DNA-binding transcription activator activity, RNA-polymerase II-specific)、泛素蛋白连接酶结合 (ubiquitin protein ligase binding)、细胞因子受体结合 (cytokine receptor binding)、激酶调节活性 (kinase regulator activity), 见图 7。

2.6 KEGG 通路富集分析及靶点-通路网络分析

根据校正后 P 值 ($P < 0.05$ 为阈值) 进行排序, 选择前 20 个进行展示, 结果见图 8。KEGG 通路富集分析结果显示肿节风治疗前列腺癌的靶点可能主要与糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路 (AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications)、前列腺癌 (prostate cancer)、流体剪切应力与动脉粥样硬化 (fluid shear stress and atherosclerosis)、乙型肝炎 (hepatitis B) 等 20 个通

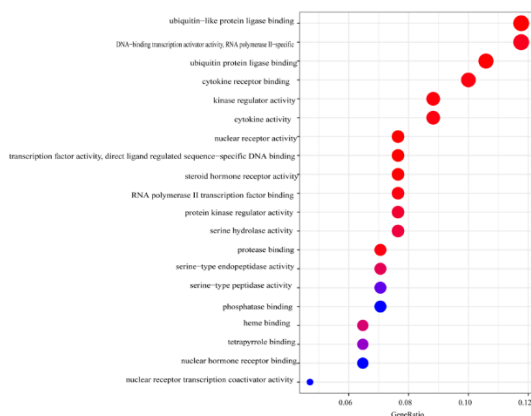


图 5 肿节风活性成分靶点的 BP 分析

Fig. 5 BP analysis of active ingredient targets of Glabrous Sarcandra Herb

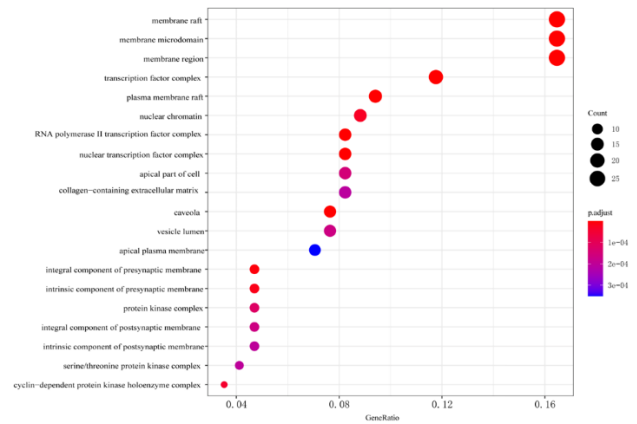


图 6 肿节风活性成分靶点的 CC 分析

Fig. 6 CC analysis of active ingredient targets of Glabrous Sarcandra Herb

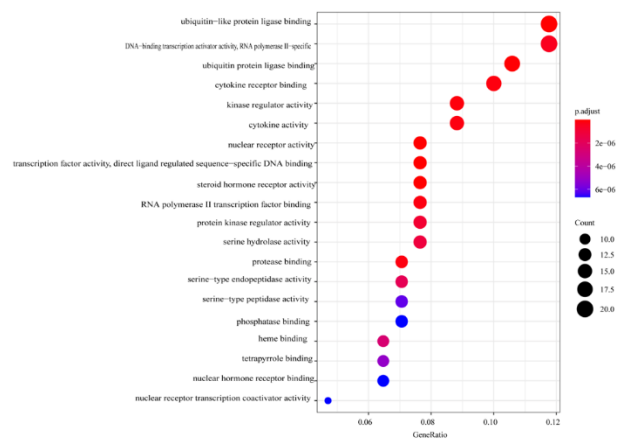


图 7 肿节风活性成分靶点的 MF 分析

Fig. 7 MF analysis of active ingredient targets of Glabrous Sarcandra Herb

路密切相关, 其中前列腺癌的信号通路机制如图 9。通过 Cytoscape3.7.1 将其与肿节风的活性成分潜在靶点一一对应, 构建靶点-通路网络。矩形为靶点, 椭圆形为通路, 并通过节点颜色和大小来表示靶点的度值大小, 节点越大、颜色越深说明度值越大, 与治疗前列腺癌的相关性越高。见图 10。由图 10 分析可得, 肿节风治疗前列腺癌涉及的靶点包括 98 个, 靶点度值 ≤ 5 有 63 个, 位于右边矩阵, 左边被通路包绕的 35 个靶点度值 > 5 。经通路对前列腺癌的治疗的主要靶点有 AKT1、TP53、MAPK1、IL6、JUN、TNF、VEGFA、EGF、EGFR、MYC 等 35 个。

3 讨论

前列腺癌是现代医学病名, 中医根据本病的主要临床表现, 认为前列腺癌多属“淋证”“癃闭”“尿血”“积聚”“癥瘕”“腰痛”等病的范畴。遂早在用

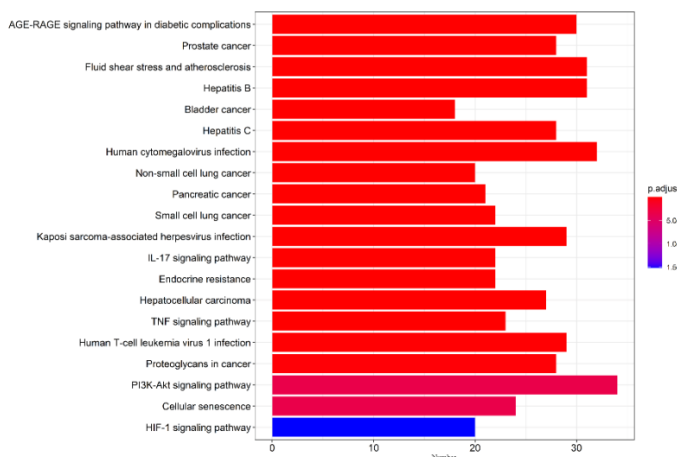
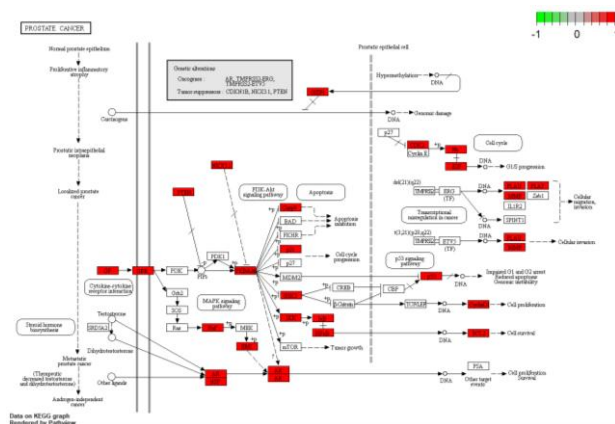


图 8 肿节风活性成分靶点的 KEGG 通路富集分析

Fig. 8 KEGG pathway enrichment analysis of targets of active ingredient of *Glabrous Sarcandra Herb*

红色节点代表肿节风作用的潜在靶点及与潜在靶点相关的酶和化合物
The red nodes represent the potential targets of *Glabrous Sarcandra Herb* and the related enzymes and compounds

图 9 肿节风作用于前列腺癌信号通路的潜在靶点和作用机制
Fig. 9 Potential targets and mechanism of the effect of *Glabrous Sarcandra Herb* and prostate cancer signaling pathway

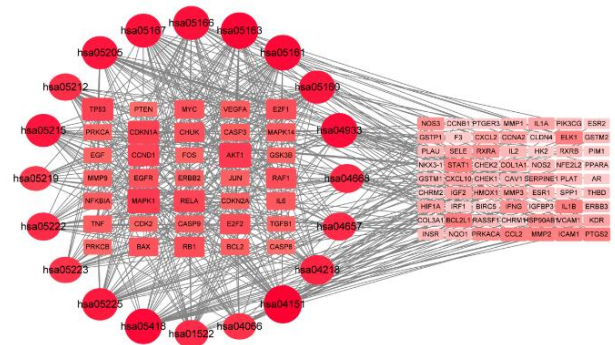


图 10 肿节风治疗前列腺癌的靶点-通路网络

Fig. 10 Target-pathway network diagram of *Glabrous Sarcandra Herb* in treatment of prostate cancer

于治疗前列腺癌的各种药方中, 肿节风就是其中一种药。肿节风化学成分主要有挥发油、黄酮、香豆素、酚酸等^[8-9], 其肿节风成分中总黄酮、富马酸、琥珀酸、新型倍半萜类化合物等被提取并制成肿节风注射液、肿节风片、血康口服液、草珊瑚含片等具有抗肿瘤活性的药物。苏敏等^[10]观察到肿节风总黄酮对小鼠肉瘤有抑制作用。赵益等^[11]研究发现肿节风注射液能够诱导人胃癌细胞将细胞周期阻滞在 S 期, 并使细胞凋亡等。

本研究中通过网络药理学收集到肿节风中具有抗前列腺癌作用的化学成分主要是槲皮素 (quercetin)、engletin 等。其中槲皮素是一种具有潜在化学预防活性的多酚类黄酮。槲皮素在植物性食物中无处不在, 在人类饮食中是主要的生物类黄酮, 体外研究表明, 槲皮素抑制巨噬细胞中脂多糖 (LPS) 诱导的肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的产生^[12], 槲皮素也可通过调节 ROS、Akt 和 NF- κ B 途径发挥其抗癌作用^[13]。即槲皮素可以用作化学预防方法, 也可以与化学治疗药物联合使用以改善前列腺癌患者的临床结局。Engletin (dihydrokaempferol 3-rhamnoside) 是一种黄烷醇糖苷, 在某些肿瘤中显示出抗癌活性。有研究发现 Engletin 通过降低翻译后水平的 X 连锁抑制剂凋亡表达来诱导肺癌细胞凋亡^[14]。但 Engletin 和其他活性成分与前列腺癌有关的报道甚少, 有待进一步研究。

本研究也发现, 肿节风可能通过调节 AKT1、TP53、MAPK1、IL6、JUN、TNF、VEGFA、EGF、EGFR、MYC 等靶点达到治疗前列腺癌的目的。前列腺癌细胞中的 AKT1 敲低可引起 β -catenin 的表达

减少,可促进上皮到间质转化和转移^[15]。肿瘤蛋白53 (TP53)是一种肿瘤抑制基因,其突变可以使细胞可塑性增强,当受到抗雄激素疗法的挑战时,这种状态可通过谱系转换促进耐药性^[16]。Zhang等^[17]证明 MAPK1 的抑制可抑制前列腺癌的致瘤性和转移。而小鼠中的 IL6/pSTAT3 信号传导加速前列腺癌肿瘤的生长,所以 IL6 介导的炎症可能是前列腺癌的治疗靶标^[18]。沉默 c-Jun 表达可降低前列腺癌细胞中 GNA12 的 mRNA 和蛋白水平,抑制前列腺和乳腺癌细胞的侵袭和转移^[19]。高水平的 TNF- α 会导致肿瘤细胞坏死和凋亡,抑制前列腺癌细胞系的肿瘤生长和转移形成^[20]。血管内皮生长因子 (VEGF) 信号提供在肿瘤血管生成的功能,并且与增加的肿瘤的复发和转移相关,其 VEGFA 作为血管生成的主要调节剂,与 VEGFR1 和 VEGFR2 结合,它们刺激多种途径,包括有丝分裂原活化蛋白激酶,磷酸肌醇3-激酶和蛋白激酶 B (AKT),以促进复发和转移^[21]。如乙酰基左旋肉碱可通过减少促血管生成因子 VEGF 对前列腺癌发挥血管预防活性^[22]。与其相似的 EGF 是 EGF 蛋白质家族的创始成员。EGF 可通过与细胞膜上的表皮生长因子受体 (EGFR) 特异性结合而起作用。EGF 过度表达可改变细胞周期的调节,阻断细胞凋亡,促进血管生成,并增加肿瘤细胞的运动性和侵袭性^[23]。有数据表明,可通过靶向前列腺癌患者亚群中的 AR、EGFR 和 MMP-9 途径来阻断癌症转移^[24]。而 MYC 不仅通过激活或诱导细胞周期蛋白和 CDK 来促进细胞周期,还通过下调或损害一组充当细胞周期制动器的蛋白质的活性来促进细胞周期, RNA 中催化逆转录酶在前列腺腺癌的所有阶段始终表达过量,其表达受 MYC 调节^[25]。由上可知,肿节风活性成分作用的这些靶点可为治疗前列腺癌提供靶向及多基因治疗的新方向。

本研究结果显示,肿节风抗前列腺癌的过程可能涉及多个信号通路。有研究发现 AGE-RAGE 相互作用通过 PI3K/AKT 信号通路,通过 Rb 的磷酸化增强了前列腺癌细胞的增殖^[26]。可见前列腺癌的肿瘤途径目前尚未完全清楚,目前主要通过针对雄激素受体 (AR) 途径各个节点的多种激素疗法来治疗,例如阿比特龙和恩杂鲁胺,化学疗法,免疫疗法和放射性药物等^[27]。从本研究的机制预测能看出,可能存在其他致癌的途径,因此通过网络药理学了解抗药性途径的分子基础对于设计可延缓或克服此类抗药性的治疗策略至关重要。对于 PI3K/

AKT 途径,其被基因突变和拷贝数改变激活,其表达途径比癌症中涉及的任何其他信号传导途径都要多,且肿瘤类型也更多^[28]。PI3K 的催化亚基 p110 α 是癌症中最常见的靶向癌基因。更重要的是,遗传突变导致 PI3K/AKT 通路的激活,该通路由多个分叉和收敛的激酶级联组成,代表了癌症治疗的“目标丰富”环境。其中 DT-13 可通过阻滞 PI3K/AKT 途径促进前列腺癌细胞的凋亡和抗转移作用^[29]。本研究图 8 结果可以直观地看到 PI3K/AKT 途径的柱状图最长,其靶点基因在整个通路中计数最多,说明肿节风通过此通路治疗前列腺癌的丰富环境。而 HCMV 激活感染细胞中的促癌途径,最近已经描述了 HCMV 感染后细胞的直接转化,给小鼠注射后会引引起肿瘤发生^[30]。同时也有研究表明 HCMV 感染与前列腺肿瘤转移之间存在直接联系^[31]。从通路来看肿节风活性成分治疗前列腺癌的过程不局限于单一通路,而是多个通路相辅相成,共同影响疾病的转归。

总之,当前列腺癌进展为去势抵抗性前列腺癌时,雄激素治疗的耐药机制会产生,雄激素信号传导途径中所有节点的修饰发生改变,所以去势抵抗性前列腺癌在一定程度上说明了,癌症进展是多个途径、多方面相互作用的结果。本研究从药物和疾病间相互作用的整体性和系统性出发,通过中药肿节风的抗癌作用,构建相关网络图,可直观地看出肿节风治疗前列腺癌有多成分,多通路共同作用的特点,可为去势抵抗性前列腺癌找到新的路径或辅助路径,阻止疾病的进展。本研究从网络药理学角度解释肿节风中药成分中具有抗前列腺癌的可能潜在机制,但还需进一步开展相关的动物及临床试验验证其相关的作用机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2019 [J]. *CA: A Cancer J Clin*, 2019, 69(1): 7-34.
- [2] Huggins C. The Treatment of Cancer of the Prostate : (The 1943 Address in Surgery before the Royal College of Physicians and Surgeons of Canada) [J]. *Canadian Med Assoc J*, 1944, 50(4): 301-307.
- [3] Teo M Y, Rathkopf D E, Kantoff P. Treatment of advanced prostate cancer [J]. *Ann Rev Med*, 2019, 70: 479-499.
- [4] 中国药典 [S]. 一部. 2010: 154-155.
- [5] Ru J, Li P, Wang J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, 6(1): 13.
- [6] Gong B, Kao Y, Zhang C, et al. Systematic investigation

- of *Scutellariae Barbatae Herba* for treating hepatocellular carcinoma based on network pharmacology [J]. *Evidence-based Compl Altern Med*, 2018, 2018: 4365739.
- [7] Yu G, Wang L G, Han Y, *et al.* clusterProfiler: an R package for comparing biological themes among gene clusters [J]. *Omics : A J Integr Biol*, 2012, 16(5): 284-287.
- [8] He R R, Yao X S, Li H Y, *et al.* The anti-stress effects of *Sarcandra glabra* extract on restraint-evoked immunocompromise [J]. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(2): 247-252.
- [9] 黄博, 姚力, 林燕翔, 等. 基于指纹图谱及多指标成分定量分析的肿节风配方颗粒质量标准研究 [J]. *中草药*, 2019, 50(13): 3058-3064.
- [10] 苏敏, 章志强, 邓玉清, 等. 肿节风总黄酮对小鼠肉瘤 S180 的抑瘤作用 [J]. *西北药学杂志*, 2009, 24(4): 272-274.
- [11] 赵益, 孙有智, 肖兵华, 等. 肿节风注射液抗肿瘤实验及对人胃癌 SGC-7901 细胞周期的影响 [J]. *中成药*, 2009, 31(7): 997-1000.
- [12] Manjeet K R, Ghosh B. Quercetin inhibits LPS-induced nitric oxide and tumor necrosis factor- α production in murine macrophages [J]. *Intern J Immunopharmacol*, 1999, 21(7): 435-443.
- [13] Ward A B, Mir H, Kapur N, *et al.* Quercetin inhibits prostate cancer by attenuating cell survival and inhibiting anti-apoptotic pathways [J]. *BioMed Central*, 2018, 16(1): 108.
- [14] Liu T, Li Y, Sun J, *et al.* Engeletin suppresses lung cancer progression by inducing apoptotic cell death through modulating the XIAP signaling pathway: A molecular mechanism involving ER stress [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 128: 110221.
- [15] Gao F, Alwhaibi A, Sabbineni H, *et al.* Suppression of Akt1- β -catenin pathway in advanced prostate cancer promotes TGF β 1-mediated epithelial to mesenchymal transition and metastasis [J]. *Cancer Letters*, 2017, 402: 177-189.
- [16] Mu P, Zhang Z, Benelli M, *et al.* SOX2 Promotes lineage plasticity and antiandrogen resistance in TP53- and RB1-deficient prostate cancer [J]. *Science*, 2018, 355(6320): 84-88.
- [17] Zhang Y, Meng L, Xiao L, *et al.* The RNA-binding protein PCBP1 functions as a tumor suppressor in prostate cancer by inhibiting mitogen activated protein kinase 1 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(4): 1747-1754.
- [18] Hayashi T, Fujita K, Nojima S, *et al.* High-fat diet-induced inflammation accelerates prostate cancer growth via IL6 signaling [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(17): 4309-4318.
- [19] Udayappan U K, Casey P J. c-Jun contributes to transcriptional control of GNA12 expression in prostate cancer cells [J]. *Molecules*, 2017, 22(4): 612.
- [20] Stölting M N L, Ferrari S, Handschin C, *et al.* Myoblasts inhibit prostate cancer growth by paracrine secretion of tumor necrosis factor- α [J]. *J Urol*, 2013, 189(5): 1952-1959.
- [21] Hicklin D J, Ellis L M. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(5): 1011-1027.
- [22] Baci D, Bruno A, Cascini C, *et al.* Acetyl-L-carnitine downregulates invasion (CXCR4/CXCL12, MMP-9) and angiogenesis (VEGF, CXCL8) pathways in prostate cancer cells: rationale for prevention and interception strategies [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 464.
- [23] Mitsudomi T. Molecular epidemiology of lung cancer and geographic variations with special reference to EGFR mutations [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2014, 3(4): 205-211.
- [24] Mandel A, Larsson P, Sarwar M, *et al.* The interplay between AR, EGF receptor and MMP-9 signaling pathways in invasive prostate cancer [J]. *Mol Med*, 2018, 24(1): 34.
- [25] Valle JAB D, Zheng Q, Esopi D M, *et al.* MYC drives overexpression of telomerase RNA (hTR/TERC) in prostate cancer [J]. *J Pathol*, 2018, 244(1): 11-24.
- [26] Bao J M, He M Y, Liu Y W, *et al.* AGE/RAGE/Akt pathway contributes to prostate cancer cell proliferation by promoting Rb phosphorylation and degradation [J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(5): 1741-1750.
- [27] Maughan B L, Antonarakis E S. Androgen pathway resistance in prostate cancer and therapeutic implications [J]. *Expert Opinion Pharmacother*, 2015, 16(10): 1521-1537.
- [28] Brugge J, Hung M C, Mills G B. A new mutational AKTivation in the PI3K pathway [J]. *Cancer Cell*, 2007, 12(2): 104-107.
- [29] Wang Z, Wang Y, Zhu S, *et al.* DT-13 inhibits proliferation and metastasis of human prostate cancer cells through blocking PI3K/Akt pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1450.
- [30] Herbein G. The human cytomegalovirus, from oncomodulation to oncogenesis [J]. *Viruses*, 2018, 10(8): 408.
- [31] Blaheta R A, Weich E, Marian D, *et al.* Human cytomegalovirus infection alters PC3 prostate carcinoma cell adhesion to endothelial cells, extracellular matrix [J]. *Neoplasia*, 2006, 8(10): 807-816.