

淫羊藿苷对 SCID 小鼠前列腺癌原位移植瘤雄激素受体信号通路的影响

陈德森¹, 胡熙耀², 陈少秀², 吴胜英^{1*}

(1. 湖北医药学院基础医学院, 十堰 442000;
2. 十堰市太和医院(湖北医药学院附属医院), 十堰 442000)

【摘要】 目的 观察淫羊藿苷对 SCID 小鼠前列腺癌原位移植瘤雄激素受体信号通路的影响。**方法** 将 64 只雄性 SCID 小鼠, 随机均分为模型组、实验 A 组、B 组和 C 组, 采用人 LNCaP 前列腺癌细胞株悬液前注射的方法建立前列腺癌原位移植瘤模型, 实验 A 组、B 组和 C 组于建模 2 周后分别用淫羊藿苷按 10 mg/kg、40 mg/kg 和 80 mg/kg 剂量灌胃给药 5 周, 模型组灌生理盐水做对照。采用 RT-PCR 检测雄激素受体 (androgen receptor, AR) 和张力蛋白同源第 10 号染色体缺失的磷酸酶基因 (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN) 表达, 采用 Western blotting 检测前列腺癌特异性抗原 (Prostate specific antigen, PSA) 和磷酸化 AR (p-AR), 流式细胞学方法检测 LNCaP 前列腺癌细胞周期。**结果** 模型组治疗前后 AR、p-AR、AR mRNA 均高表达, PTEN mRNA 低表达, 模型组抑瘤率较低, 瘤质量和瘤体积组内治疗前后比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。而实验 B 组、C 组治疗后抑瘤率达 $(42.53 \pm 5.72)\%$ 、 $(44.81 \pm 4.76)\%$, 两组 AR mRNA、p-AR 和 PSA 低表达, PTEN mRNA 高表达, 且 G_0/G_1 期细胞比例降低, S 期细胞比值升高, 肿瘤细胞增殖被阻滞于 S 期, 与治疗前和模型组比较, 差异有显著性 ($P < 0.05$)。**结论** 淫羊藿苷可能通过抑制 AR 磷酸化、增强 PTEN 表达并将肿瘤细胞增殖被阻滞于 S 期而发挥抑制前列腺癌 LNCaP 细胞增殖效应。

【关键词】 淫羊藿苷; 前列腺癌原位移植瘤; 雄激素受体; 前列腺癌特异性抗原; 张力蛋白同源第 10 号染色体缺失的磷酸酶基因

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2018) 10-0049-06
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2018.10.008

Effects of Icaritin on signaling pathway of androgen receptor in orthotopic transplanted tumor of SCID mice with prostate cancer

CHEN Desen¹, HU Xiyao², CHEN Shaoxiu², Wu Shengying^{1*}

(1. School of Basic Medicine, Hubei Medical College, Shiyan 442000, China;
2. Taihe Hospital, Hubei University of Medical, Shiyan 442000)

【Abstract】 Objective To investigate the effects of Icaritin on the androgen receptor signaling pathway in orthotopic transplanted tumor of SCID mice with prostate cancer. **Methods** Sixty-four male SCID mice were randomly divided into a model group and experimental groups A, B, and C, and subjected to intraprostatic injection of a human prostate cancer cell line (LNCaP) suspension to establish a prostate cancer orthotopic transplantation tumor model. After modeling for 2 weeks, experimental groups A, B, and C were gavaged by doses of 10, 40, and 80 mg/kg, respectively, for 5 weeks, while the model group was administered saline for comparison. RT-PCR was used to detect androgen receptor

[基金项目] 2018 年十堰市科学技术研究与开发项目计划 (18Y12)。

[作者简介] 陈德森 (1972—), 男, 副教授, 研究方向: 中药与临床药理学。E-mail: hxyhuxiyao@163.com

[通信作者] 吴胜英 (1968—), 女, 教授, 研究方向: 病理生理学。

(androgen receptor, AR) and expression of tensin homolog deleted on the tenth chromosome (phosphatase and tensin homolog phosphatase gene deleted on chromosome ten, PTEN). Western blotting was used to detect the specificity of a prostate cancer antigen (prostate-specific antigen, PSA) and phosphorylated AR (p-AR). Flow cytometry was used to characterize the cell cycle of LNCaP prostate cancer cells. **Results** After treatment, the expression levels of AR, p-AR, and AR mRNA were higher in the model group, while the expression of PTEN mRNA was low. The tumor inhibition rate of the model group was lower, and there was no significant difference between the tumor mass and the tumor volume before and after treatment ($P > 0.05$). In groups B and C after treatment, the inhibition rates were $(42.53 \pm 5.72)\%$ and $(44.81 \pm 4.76)\%$, AR, p-AR, and PSA mRNA had low expression, and PTEN mRNA had high expression. Moreover, the proportion of cells in G_0/G_1 phase decreased, the proportion of cells in S phase increased, and the proliferation of tumor cells was arrested in S phase, when compared with those in the model group, before and after treatment ($P < 0.05$).

Conclusions Icarin may inhibit the proliferation of prostate cancer LNCaP cells by inhibiting the phosphorylation of AR, enhancing the expression of PTEN, and blocking the proliferation of tumor cells in the S phase.

【Keywords】 icariin; prostate cancer orthotopic transplantation tumor; androgen receptor; prostate cancer-specific antigen; phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten

前列腺癌(prostatic cancer, CaP)指发生在前列腺的上皮性恶性肿瘤,中老年男性是高危人群,在肿瘤发病率及死亡率中仅次于肺癌,占癌症死亡的第二位,严重危害男性生命健康^[1]。雄激素受体(androgen receptor, AR)在雄性激素的代谢和发挥作用时起到重要作用,从生理角度来看,AR与雄性激素结合后可调控前列腺上皮细胞的生长、增殖和分泌,在前列腺癌的发生发展中,AR发生磷酸化反应是AR激活的重要途径,因此,可以认为AR过表达是促进前列腺癌发生发展的重要环节^[2]。张力蛋白同源第10号染色体缺失的磷酸酶基因(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)属抑癌基因,PTEN基因缺失和AR过度表达都能引发前列腺癌的肿瘤细胞无限生长,且有研究表明,前列腺癌患者PTEN基因突变率显著高于正常人^[3-4]。目前,临床上应用最广泛的前列腺肿瘤标志物为前列腺癌特异性抗原(Prostate specific antigen, PSA),是前列腺癌诊断、鉴别诊断及疗效监测的重要参考指标^[5]。在对前列腺癌原位移植瘤的研究中发现淫羊藿苷具有抑制前列腺癌细胞株的生长、迁移和侵袭的生物学活性^[6-7]。但这一成果是针对细胞培养,而对在体动物方面鲜有报导,本实验采用灌胃给药的方法,研究淫羊藿苷对SCID小鼠前列腺癌原位移植瘤雄激素受体信号通路的影响。

1 材料和方法

1.1 实验动物

清洁级雄性SCID小鼠64只,5~6周龄,体重20.0~21.5 g,小鼠由湖北医药学院附属十堰市

太和医院研究所提供[SCXK(鄂)2017-0031],在十堰市太和医院研究所清洁级动物房内饲养[SYXK(鄂)2017-0031]。福利伦理审查证号:湖北医药学院动(福)第2018-1号。自然光照、恒温20℃~22℃、恒湿60%~70%,自由饮用纯净水,喂养食料高压灭菌处理。

1.2 主要试剂和仪器

淫羊藿苷(北京索莱宝科技有限公司,批号:0170203);乙醚(广州钱盛化工有限公司,批号:20161124);人LNCaP前列腺癌细胞株(上海酶研生物科技有限公司,批号:0712633-012);PTEN、AR检测用RT-PCR试剂盒(南京森贝伽生物科技有限公司,批号:0161024,0161029);EDTA和RPMI-1640细胞培养基(上海冠导生物工程有限公司,批号:);胎牛血清(FBS)(赛默飞公司,批号:0161203)。

1.3 实验方法

1.3.1 癌细胞复苏及培养

将在液氮罐中冻存的人LNCaP前列腺癌细胞株取出,37℃速融,然后倒入RPMI-1640培养液中复苏24 h(培养箱通5% CO₂、37℃恒温),每天换RPMI-1640培养液一次,培养3 d。再用EDTA消化(0.25%)后收集足够的人LNCaP前列腺癌细胞株,用RPMI-1640培养液调制成每毫升 2×10^7 个人LNCaP前列腺癌细胞的悬液,放入冰箱冻存备用。

1.3.2 动物模型制备及成模标准

模型参考文献方法^[8],采用乙醚吸入的方法麻醉小鼠,固定,于下腹部正中切开皮肤、分离腹膜,暴露膀胱,将小鼠膀胱向尾端翻转,暴露生殖腺并用棉签推向左右腹壁,找到膀胱颈处的左右2叶

(叶状肉红色组织)前列腺腺体。将备用的人 LNCaP 前列腺癌细胞株用微量注射器抽取 50 μL 注射于左右 2 叶前列腺腺体的背外侧包膜内(两叶各 25 μL)。注射后恢复脏器解剖位置,缝合创口,消毒,待小鼠清醒后放入隔离器内观察(单笼饲养)。成模标准:本实验在开展前的预实验中,实验人员采用以上方法,将 10 只小鼠前列腺注射人 LNCaP 前列腺癌细胞株,发现全部小鼠的前列腺均有移植瘤生长,并广泛地浸润到膀胱、精囊等组织,形成固定的实质性肿瘤包块。其中 100% (10/10) 有盆腔淋巴结转移,80% 出现 (8/10) 肺转移,40% (4/10) 出现肝脏转移,30% (3/10) 出现脾转移,20% (2/10) 出现腹膜后淋巴结转移,这一结果与多数文献相符。在正式实验中,处死的动物均与上述预实验一致,全部建模的 64 只小鼠在摘取前列腺时均有本移植瘤生长并有广泛的转移,成瘤率达 100%。

1.3.3 实验动物分组

注射 2 周后将上述建模的 64 只小鼠编号,采用随机数字表随机均分为模型组、实验 A 组、B 组和 C 组。

1.3.4 治疗方法

实验 A 组、B 组和 C 组于建模 2 周后分别按 10 mg/kg、40 mg/kg 和 80 mg/kg 剂量灌胃给予淫羊藿苷,模型组给予生理盐水对照。四组均于早晚各灌胃给予淫羊藿苷或生理盐水各一次,连续治疗 5 周。

1.3.5 检测指标和方法

四组于治疗前和治疗结束时各取 8 只小鼠,脱臼法处死,摘取前列腺,剥离前列腺瘤体背外侧叶包膜,吸干、称重、编号,分别测量长、短径各 3 次,取 3 次的平均值为最终结果。肿瘤抑制率计算方法参照文献^[9]: 实验组肿瘤抑制率 = $(C - T) \div C \times 100\%$, 其中 T = 实验组平均瘤重; C = 模型组平均瘤重。细胞周期采用流式细胞学方法检测。取瘤组织剪碎,加入裂解液中冲打混匀,待其充分裂解后提取总 RNA。采用 RT-PCR 检测雄激素受体和张力蛋白同源第 10 号染色体缺失的磷酸酶基因表达,检测时以 β -ACTIN 为内参,采用 Bio-Rad 荧光实时定量 PCR 仪进行反应并计算其相对表达量。采用 Western blotting 检测前列腺癌特异性抗原 (Prostate specific antigen, PSA) 和磷酸化 AR (p-AR) 相对表达量 (灰度值),采用 Quantity One 软件分析其灰度值^[10]。

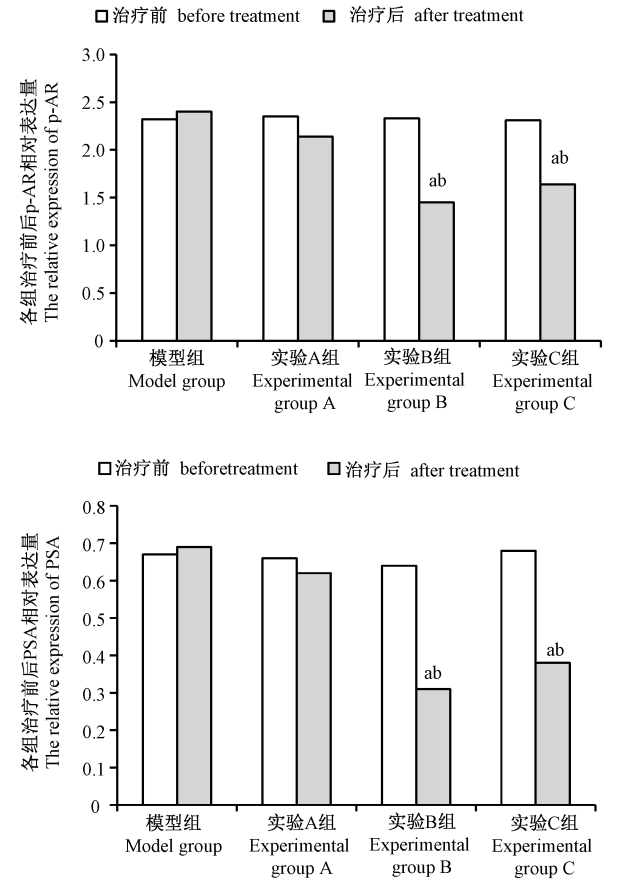
1.4 统计学方法

使用 SPSS 19.0 统计软件进行分析。定量资料以平均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,2 组间比较采用两独立样本 t 检验;多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用配对 t 检验。检验水准为 0.05,以 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 各组治疗前后 p-AR 和 PSA 相对表达量比较

模型组治疗前后 AR、p-AR 组内治疗前后比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。实验 A 组组内治疗前后比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。而实验 B 组、C 组治疗后 p-AR 和 PSA 低表达,与模型组和治疗前比较差异有显著性 ($P < 0.05$)。(图 1)



注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与模型组比较,^b $P < 0.05$ 。

图 1 各组治疗前后 p-AR 和 PSA 相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Note. Compared with before treatment, ^a $P < 0.05$. Compared with model group, ^b $P < 0.05$.

Figure 1 Relative expression of p-AR and PSA before and after treatment in each group

2.2 各组治疗前后 AR mRNA、PTEN mRNA 蛋白相对表达量比较

模型组治疗前后 AR mRNA 高表达, PTEN mRNA 低表达, 组内治疗前后比较差异无显著性($P > 0.05$)。实验 A 组组内治疗前后比较差异无显著性($P > 0.05$)。而实验 B 组、C 组治疗后 PTEN mRNA 高表达, AR mRNA 低表达, 与模型组和治疗前比较差异有显著性($P < 0.05$)。

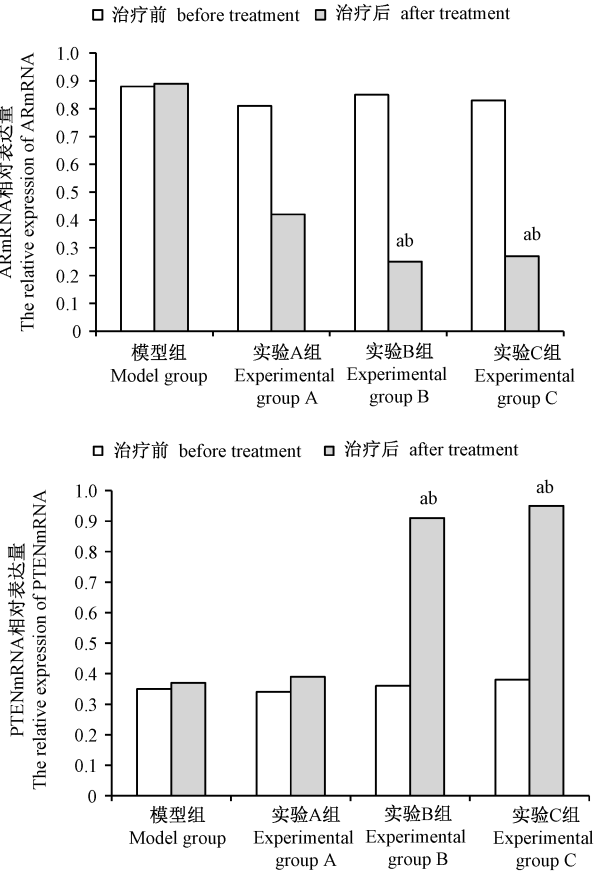
2.3 淫羊藿苷对各组细胞周期的影响

流式细胞学方法检测显示, 模型组 G_0/G_1 比值较高, 而 S 期较低, 且治疗前组间比较差异无显著性($P > 0.05$), 说明 LNCaP 前列腺癌细胞在 G_0/G_1 和 S 无序增殖, 造模成功。治疗后, 实验 A 组与模型组

及组内治疗前比较差异无显著性($P > 0.05$)。实验 B 组、C 组治疗后前列腺癌 LNCaP 细胞阻滞于 S 期, 其 G_0/G_1 比值明显降低, S 期明显提高, 与模型组和治疗前比较差异有显著性($P < 0.05$)。(图 3)

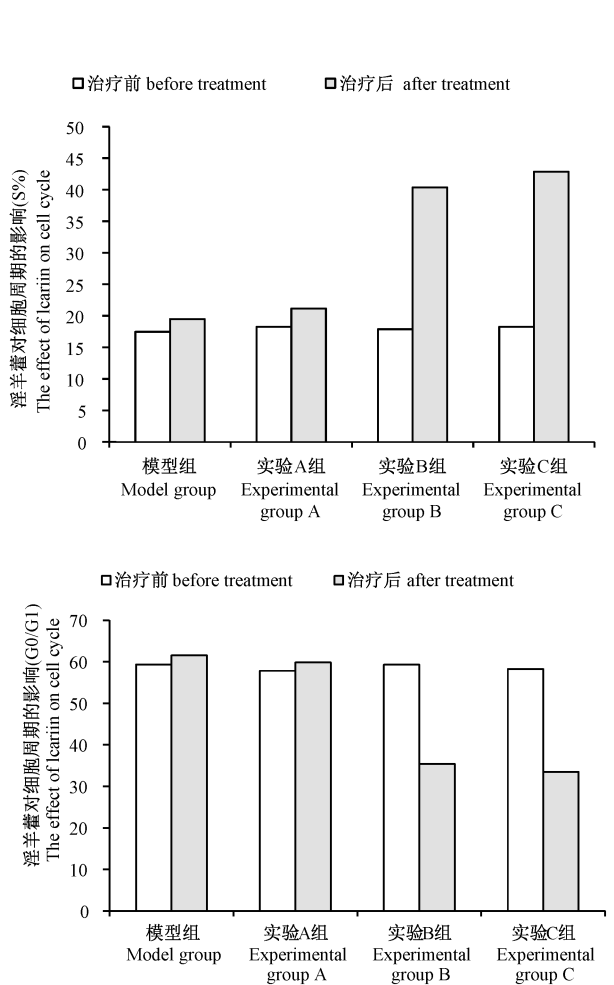
2.4 各组治疗前后肿瘤细胞生长情况比较

四组治疗前均有肿瘤生长, 且治疗前组间比较差异无显著性($P > 0.05$), 说明造模成功。模型组抑瘤率较低, 瘤质量和瘤体积组内治疗前后比较无显著性($P > 0.05$)。治疗后, 实验 A 组与模型组及组内治疗前比较无显著性($P > 0.05$)。实验 B 组、C 组治疗后瘤质量和瘤体积降低, 抑瘤率提高, 与模型组和治疗前比较差异有显著性($P < 0.05$)。(表 1)



注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与模型组比较, ^b $P < 0.05$ 。
图 2 各组治疗前后 AR mRNA、PTEN mRNA 蛋白相对表达量比较($\bar{x} \pm s, n = 8$)
Note. Compared with before treatment, ^a $P < 0.05$. Compared with model group, ^b $P < 0.05$.

Figure 2 Comparison of the relative expression of AR mRNA and PTEN mRNA protein in each group before and after treatment



注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与模型组比较, ^b $P < 0.05$ 。
图 3 淫羊藿苷对细胞周期的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)
Note. Compared with before treatment, ^a $P < 0.05$. Compared with model group, ^b $P < 0.05$.

Figure 3 Effect of Icarin on the cell cycle

表 1 各组治疗前后肿瘤细胞生长情况比较($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)
Table 1 Comparison of tumor cell growth before and after treatment

组别 Groups	瘤质量 (mg) Tumor mass		瘤体积 (mm ²) Tumor volume		抑瘤率 (%) Tumor suppressor rate	
	治疗前 Before treatment	治疗后 After treatment	治疗前 Before treatment	治疗后 After treatment	治疗前 Before treatment	治疗后 After treatment
模型组 Model group	106. 47 ± 11. 48	110. 29 ± 12. 19	18. 57 ± 1. 23	19. 59 ± 1. 76	2. 86 ± 0. 23	2. 07 ± 0. 42
实验 A 组 Experimental group A	108. 35 ± 12. 72	104. 43 ± 13. 53	17. 92 ± 1. 45	17. 01 ± 1. 14	2. 39 ± 0. 41	2. 98 ± 0. 24
实验 B 组 Experimental group B	106. 29 ± 14. 35	87. 14 ± 9. 24 ^{ab}	18. 17 ± 1. 74	9. 57 ± 0. 73 ^{ab}	2. 76 ± 0. 45	42. 53 ± 5. 72 ^{ab}
实验 C 组 Experimental group C	107. 51 ± 11. 94	85. 36 ± 7. 56 ^{ab}	17. 46 ± 1. 20	9. 50 ± 0. 91 ^{ab}	2. 31 ± 0. 32	44. 81 ± 4. 76 ^{ab}

注:与治疗前比较, ^a $P < 0. 05$;与模型组比较, ^b $P < 0. 05$ 。
Note. Compared with before treatment, ^a $P < 0. 05$; Compared with model group, ^b $P < 0. 05$.

3 讨论

淫羊藿 (Epimedium brevicornu, Maxim) 属小檗科淫羊藿属植物, 又称仙灵脾。淫羊藿味辛、甘, 性温, 归肝、肾经。具有祛风除湿、强健筋骨、补肾壮阳之功效。主治遗精早泄、肾虚阳痿、筋骨挛急、肾虚喘咳、腰膝酸软、麻木拘挛、风湿痹痛、四肢不仁、半身不遂、小淋漓、喘咳及更年期高血压等^[11-12]。淫羊藿苷是从淫羊藿的全草中提取的黄酮类生物碱, 现代药理学研究证实其具有抗动脉粥样硬化、抗肿瘤、调节免疫力、促进成骨细胞生长及抑制破骨细胞活性等药理作用^[13-14]。在中药治疗前列腺癌方面的研究中, 动物实验发现淫羊藿素有雌激素样活性, 可以抑制 LNCaP 细胞前列腺癌特异性抗原的转录并促进 LNCaP 细胞 AR 降解而发挥抑癌作用^[15-16]。

研究表明, 细胞 S 期和 G₀/G₁ 与肿瘤增殖密切相关, S 期和 G₀/G₁ 周期紊乱是导致细胞分化、生长和凋亡失控的主因, 可导致细胞无限制性分化、增殖、恶化和转移^[17]。由于恶性肿瘤生长的最基本生物学特征是肿瘤细胞失控性增殖 (即细胞周期调控紊乱), 故在治疗恶性肿瘤时应将失控性增殖的肿瘤细胞阻滞在细胞 S 期和 G₀/G₁、G₂/M 期^[18]。AR 为核内转录因子, 属性激素受体, 与雄激素结合后激活下游靶基因, 保持前列腺干祖细胞的正常分化^[19]。研究表明, 大多数恶性肿瘤的发生及发展均存在组蛋白乙酰化现象, 正常前列腺干祖细胞内 AR 的低表达, 而低表达的 AR 可维持干祖细胞的干细胞特性并抑制该细胞的分化, AR 在组蛋白乙酰化转移酶 (Tip60) 及雄激素的刺激可诱导其乙酰化

而增强其转录活性, 促进 AR 的核转移从而导致前列腺癌细胞增殖增强^[20]。PTEN 是继 p53 后发现的较强的肿瘤抑制基因, 具有磷酸化酶活性, 与 AR 表达存在明显的相关性, 可通过阻止 AR 乙酰化而降低 AR 活性, 从而发挥抑制列腺癌细胞生长、调控细胞周期和转移的作用^[21]。

在本研究中, 模型组治疗前后 AR、p-AR、AR mRNA 均高表达, PTEN mRNA 低表达, 说明采用人 LNCaP 前列腺癌细胞株悬液前列腺内注射的方法建立前列腺癌原位移植瘤模型后, AR 发生乙酰化现象, 低表达的 PTEN mRNA 不能阻止 AR 乙酰化, LNCaP 前列腺癌细胞在前列腺处于无序增殖。另外, 模型组抑瘤率较低, 瘤质量和瘤体积组内治疗前后比较无显著性。流式细胞学方法检测显示模型组 G₀/G₁ 比值较高, 而 S 期较低, 且治疗前组间比较无显著性, 说明 LNCaP 前列腺癌细胞在 G₀/G₁ 和 S 无序增殖, 提示造模成功。而实验 B 组、C 组治疗后抑瘤率达 (42. 53 ± 5. 72, 44. 81 ± 4. 76) %, 两组 AR mRNA、p-AR 和 PSA 低表达, PTEN mRNA 高表达, 且 G₀/G₁ 期细胞比例降低、S 期细胞比值升高, 肿瘤细胞增殖被阻滞于 S 期, 与治疗前和模型组比较, 差异有显著性。这一结果与前面的研究结果一致。笔者分析认为, 淫羊藿苷可能通过抑制 AR 乙酰化, 提高 PTEN 合成而降低 AR 活性, 从而发挥抑制列腺癌细胞生长、调控细胞周期和转移效应。因此, 实验 B 组、C 组治疗后, p-AR 和 PSA 低表达, 说明治疗有效。实验 B 组、C 组治疗后 G₀/G₁ 期细胞比例降低、S 期细胞比值升高, 提示肿瘤细胞增殖可能被阻滞于 S 期。

综上所述, 淫羊藿苷可明显抑制 LNCaP 前列腺

癌原位移植瘤的生长。众所周知,前列腺癌具有雄性激素依赖性,而 AR 的乙酰化是可逆的过程,推测淫羊藿苷可能通过调节雄激素受体信号通路来实现肿瘤生长抑制,在这个过程中,淫羊藿苷首先逆转 AR 乙酰化,使 AR 去乙酰化并降低其活性,进一步减少与雄性激素结合,降低前列腺癌细胞生长必需的激素基础,同时提高抑癌基因 PTEN,高水平的 PTEN 可增强磷酸化酶活性而发挥抑制肿瘤发生的作用。本实验结果表明,淫羊藿苷可使失控性增殖的肿瘤细胞阻滞在 S 期,这为淫羊藿苷应用于临床治疗前列腺癌提供了理论参考。

参考文献:

- [1] 靳亚西,孙彩显,高虹,等. 基于实时细胞分析技术检测前列腺癌细胞药物敏感性[J]. 中国比较医学杂志,2016,26(4): 46-52.
- [2] Kim W, Ryan cJ. Androgen receptor directed therapies in castration resistant metastatic prostate cancer [J]. Curr Treat Option Oncol,2012,13(2):189-200.
- [3] Trigka EA, Levidou G, Saetta AA, et al. A detailed immunohistochemical analysis of the P13K/AKT/mTOR pathway in lung cancer; correlation with PIK3CA, AKT1, K-RAS or PTEN mutational status and clinicopathological features [J]. Oncol Rep,2013,30(2):623-636.
- [4] 孙健玮,王剑松,刘子超,等. 前列腺癌 PTEN 蛋白与雄激素受体的表达[J]. 中国医科大学学报,2014,43(4):316-319.
- [5] 朱圣生,刘向云,孙祖越,等. 前列腺特异性抗原衍生体及前列腺癌高特异性生物标志研究现状[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2013,27(1):114-118.
- [6] Cui L, Zhang Z, Sun E, et al. Effect of β -cyclodextrin complexation on solubility and enzymatic hydrolysis rate of icaritin[J]. J Nat Sci Biol Med,2013,4(1):201-206.
- [7] 张温花,张文超,于远东,等. 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.
- [8] 王金秋,李志,何丹,等. SCID 小鼠原位接种 LNCaP 前列腺癌模型的建立术[J]. 北京农业职业学院学报,2012,26(5): 19-22.
- [9] 张洪涛,张静宇,张炳团,等. BC369 对鼠源肾癌(REN-ca)抑瘤效应的研究[J]. 实用癌症杂志,2014,29(9):1053-1054.
- [10] 方芳,赵巨,郝峰,等. CD147 对前列腺癌细胞雄激素受体磷酸化的影响及其作用机制[J]. 山东医药,2017,57(28):9-11.
- [11] 张庆德,程国富,王德海,等. 淫羊藿甙对小鼠主要器官结构和功能的影响研究[J]. 中国比较医学杂志,2013,23(5):23-25.
- [12] 李钊,王雄彪. 淫羊藿甙的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志,2015,24(8):908-910.
- [13] 张红,刘念,李征,等. 淫羊藿苷对实验性 IgA 肾病大鼠的作用及相关机制[J]. 中国比较医学杂志,2017,27(1):73-78.
- [14] 叶亚平,李娜,向威,等. 周期性张应力联合淫羊藿苷促进脂肪干细胞成骨分化的实验研究 [J]. 中华物理医学与康复杂志,2017,39(1):5-10.
- [15] 范双翼,余英豪. 淫羊藿素体外抗淋巴瘤细胞增殖效应[J]. 中国比较医学杂志,2010,21(10):6-11.
- [16] 曹爱娇,邵瑞,王彧,等. 中药通过调节雄激素受体信号通路治疗前列腺癌的研究进展[J]. 中国临床药理学杂志,2017,33(13):1263-1266.
- [17] 钟伟枫,刘思平,潘斌,等. 龙葵素通过诱导细胞周期 G1/S 阻滞抑制裸鼠前列腺癌细胞 Du 145 移植瘤生长[J]. 南方医科大学学报,2016,36(5):665-670.
- [18] 詹启敏,陈杰. 细胞周期与肿瘤转化医学[J]. 中国肿瘤临床,2014,41(1):1-7.
- [19] Dehm SM, Tindall DJ. Molecular regulation of androgen action in prostate cancer[J]. J Cell Biochem, 2006, 99(2):333-344.
- [20] Shiota M, Yokomizo A, Masubuchi D, et al. Tip60 promotes prostate cancer cell proliferation by translocation of androgen receptor into the nucleus [J]. Prostate, 2010, 70(5):540-554.
- [21] 孙健玮,王剑松. PTEN 基因与前列腺癌[J]. 昆明医科大学学报,2013,12(11):139-142.

[收稿日期] 2018-02-23