

中药成分通过调节 PI3K/AKT 信号通路在前列腺癌治疗中的研究进展

罗佳承¹, 阮豪南¹, 王露露², 张晶^{1,2*} (1.吉林农业大学中药材学院, 长春 130118; 2.长春科技学院医药学院, 长春 130000)

摘要: 前列腺癌已成为世界范围内男性最常见的癌症之一。在临床中主要通过手术切除治疗、放射治疗和药物治疗,但在治疗的同时会产生一定的不良反应。近年来中药成分在治疗缓解癌症方面具有明显疗效,且不良反应相对较少。PI3K/AKT 信号通路是癌症中最经典的通路之一,其参与肿瘤的增殖、细胞周期运行和迁移侵袭等过程。本文总结近年来国内外学者中药成分在 PI3K/AKT 信号通路中对前列腺癌治疗保护作用,旨在为利用中药成分及药物联用等方式治疗癌症提供新思路和治疗策略提供依据。

关键词: 前列腺癌; PI3K/AKT; 中药成分

中图分类号: R285.6

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2021)09-1148-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.09.023

引用本文: 罗佳承, 阮豪南, 王露露, 等. 中药成分通过调节 PI3K/AKT 信号通路在前列腺癌治疗中的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(9): 1148-1152.

Research Progress of Traditional Chinese Medicine Ingredients in the Treatment of Prostate Cancer by Regulating PI3K/AKT Signaling Pathway

LUO Jiacheng¹, RUAN Haonan¹, WANG Lulu², ZHANG Jing^{1,2*} (1.College of Traditional Chinese Medicine, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China; 2. School of Medicine, Changchun University of Science and Technology, Changchun 130000, China)

ABSTRACT: Prostate cancer has become one of the most common cancers in men worldwide. In clinical practice, it is mainly through surgical resection treatment, radiation treatment and drug treatment, but it will produce side effects at the same time. In recent years, traditional Chinese medicine ingredients have obvious curative effects in the treatment of cancer, and relatively few side effects. PI3K/AKT signaling pathway is one of the most classical pathways in cancer, and it is involved in tumor proliferation, cell cycle operation, and migration and invasion. This article summarizes the protective effects of traditional Chinese medicine ingredients in the PI3K/AKT signaling pathway on prostate cancer treatment in recent years by domestic and foreign scholars, aim to provide a basis for the use of Chinese medicine ingredients and drug combination to treat cancer by providing new ideas and treatment strategies.

KEYWORDS: prostate cancer; PI3K/AKT; traditional Chinese medicine ingredients

前列腺癌是最常见的非皮肤恶性肿瘤之一,也是男性癌症死亡的第二大常见原因,约占所有男性癌症的 15%^[1]。2018 年全球的前列腺新增患者约 1 276 106 例,死亡人数约 358 989 例,其主要患者群为 65~79 岁的男性^[2]。随着人们生活方式的转变和中国正逐步迈向老龄化社会,中国的前列腺癌发病率逐年上升^[3]。前列腺癌的预后主要与是否转移相关,并且目前的研究也主要集中在其转移方面。

磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3-K),丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(protein kinase B, AKT, 也称为 PKB)组成的 PI3K/AKT 信号通路是已被确定为癌症发生的 3 种主要信号

传导途径之一^[4]。PI3Ks 蛋白家族参与细胞增殖、分化、凋亡和葡萄糖转运等多种细胞功能的调节,其活性的强弱与多种癌症相关^[5]。PI3K/AKT 信号通路与患者的前列腺切除术后生化复发以及对放疗和化疗的抵抗存在一定关联^[6]。当接受外来信号后,PI3K 即被募集到邻近质膜的部位,将底物 3,4-磷脂酰肌醇二磷酸[phosphatidylinositol (4,5)bisphosphate, PIP2]磷酸化为 3,4,5-磷脂酰肌醇三磷酸[D-myo-inositol, 1-(2R)-2,3-bis(1-oxohexadecyl) oxypropyl hydrogen phosphate 3,4,5-tris(dihydrogen phosphate), PIP3], PIP3 可以使 AKT 从细胞质转移到细胞膜上,促使 PDK1 磷酸化 AKT 蛋白的 Thr308 端导致 AKT 的活化^[7]。

基金项目: 吉林省科技发展计划项目(20200404023YY)

作者简介: 罗佳承,男,硕士生 Tel: 13019016222 E-mail: 905231503@qq.com
13756662693 E-mail: zhjing0701@163.com

*通信作者: 张晶,女,博士,教授 Tel:

PI3K/AKT 通过磷酸化激活抗细胞凋亡成员,并抑制促凋亡成员的活性^[8]。因此,抑制该途径的激活对于前列腺癌的临床治疗具有重要意义。

目前,前列腺癌的治疗主要通过手术切除、放射治疗和药物治疗^[9],但由于在放化疗的同时会产生一定的不良反应,因此迫切需要能够对癌症具有一定治疗保护作用的药物对其进行替代。本文通过检索、归纳国内外相关文献,从中药成分通过 PI3K/AKT 信号通路介导前列腺癌的机制进行综述,旨在为中药成分对前列腺癌保护作用的研究提供参考。

1 PI3K/AKT 信号通路在前列腺癌中的表达

PI3K/AKT 信号传导通路具有抑制细胞凋亡、加快细胞周期运行、促进血管形成和肿瘤侵袭转移等功能,在前列腺癌的发生和发展中发挥着重要的作用。

1.1 抑制前列腺癌细胞凋亡

AKT 通过下游多种途径对靶蛋白进行磷酸化而发挥抗凋亡作用。AKT 激活 I κ B 激酶(IKK α),导致 NF- κ B 的抑制剂 I κ B 的降解,从而使 NF- κ B 从细胞质中释放出来进行核转位,激活其靶基因而促进细胞的存活^[10]。AKT 通过磷酸化 Bcl-2 家族成员 BAD,使其与 14-3-3 蛋白结合而阻止其与 Bcl-XL 结合起始凋亡^[11]。此外,AKT 能抑制蛋白水解酶 Caspase-9 的活性而阻止凋亡级联反应的激活^[12]。肿瘤抑制因子 p53 为一转录因子,调控凋亡、DNA 修复和细胞周期的停滞,AKT 能通过磷酸化 p53 结合蛋白 MDM2 影响 p53 的活性,磷酸化的 MDM2 转位到细胞核与 p53 结合,通过增加 p53 蛋白的降解而影响细胞存活^[13]。Forkhead 转录因子 FOXO1(或 FKHR)调节涉及多种细胞功能基因的表达,包括凋亡、DNA 修复和细胞周期的停滞和葡萄糖代谢等,AKT 磷酸化 FOXO1,抑制其核转位而阻止其转录激活作用,从而抑制相关凋亡蛋白的表达^[14]。

1.2 促进前列腺癌细胞的周期运行

活化的 AKT 通过磷酸化多种酶、激酶和转录因子等下游因子,进而调节细胞的功能。比如 AKT 刺激葡萄糖的代谢:AKT 激活 AS160(AKT 底物),进而促进 GLUT4 转座和肌细胞对葡萄糖的吸收^[15]。AKT 也磷酸化 GSK3 β 而抑制其活性,从而促进葡萄糖的代谢和调节细胞的周期^[16]。

PI3K/AKT 通路还可能参与调控 G2/M 期转变,AKT 活化可以使细胞越过不依赖 P53 的 G2/M 期检查点,逃逸 DNA 损伤诱发的凋亡^[17]。

1.3 促进肿瘤组织血管生成

血管生成是肿瘤赖以生长、转移并具有致死性的基础,PI3K/AKT 信号通路不但参与调控肿瘤细胞增殖与凋亡,还与血管生成密切相关,促进正常血管发育和肿瘤血管生成^[18]。PTEN 基因功能失常使得血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达增加,从而引起肿瘤组织微血管密度增加,活化的 AKT 能提高低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)和它的转录靶基因 VEGF 的表达,使内皮细胞迁移形成新生血管,增加肿瘤细胞的血供^[19]。活化的 AKT 还可通过磷酸化 S1177,激活分布于血管内皮的内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS),活化的 eNOS 于血管内产生一氧化氮(nitric oxide, NO),协助调节血管功能,引起血管扩张,血管重塑与血管新生^[20]。

1.4 促进前列腺癌细胞的侵袭和转移

PI3K/AKT 通路基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)的表达有关,MMP 属于蛋白水解酶类的一员,参与细胞外基质的降解^[21]。目前认为在细胞侵袭过程中具有重要作用的主要是 MMP-2 和 MMP-9^[22]。此外,活化的 AKT 增加 NF- κ B 的转录活性,促进肿瘤细胞的转运能力,利于肿瘤的侵袭^[23]。有学者发现,PI3K 下游分子 AKT1 能够磷酸化肌动蛋白相关蛋白靶蛋白的 Ser507 位点,进而调控肿瘤细胞的侵袭与转移^[24]。

1.5 介导雄激素受体(androgen receptor, AR)

AR 是一种依赖配体的转录因子,可控制雄激素响应基因的表达^[25]。如果 AR 以某种方式保留在细胞质中,并且其进入核内的穿梭受到抑制,则它不能激活雄激素应答基因并阻止前列腺癌的进展^[26]。有研究表明,PI3K/Akt 途径可以通过 IL-6 抑制 AR 反式激活^[27]。

2 中药成分介导 PI3K/AKT 信号通路缓解前列腺癌

许多中药成分都通过 PI3K/AKT 信号通路对前列腺癌具有一定的治疗保护作用,如黄酮类、生物碱类、萜类等化合物,还有一些中药有效部位和复方药同样通过 PI3K/AKT 信号通路对前列

腺癌起到一定的治疗保护作用。

2.1 黄酮类化合物

黄酮类化合物主要通过诱导凋亡和细胞周期停滞抑制前列腺癌细胞的生长。研究表明,槲皮素和二甲双胍联合用药可抑制 VEGF/PI3K/AKT 信号通路使前列腺癌细胞的增殖、迁移、侵袭的表达失活并诱导细胞凋亡,同时槲皮素还可与中期因子(midkine, MK)siRNA 联合应用促进细胞凋亡,诱导细胞周期 G1 期停滞,并通过下调 PI3K/PTEN, MAPK 和 NF- κ B 信号通路的表达抑制 PC-3 和 CD44⁺/CD133⁺细胞的迁移,从而有效消除癌症和癌症干细胞^[28-29]。Erdogan 等^[30]研究结果表明,芹菜素诱导细胞周期停滞,促进外源性凋亡途径,并且部分通过下调 PI3K/AKT 和 NF- κ B 信号传导来减少前列腺癌细胞干细胞的迁移。有报道称柚皮苷和阿托伐他汀组合用药,降低了前列腺癌细胞中 p-AKT, Bcl-2, AR, p-STAT3 和 survivin 蛋白的表达,但增加了 Bax 蛋白的表达,抑制了细胞生长并诱导细胞凋亡^[31]。Adhami 等^[32]研究结果表明,当非瑟酮与其他治疗药物联合使用时,可抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,还使 TRAIL 抗性雄激素依赖性细胞 LNCaP 和雄激素依赖性细胞 DU145 和 PC-3 前列腺癌细胞对 TRAIL 诱导的死亡敏感。Cho 等^[33]研究证明,昆明鸡血藤素通过触发死亡受体 5 的上调,使前列腺癌细胞对肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(TRAIL)敏感,导致 Caspase 依赖性和非依赖性 TRAIL 介导的细胞凋亡。姚欣等^[34]发现,从藤茶中提取的黄酮类有效部位过调控 PI3K/AKT 信号通路抑制人前列腺癌 LNCaP 细胞的增殖,并下调 p-AKT 和 Bcl-2 蛋白的表达,诱导凋亡。饶红等^[35]的结果表明,淫羊藿素具有阻止雄激素受体 AR 和 AKT 磷酸化生成反应来实现抑制肿瘤生长的作用,并通过提高 E-钙黏蛋白来增加肿瘤细胞与基质之间的黏附力,降低降钙素分泌,从而阻止原发性肿瘤细胞脱落而降低其转移。

2.2 生物碱类化合物

有研究结果表明^[36],苦参碱能通过诱导 PC-3 细胞周期阻滞于 G0/G1 期,调控 PI3K/AKT/Bcl-2 信号通路表达来抑制人前列腺癌 PC-3 细胞的生长增殖,并诱导其凋亡。青藤碱通过下调 miR-23a 表达诱导前列腺癌细胞中 PI3K/AKT 和 JAK/STAT 信号通路的失活,从而抑制细胞增殖、迁移、侵

袭并促进细胞凋亡^[37]。喜树碱可提高前列腺癌细胞 LNCaP 的 AKT 磷酸化,增强 hTERT 的磷酸化和易位,诱导端粒酶活性上调,从而抑制前列腺癌细胞生长^[38]。

2.3 萜类化合物

Sachan 等^[39]从中药点地梅中提取的三萜皂苷类化合物 Afrocyclamin A 可激活细胞的凋亡及自噬,并通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号传导途径而增强其抗肿瘤活性。双氢青蒿素则是通过抑制细胞内与 HIF-1 α 相关的 PI3K/AKT 途径降低糖酵解来抑制 LNCaP 细胞增殖并诱导细胞凋亡^[40]。王燕等^[41]从霞草根中分离的霞草苷 II 可通过 PI3K/AKT 和 ERK/MAPK 通路下调 CXCR4 的表达,抑制前列腺癌细胞 DU145 的细胞侵袭能力。

2.4 木质素类化合物

有研究表明,粗糠柴毒素通过激活 AMPK 途径诱导前列腺癌细胞产生早期自噬,并通过抑制人前列腺 CSC 中的 PI3K/AKT/mTOR 途径诱导细胞凋亡^[42]。牛蒡子苷对前列腺癌耐酸性细胞 PC-3AcT 的细胞毒性是基于 ROS 驱动的线粒体损伤,并对 PI3K/AKT/mTOR 途径抑制^[43]。

2.5 其他化合物

除了上述几种化合物,酚类、多糖类、醌类及一些中药有效部位和复方药同样通过 PI3K/AKT 信号通路对前列腺癌具有一定的治疗保护作用。有研究表明^[44]姜黄素通过提高前列腺癌 PC-3 细胞中 p53 和 Caspase-3 的表达,降低 AKT 的 NF- κ B(p65)的转录活性来达到抑制细胞增殖,促进其凋亡的作用。方芳等^[45]研究发现,胡桃醌能够促进前列腺癌细胞内 ROS 异常积累,抑制 PI3K/AKT 途径,导致 Nrf2 活性下降,抑制前列腺癌细胞的增殖。枸杞花粉多糖通过诱导细胞凋亡来抑制前列腺癌 DU145 细胞增殖,并能抑制裸鼠皮下移植前列腺癌细胞瘤模型中肿瘤的生长,降低肿瘤的体积及质量,其作用机制与抑制细胞 PI3K/AKT 信号通路的激活以及下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达水平,上调凋亡蛋白 Bax、caspase-9 和 caspase-3 的表达水平有关^[46]。印度楝叶乙醇提取物可通过抑制 PI3K/AKT 通路,增加细胞色素 C 和 caspase-3 活性诱导细胞凋亡,还可通过降低细胞周期蛋白 D1 表达和增加 p21 来调节细胞增殖^[47]。肿节风通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,抑制人前列腺癌细胞 DU-145 的增殖^[48]。宋竖旗等^[49]

研究表明, 前列消癥汤能下调磷酸化的 AKT、mTOR 和 NF- κ B 表达, 上调 PTEN 表达, 这可能是中药复方治疗前列腺癌的分子机制之一。

3 讨论

作为一种在全球范围内具有高发病率和高死亡率的常见男性肿瘤, 前列腺癌的预防和治疗对男性健康状况和生活质量的提高具有重要意义。PI3K/AKT 信号通路是肿瘤中的经典信号通路, PI3K/AKT 信号通路失调见于多种人类疾病, 包括癌症、糖尿病、心血管疾病和神经疾病。中药成分在防治癌症方面具有明显疗效, 且不良反应相对较少, 越来越得到医患的重视。本文通过对中药成分或有效部位结合 PI3K/AKT 信号通路治疗缓解癌症进行总结, 为进一步指导中药或制剂抗癌有效成分的发现和分离提供依据。另外, 以 PI3K/AKT 为治疗靶点, 从抑制 AKT 的激活途径与机制角度出发, 利用中药成分及药物联用等方式治疗缓解癌症, 深入研究 PI3K/AKT 调控的相关信号通路与癌症的关系, 将为临床治疗癌症提供新思路和治疗策略。

REFERENCES

- FERLAY J, STELIAROVA-FOUCHER E, LORTET-TIEULENT J, et al. Reprint of: Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(9): 1201-1202.
- SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. *CA: A Cancer J Clin*, 2019, 69(1): 7-34.
- BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA: A Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- BARTHOLOMEUSZ C, GONZALEZ-ANGULO A M. Targeting the PI3K signaling pathway in cancer therapy[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2012, 16(1): 121-130.
- SHI F, WANG Y C, ZHAO T Z, et al. Effects of simulated microgravity on human umbilical vein endothelial cell angiogenesis and role of the PI3K-Akt-*ENOS* signal pathway[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e40365. Doi: 10.1371/journal.pone.0040365
- BITTING R L, ARMSTRONG A J. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in castration-resistant prostate cancer[J]. *Endocr-Relat Cancer*, 2013, 20(3): R83-R99.
- BOSSE T, TER HAAR N T, SEEGER L M, et al. Loss of ARID1A expression and its relationship with PI3K-Akt pathway alterations, TP53 and microsatellite instability in endometrial cancer[J]. *Mod Pathol*, 2013, 26(11): 1525-1535.
- YUE S H, LI J J, LEE S Y, et al. Cholesteryl ester accumulation induced by PTEN loss and PI3K/AKT activation underlies human prostate cancer aggressiveness[J]. *Cell Metab*, 2014, 19(3): 393-406.
- ANTONARAKIS E S, LU C X, WANG H, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11): 1028-1038.
- STEELMAN L S, CHAPPELL W H, ABRAMS S L, et al. Roles of the Raf/MEK/ERK and PI3K/PTEN/Akt/mTOR pathways in controlling growth and sensitivity to therapy-implications for cancer and aging[J]. *Aging*, 2011, 3(3): 192-222.
- YANG J, ZOU Y, JIANG D. Honokiol suppresses proliferation and induces apoptosis via regulation of the miR 21/PTEN/PI3K/AKT signaling pathway in human osteosarcoma cells[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(4): 1845-1854.
- KUMAR D, HALDAR S, GORAIN M, et al. Epoxyazadiradione suppresses breast tumor growth through mitochondrial depolarization and caspase-dependent apoptosis by targeting PI3K/Akt pathway[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 52. Doi: 10.1186/s12885-017-3876-2.
- KAR S, DEB M, SENGUPTA D, et al. An insight into the various regulatory mechanisms modulating human DNA methyltransferase 1 stability and function[J]. *Epigenetics*, 2012, 7(9): 994-1007.
- RAFALSKI V A, BRUNET A. Energy metabolism in adult neural stem cell fate[J]. *Prog Neurobiol*, 2011, 93(2): 182-203.
- WANG J, XU F, ZHU D, et al. *Schistosoma japonicum* soluble egg antigens facilitate hepatic stellate cell apoptosis by downregulating Akt expression and upregulating p53 and DR5 expression[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2014, 8(8): e3106. Doi: 10.1371/journal.pntd.0003106.
- OH S, KIM H, NAM K, et al. Silencing of Glut1 induces chemoresistance via modulation of Akt/GSK-3 β /catenin/survivin signaling pathway in breast cancer cells[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2017(636): 110-122.
- ROBEY R B, HAY N. Is Akt the "Warburg kinase"—Akt-energy metabolism interactions and oncogenesis[J]. *Semin Cancer Biol*, 2009, 19(1): 25-31.
- ZHOU Y, LI S, LI J, et al. Effect of microRNA-135a on cell proliferation, migration, invasion, apoptosis and tumor angiogenesis through the IGF-1/PI3K/Akt signaling pathway in non-small cell lung cancer[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(4): 1431-1446.
- FU X, HALIM A, TIAN B. MT1-MMP downregulation via the PI3K/Akt signaling pathway is required for the mechanical stretching-inhibited invasion of bone-marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 14133-14144.
- CHANG C Z, WU S C, CHANG C M, et al. Arctigenin, a potent ingredient of *Arctium lappa* L., induces endothelial nitric oxide synthase and attenuates subarachnoid hemorrhage-induced vasospasm through PI3K/Akt pathway in a rat model[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 1-10. Doi: 10.1155/2015/490209.
- CHENG T C, DIN Z H, SU J H, et al. Sinulariolide suppresses cell migration and invasion by inhibiting matrix metalloproteinase-2/-9 and urokinase through the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in human bladder cancer cells[J]. *Mar Drugs*, 2017, 15(8). Doi: 10.3390/md15080238.

- [22] WEI C, BAI W K, WANG Y, et al. Combined treatment of PC-3 cells with ultrasound and microbubbles suppresses invasion and migration[J]. *Oncol Lett*, 2014, 8(3): 1372-1376.
- [23] LÜ L, TANG D, WANG L, et al. Gambogic acid inhibits TNF- α -induced invasion of human prostate cancer PC₃ cells *in vitro* through PI3K/Akt and NF- κ B signaling pathways[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2012, 33(4): 531-541.
- [24] RIQUELME I, TAPIA O, ESPINOZA J A, et al. The gene expression status of the PI3K/AKT/mTOR pathway in gastric cancer tissues and cell lines[J]. *Pathol Oncol Res*, 2016, 22(4): 797-805.
- [25] DIVAKAR S, SARAVANAN K, KARTHIKEYAN P, et al. Iminoamine based novel androgen receptor antagonist exhibited anti-prostate cancer activity in androgen independent prostate cancer cells through inhibition of AKT pathway[J]. *Chem-Biol Interactions*, 2017(275): 22-34.
- [26] MA W L, JENG L B, LAI H C, et al. Androgen receptor enhances cell adhesion and decreases cell migration via modulating β 1-integrin-AKT signaling in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Cancer Lett*, 2014, 351(1): 64-71.
- [27] 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.
- [28] SUN S, GONG F, LIU P, et al. Metformin combined with quercetin synergistically repressed prostate cancer cells via inhibition of VEGF/PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Gene*, 2018(664): 50-57.
- [29] ERDOGAN S, TURKEKUL K, DIBIRDIK I, et al. Midkine downregulation increases the efficacy of quercetin on prostate cancer stem cell survival and migration through PI3K/AKT and MAPK/ERK pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018(107): 793-805.
- [30] ERDOGAN S, DOGANLAR O, DOGANLAR Z B, et al. The flavonoid apigenin reduces prostate cancer CD44⁺ stem cell survival and migration through PI3K/Akt/NF- κ B signaling[J]. *Life Sci*, 2016(162): 77-86.
- [31] WU X F, HUANG Z B, LIU J L, et al. Effects and mechanism of inhibition of naringin in combination with atorvastatin on prostate cancer cells *in vitro* and *in vivo*[J]. *Phytochem Lett*, 2019(32): 168-176.
- [32] ADHAMI V M, SYED D N, KHAN N, et al. Dietary flavonoid fisetin: A novel dual inhibitor of PI3K/Akt and mTOR for prostate cancer management[J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 84(10): 1277-1281.
- [33] CHO H D, GU I A, WON Y S, et al. Auricularin sensitizes primary prostate cancer cells to TRAIL-mediated apoptosis through up-regulation of the DR5-dependent pathway[J]. *Food Chem Toxicol*, 2019(126): 223-232.
- [34] YAO X, LIN J Y, GUO D, et al. Mechanism research on the proliferation inhibition of human prostate cancer cells LNCaP by Tengcha extract with PI3K/Akt/Bcl-2 pathway[J]. *Fujian Med J(福建医药杂志)*, 2018, 40(2): 105-107.
- [35] RAO H, WU F Y, CHEN D S. Effects of icariin on signaling pathways of phosphatidylinositol 3-kinase(PI3K)/protein kinase B(Akt) and E-cadherin in prostate cancer tissues of BALB/c-nu nude mice[J]. *J Emerg Tradit Chin Med(中国中医急症)*, 2018, 27(5): 789-792, 796.
- [36] YANG X S, DENG X Z, XIAN S Y, et al. PI3K/AKT/Bcl-2 signaling pathway mediates human prostate cancer PC-3 cell apoptosis and analysis on matrine intervention effect[J]. *J Mod Med Heal(现代医药卫生)*, 2017, 33(15): 2266-2269.
- [37] XU F, LI Q, WANG Z, et al. Sinomenine inhibits proliferation, migration, invasion and promotes apoptosis of prostate cancer cells by regulation of miR-23a[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019(112): 108592. Doi: 10.1016/j.biopha.2019.01.053
- [38] DILSHARA M G, JAYASOORIYA R G P T, CHOI Y H, et al. Camptothecin induces c-Myc- and Sp1-mediated hTERT expression in LNCaP cells: Involvement of reactive oxygen species and PI3K/Akt[J]. *Food Chem Toxicol*, 2019(127): 53-60.
- [39] SACHAN R, KUNDU A, JEON Y, et al. Afrocyclamin A, a triterpene saponin, induces apoptosis and autophagic cell death via the PI3K/Akt/mTOR pathway in human prostate cancer cells[J]. *Phytomedicine*, 2018(51): 139-150.
- [40] ZHU W, LI Y, ZHAO D, et al. Dihydroartemisinin suppresses glycolysis of LNCaP cells by inhibiting PI3K/AKT pathway and downregulating HIF-1 α expression[J]. *Life Sci*, 2019(233): 116730. Doi: 10.1016/j.lfs.2019.116730.
- [41] WANG Y, WANG F L, LIU J, et al. Oldhamianoside II downregulates CXCR4 expression through PI3K/AKT and ERK/MAPK pathways to inhibit DU145 cells invasion[J]. *J Pract Oncol(实用肿瘤杂志)*, 2013, 28(1): 71-74.
- [42] KUMAR D, SHANKAR S, SRIVASTAVA R K. Rottlerin induces autophagy and apoptosis in prostate cancer stem cells via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Cancer Lett*, 2014, 343(2): 179-189.
- [43] LEE Y J, OH J E, LEE S H. Arctigenin shows preferential cytotoxicity to acidity-tolerant prostate carcinoma PC-3 cells through ROS-mediated mitochondrial damage and the inhibition of PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 505(4): 1244-1250.
- [44] LI S. Influence of curcumin on proliferation and apoptosis of prostate cancer PC-3 cells by modulating the PI3K/Akt and NF- κ B signaling pathways[D]. Guangzhou: Guangzhou Medical University, 2017.
- [45] FANG F, CHEN S, ZHANG W S, et al. Juglone promote oxidative stress through PI3K/AKT pathway in prostate cancer cell[J]. *Acta Univ Med Anhui(安徽医科大学学报)*, 2018, 53(1): 63-66.
- [46] 陈菲. 枸杞花粉多糖对前列腺癌细胞 PI3K/AKT 信号通路的作用研究[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2019.
- [47] GUNADHARINI D N, ELUMALAI P, ARUNKUMAR R, et al. Induction of apoptosis and inhibition of PI3K/Akt pathway in PC-3 and LNCaP prostate cancer cells by ethanolic neem leaf extract[J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 134(3): 644-650.
- [48] ZHOU S Y, DING W J, ZHANG S W. Influence of *Sarcandra glabra* on multiplication and apoptosis of human prostatic cancer DU-145 cells[J]. *Liaoning J Tradit Chin Med(辽宁中医杂志)*, 2012, 39(1): 172-175.
- [49] 宋竖旗, 张亚强, 薄海. 前列消癥汤对前列腺癌 PC-3 细胞 PI3K/Akt 信号通路表达的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2014(20): 455-458.

收稿日期: 2020-09-09
(本文责编: 陈怡心)