

水飞蓟宾防治前列腺癌的研究进展

李建辉, 吕雪姣, 姜颖*

(黑龙江中医药大学基础医学院, 哈尔滨 150040)

摘要: 前列腺癌(prostate cancer, PCa)是老年男性中最常见的恶性肿瘤之一。早期前列腺癌患者对去势治疗很敏感, 但绝大多数病例会复发, 转变为去势抵抗性前列腺癌。因此, 需要探索新的治疗靶点和治疗方法。水飞蓟宾(silibinin, silybin, SB)是一种天然黄酮类化合物, 对PCa具有良好的防治作用。研究发现, 水飞蓟宾能够通过抑制PCa细胞的增殖、诱导其凋亡、抑制其细胞周期和血管生成以及调节信号通路和改善微环境来治疗PCa。对水飞蓟宾预防治疗PCa的作用机制研究较多, 并且体现出了明显的优势。近年来, 由于对水飞蓟宾衍生物的开发研究, 大大加强了它的治疗效果, 使其在临床上的应用越来越广泛。本文综述了其对PCa的作用机制, 以期为水飞蓟宾治疗PCa的临床应用提供理论依据。

关键词: 水飞蓟宾; 前列腺癌; 预防; 治疗

Research progress of silybin in the prevention and treatment of prostate cancer

LI Jianhui, LYU Xuejiao, JIANG Ying*

(Basic Medical College of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

Abstract: Prostate cancer (PCa) is one of the most common malignant tumors in elderly men. Patients with early PCa are very sensitive to castration treatment, but most cases will relapse and turn into castration resistant PCa. Therefore, it is necessary to explore new therapeutic targets and treatment. Silibinin is a natural flavonoid, which has a good preventive and therapeutic effect on PCa. The study found that silibinin can treat PCa by inhibiting the proliferation of PCa cells, inducing apoptosis, inhibiting cell cycle and angiogenesis, regulating signal pathway and improving microenvironment. There are many studies on the mechanism of silibinin in the prevention and treatment of PCa, and it shows obvious advantages. In recent years, due to the development and research of silibinin derivatives, its therapeutic effect has been greatly strengthened, making it more and more widely used in clinical practice. This paper reviews its mechanism of action on PCa, in order to provide a theoretical basis for the clinical application of silybin in the treatment of PCa.

Key Words: silibinin; prostate cancer; prevention; treatment

水飞蓟宾(silibinin, silybin, SB)是天然黄酮类抗氧化剂, 为菊科植物水飞蓟果实中的一种主要成分。水飞蓟果实中含有大量的黄酮木脂素类

化合物, 主要成分为水飞蓟素(silymarin), 分子式是 $C_{25}H_{22}O_{10}$ 。水飞蓟素是水飞蓟宾(silibinin)、脱氢水飞蓟宾、异水飞蓟宾、聚水飞蓟宾、水飞蓟

收稿日期: 2022-04-26

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(81804158); 黑龙江省自然科学基金项目(H2016074)

第一作者: E-mail: 1538542025@qq.com

*通信作者: E-mail: jiangying1222@163.com

亭、水飞蓟宁等7种化合物的总称。这些化学组分中,水飞蓟宾含量最多(占60%~70%),生物活性也最强。目前,水飞蓟宾在临床上主要用于治疗慢性肝病,可直接修复、稳定肝细胞膜,调节肝脂肪代谢,减轻有毒物质引起的脂质过氧化反应,具有降酶保肝等作用。近几年的研究发现,水飞蓟宾具有多效性抗癌作用。自Zi等^[1]于1999年在*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*杂志上首次报道了水飞蓟宾可以发挥抗前列腺癌效果后,先后有多个研究小组报道了水飞蓟宾可以显著抑制前列腺癌的生长^[2,3]。而对于水飞蓟宾的抗肿瘤活性及相关分子机制,目前认为可能与凋亡诱导、细胞周期阻滞、抑制血管生成、抑制侵袭转移以及逆转多药耐药等方面有关。另外,水飞蓟宾还可以对前列腺癌相关的生长因子、细胞周期调节因子和血管内皮生长因子等产生影响,实现对细胞生长以及有丝分裂的抑制作用^[4],或者是抑制细胞周期的进程,这对前列腺癌的预防以及治疗都具有重要意义^[5]。本文阐述了水飞蓟宾通过调节前列腺癌细胞的增殖、侵袭转移、凋亡、细胞周期、血管生成、信号通路和微环境来抑制前列腺癌的作用机制,具体见表1。

1 水飞蓟宾来源及药理学主要作用

1.1 水飞蓟宾的来源

水飞蓟属于菊科植物,原产地为南欧以及北

非,在民间常用于对肝脏疾病的治疗,人们称之为“天然的保肝药”。现在,水飞蓟宾被广泛用于治疗肝硬化、肝炎、肝损伤等。1968年,Wagner等^[18]在菊科药用植物水飞蓟制种(种子的种皮中)提取出黄酮类化合物,并将之命名为水飞蓟素,它是非常强的抗氧化剂,具有清除自由基和活性氧的作用,能够提升细胞的抗氧化能力。水飞蓟素中还存在少量的水飞蓟宾同分异构体,分别是:异水飞蓟宾、水飞蓟宁和水飞蓟亭^[19],在水飞蓟素的构成中这四种化合物的比例约为3:1:1:1,其中水飞蓟宾的含量是最多的,而且它的活性也是最高的^[20]。目前研究也证实了水飞蓟素最主要的成分便是水飞蓟宾,水飞蓟宾由黄杉素(taxifolin)和松柏醇(coniferyl alcohol)耦合而成,故水飞蓟素又称为类黄酮木酚素。

1.2 水飞蓟宾的药理学作用

在过去几十年中,草药提取物在各种癌症类型的预防或治疗中发挥着极其重要的作用^[21]。有统计数据显示,将近60%的癌症治疗或预防常用药物来自植物,在不同种类的天然化合物中,黄酮类化合物引起了研究者的注意,因为它们是一种非常有效的抗氧化剂、细胞生长抑制剂、凋亡诱导剂和抗增殖剂^[22]。在几种天然存在的类黄酮中,水飞蓟宾具备多种药理作用。研究表明,水飞蓟宾可保护肝脏并且能够促进肝细胞的再生^[23,24],还能够影响心肌细胞和机体的心血管系统^[25],对细胞膜的稳定和免疫调节也有一定的积

表1 水飞蓟宾对前列腺癌细胞的作用途径

作用途径	作用的蛋白或通路	参考文献
增殖	ROS	[6]
侵袭和转移	ALDH1A1、RAR α 、Ets1、MMP9	[7]
凋亡	NOX4、Ca ²⁺ 、caspase3、caspase12	[8,9]
细胞周期	cyclinA、cyclinD1、cyclinE、CDK2、CDK4、CDK1s	[10]
血管生成	VEGF、VEGF-R2、HIF-1 α 、iNOS	[11]
信号通路	EGFR、ERK1/2、TGF- α 、IGF-1、IGF-1R、IGFBP-3、STAT3、IKK- α	[12-15]
肿瘤微环境	α -SMA、NF- κ B、TNF- α 、TGF- β 、TGF- β 2、IL-6	[16,17]

注: ROS: 活性氧; ALDH1A1: 乙醛脱氢酶1A1; RAR α : 视黄酸受体 α ; Ets1: 视网膜E26转录因子-1; MMP9: 基质金属蛋白酶9; NOX4: 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶4; caspase3: 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3; cyclinA: 细胞周期蛋白A; CDK2: 细胞周期蛋白依赖性激酶2; CDK1s: 细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂; VEGF: 血管内皮生长因子; HIF-1 α : 缺氧诱导因子-1 α ; iNOS: 诱导型一氧化氮合酶; EGFR: 表皮生长因子受体; ERK1/2: 细胞外信号调节激酶1/2; TGF- α : 转化生长因子- α ; IGF-1: 胰岛素样生长因子-1; IGFBP-3: 胰岛素样生长因子结合蛋白-3; STAT3: 转录激活因子3; IKK- α : I κ B激酶- α ; α -SMA: α -平滑肌肌动蛋白; NF- κ B: 核因子- κ B; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL-6: 白细胞介素-6

极作用^[24], 且具备抗脂质过氧化作用以及影响花生四烯酸代谢的功能^[26]。而另一些研究表明, 水飞蓟宾还具有降低血脂和抗动脉粥样硬化的功能, 对心肌和肾脏有保护作用, 并对糖尿病有一定的治疗作用^[27]。作为天然抗癌剂, 水飞蓟宾对正常细胞几乎不产生任何不良影响, 但它能够最大限度地诱导肿瘤细胞凋亡^[28]。体外研究显示, 水飞蓟宾在包括雄性激素依赖型和非依赖型PCa在内的多种癌症模型中显示出较强的抗肿瘤活性^[29]。水飞蓟宾也用于与化疗药物的联合研究, 以提高抗癌药物的治疗潜力^[30]。它与不同抗癌药物之间有许多联合化疗策略, 据报道, 水飞蓟宾与砷联合作用时可以增强其促进凋亡和抑制转移的能力^[31], 而与紫杉醇联合作用时则可以增强其对细胞周期的抑制作用^[32]。

2 水飞蓟宾对前列腺癌细胞增殖、侵袭转移与凋亡的调节作用

研究表明, 抑制小鼠体内PCa细胞的增殖和诱导PCa细胞凋亡, 可以有效缓解肿瘤的发生发展^[33]。而细胞内ROS的产生可以诱发细胞内质网应激, 进而促使PCa细胞凋亡, 抑制PCa细胞增殖^[6,34]。Singh等^[35]研究发现, 水飞蓟宾可以通过内源性途径介导PCa细胞凋亡。当水飞蓟宾作用于PCa细胞后, 可通过NOX4表达触发细胞内线粒体产生ROS, ROS的产生导致细胞内Ca²⁺浓度增加, 而内质网是Ca²⁺的主要细胞内储存室, ROS生成使细胞内Ca²⁺稳态遭到破坏, 导致内质网应激, 进而导致了PCa细胞的凋亡^[8]。

还有证据表明, 水飞蓟宾对人前列腺癌LNCaP细胞、DU145细胞以及PC-3细胞具有抑制作用, 而对人类正常的前列腺上皮细胞没有任何影响^[28]。在异种移植和转基因小鼠前列腺癌(TRAMP)模型中进行的体内研究表明, 喂食水飞蓟宾的小鼠的PCa细胞生长减缓, 同时凋亡增加, 抑制了PCa的发展^[36]。在体外实验中, 用不同浓度的水飞蓟宾处理前列腺癌PC-3细胞, 通过平板克隆实验和MTT实验得知水飞蓟宾剂量依赖性地抑制前列腺癌PC-3细胞的增殖。将用水飞蓟宾处理过后的PCa细胞, 通过Western Blot检测其凋亡相关蛋白caspase3、caspase12的表达, 结果发现, 随着

药物浓度的增加, cleaved-caspase3和cleaved-caspase12的表达增加, 表明水飞蓟宾促进PCa细胞凋亡呈剂量依赖性^[9]。

水飞蓟宾还能够通过相关的代谢途径来抑制PCa细胞的侵袭转移。它能够抑制DU145细胞ALDH1A1的表达, 而ALDH1A1在细胞中的表达又与RAR α 、Ets1呈正相关^[37]。当Ets1基因被抑制表达之后, 可以减少MMP9分泌蛋白的产生, 而MMP9与肿瘤的侵袭、转移密切相关, 表明水飞蓟宾对前列腺癌DU145细胞的迁移、侵袭具有抑制作用^[7]。

以上结果表明, 水飞蓟宾对抑制PCa细胞的增殖和促进其凋亡有积极作用。水飞蓟宾可以通过内源性途径、诱导细胞内凋亡蛋白cleaved-caspase3和cleaved-caspase12的表达量增加来抑制PCa细胞的增殖并促进其凋亡; 也可以通过相关的代谢途径来抑制PCa细胞的侵袭转移。作为已经被验证且有效的途径, 或许在将来的研究中可以进一步探究这些途径与PCa的内在联系, 增强水飞蓟宾对PCa的治疗效果。

3 水飞蓟宾对前列腺癌细胞周期的抑制作用

癌症可以被视为一种控制细胞周期的疾病, 它会改变细胞周期机制的所有组成部分, 以调节细胞生长的起始和进展。细胞周期缺陷是癌细胞最常见的特征之一, 它会引起正常细胞的异常分裂, 从而导致癌症发生。CDKs、cyclinD1以及CDKIs都可对细胞周期进行调控。只要细胞的周期调控发生了紊乱, 细胞就有可能产生恶性转化^[38]。在一些肿瘤细胞中, 靶向CDKs可以抑制细胞周期进程, 并可能减缓细胞生长或诱导凋亡^[30]。由此可知, 抑制癌细胞细胞周期进展的药物可能导致癌细胞的生长停滞, 甚至凋亡。

水飞蓟宾可以降低细胞周期调节因子, 如cyclinA、cyclinE、cyclinD1、CDK2和CDK4的表达; 并增加CDKIs(如cip1/p21和kip1/p27)、细胞因子和CDKs家族糖蛋白的表达^[10]。CDKIs家族中的cip1/p21和kip1/p27可以在水飞蓟宾的作用下与CDK2结合, 通过对蛋白质的磷酸化反应进行调节, 从而对细胞周期的各阶段进行调控^[39]。在研究中发现, 水飞蓟宾能够使前列腺癌LNCaP细胞

以及DU145细胞停止在细胞周期的G₁期,且能够抑制视网膜母细胞瘤蛋白(retinoblastoma protein, Rb)的磷酸化,增加Rb-E2F复合物形成,这与其抑制CDKs以及cyclinD1的活性存在密切联系^[40]。还有研究表明,由于水飞蓟宾能够提高cip1/p21和kip1/p27两种抑制剂的表达,进而纠正内源性细胞周期调控紊乱^[41],最终抑制了PCa细胞的增殖。

水飞蓟宾可以抑制大鼠PCa细胞的DNA合成,并能够有效诱导PCa细胞的凋亡,而G₂期检查点主要与DNA损伤有关,这可能与PCa细胞周期的G₂阻滞密切相关^[42]。并且研究中也发现,水飞蓟宾与阿霉素协同作用后,对细胞周期进程中G₂-M阻滞较为显著,从而诱导PCa细胞死亡。G₂-M期阻滞的潜在机制显示,联合用药对细胞分裂周期蛋白25同源蛋白C、细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶cdc2-p34和cyclinB1的表达以及细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶cdc2-p34活性有强烈的抑制作用^[43]。单纯使用水飞蓟宾或者单纯使用阿霉素,其细胞周期阻滞率在20%~40%之间;而二者联合使用时,其阻滞率则可以达到88%^[44]。联合使用水飞蓟宾和阿霉素,可以进一步提高药物的临床治疗效果,还能够有效降低阿霉素对心脏和肝脏的毒性^[45]。这也为水飞蓟宾的应用提供了又一条思路。

以上结果表明,水飞蓟宾可以通过对细胞周期调节因子的影响来诱导PCa细胞生长停滞,但是如果配合其他药物联合作用会进一步提升其对PCa细胞周期的抑制作用。水飞蓟宾与其他药物的联合使用,将是未来临床研究的重点方向。

4 水飞蓟宾对前列腺癌血管生成的抑制作用

VEGF可以促进肿瘤中血管生成进而刺激实体肿瘤的生长。水飞蓟宾可以通过降低VEGF水平抑制血管生成,也可以抑制iNOS来发挥其抗血管生成的作用,并且水飞蓟宾的抗血管生成作用呈剂量依赖性^[46]。水飞蓟素能够有效抑制前列腺癌DU145细胞VEGF的分泌,从而抑制内皮细胞组织内血管的形成,降低PCa中微血管的密度^[47]。Raina等^[11]研究表明,使用TRAMP模型研究水飞蓟宾对PCa进展和转移的阶段特异性抑制作用时发现,在PCa发展的早期阶段,水飞蓟宾主要通过抑制PCa细胞增殖发挥作;而当用水飞蓟宾饲喂中晚

期PCa模型小鼠时,则通过其抑制细胞增殖、血管生成的作用来降低肿瘤等级,其中,VEGF及其相关受体、VEGF-R2、HIF-1 α 和iNOS的表达降低证明水飞蓟宾能够抑制PCa血管的生成。

肿瘤在缺氧条件下也可诱导血管生成。水飞蓟宾处理后可以抑制PCa细胞中缺氧诱导的NOX活性,而NOX可通过激活包括磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)/雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)在内的有丝分裂信号通路进而间接激活HIF-1 α 。因此,水飞蓟宾能够有效降低HIF-1 α 表达,进而抑制缺氧诱导的PCa细胞血管的生成^[48]。由此可知,水飞蓟宾抑制新生血管的形成,可能是其抗癌作用的一项重要机制。

5 水飞蓟宾对信号通路的调节作用

科罗拉多大学的Sharma等^[38]研究表明,水飞蓟宾可以通过抑制EGFR信号通路诱导细胞凋亡,也可以通过抑制EGFR和ERK1/2的活化进而抑制PCa细胞增殖。在早期PCa患者以及出现转移的PCa患者中,EGFR以及TGF- α 的水平均比较高。表皮生长因子家族受体的异常表达,会使ERK1/2激活,并依次激活细胞生长以及增殖的转录因子,促进PCa细胞增殖,进而发生转移^[49]。此外,ERK1/2被激活,还表示PCa向激素非依赖性恶性肿瘤的转变^[50]。而在前列腺癌DU145细胞中,水飞蓟宾可以抑制EGFR与配体的结合使EGFR的活化受阻,干扰EGFR的信号通路,从而对PCa起抑制作用^[51]。在前列腺癌LNCaP以及DU145细胞中,水飞蓟宾还能降低前列腺癌LNCaP和DU145细胞中的TGF- α 水平^[52],抑制TGF- α -EGFR-ERK1/2信号通路,进而抑制PCa的发展^[12]。

近年来,IGF/IGFR信号通路受到越来越多的关注。水飞蓟宾通过上调IGFBP-3的信号和蛋白质水平,抑制了IGF-1R介导的信号通路,从而抑制PCa细胞的增殖;此外,水飞蓟宾可显著降低血清IGF-1水平,上调IGFBP-3的表达,表明水飞蓟宾可通过调控IGF/IGFR/IGFBP-3信号通路以抑制PCa细胞增殖^[13]。

STAT信号通路与细胞增殖、凋亡、分化、侵

袭和转移密切相关。在肿瘤组织中, STAT3异常激活与肿瘤的形成、进展和转移相关的下游蛋白质的表达密切相关^[53]。有研究表明, 水飞蓟宾能抑制STAT3磷酸化、降低核内固醇调节元件结合蛋白1的表达以及减少脂质合成, 这些抑制的最终结果导致细胞生长停滞和细胞凋亡^[14]。在前列腺癌DU145细胞之中, 水飞蓟宾能够抑制STAT3的组成性激活, 并激活半胱天冬酶导致DU145细胞凋亡^[54], 由此可推断水飞蓟宾抑制STAT信号通路可能是水飞蓟宾发挥抗肿瘤作用的重要机制之一。

肿瘤细胞中NF- κ B信号通路的异常激活是肿瘤发生增殖和侵袭的重要原因之一。抑制NF- κ B信号通路也可能是抑制肿瘤生长的有效方法。Dhanalakshmi等^[15]研究显示, 在PCa中, 水飞蓟宾可以呈剂量依赖性地抑制IKK- α 激酶的活性, 进而抑制了NF- κ B抑制蛋白在丝氨酸32和36位点的磷酸化, 而NF- κ B的激活主要受其抑制蛋白的调控。因此, 说明水飞蓟宾也可以通过抑制NF- κ B信号通路来抑制PCa细胞的增殖和侵袭。

6 水飞蓟宾对前列腺癌微环境的影响

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是PCa的重要组成部分, 在肿瘤生长、血管生成、上皮-间质转化以及肿瘤的侵袭、转移中, TME都起着十分重要的作用。前列腺癌微环境包含众多的细胞和非细胞成分^[55]。其中, 肿瘤相关成纤维细胞(tumor-associated fibroblasts, TAF)在肿瘤进展和治疗中非常重要, TAF中的纤维蛋白可促进肿瘤纤维化, 并形成免疫细胞浸润的物理屏障, 从而抑制抗肿瘤药物在肿瘤组织中的传递^[56], TAF也可以通过产生促炎症因子和生长因子, 如TGF- β 、IL-6等, 来构建免疫抑制性TME并促进免疫逃逸^[57,58], 最终导致肿瘤细胞生长和转移。

水飞蓟宾是一种抗纤维化药物, 可显著抑制肿瘤微环境中的成纤维细胞增殖^[59], 它通过关闭NF- κ B激活产生的促炎症信号发挥作用, 并降低TNF- α 、TGF- β 、IL-6等细胞因子的表达^[16]。水飞蓟宾还可降低NF- κ B的表达以及TNF- α 和TGF- β 的分泌。表明水飞蓟宾可能在抑制NF- κ B激活以重塑TME中的TAF, 进而在抑制肿瘤生长方面发挥重要作用。

水飞蓟宾还可下调TAF中 α -SMA的表达, 而 α -SMA和TAF样表型的增加依赖TGF- β 2。水飞蓟宾对TGF- β 2有强烈的抑制作用, 可通过靶向PCa细胞间接抑制分化成纤维细胞和前列腺癌TAF中的 α -SMA表达和侵袭性, 而在PC-3细胞中也观察到水飞蓟宾对TGF- β 2表达和TAF样生物标记物的抑制作用^[17]。由此推测, 水飞蓟宾对前列腺癌微环境有积极的作用, 最终抑制PCa细胞的增殖。

另外, 前列腺癌微环境还能够影响肿瘤生长和肿瘤清除之间的平衡^[60]。而水飞蓟宾能够对细胞以及非细胞成分的前列腺癌微环境成分产生靶向作用, 可以与癌细胞相互作用^[61], 从而抑制肿瘤的生长及转移。

上述结果表明, 水飞蓟宾不仅可以作为前列腺癌的治疗药物, 还可以当作一种预防药物, 改善当前微环境状态, 预防早期病变。

7 水飞蓟宾衍生物抗前列腺癌的作用

水飞蓟宾的I期试验(剂量为13 g/d)表明, 水飞蓟宾在人体内具有安全性, 但由于葡萄糖醛化和硫酸化的首过代谢, 口服生物利用度较差。对局限性前列腺癌患者进行的II期临床试验表明, 口服大剂量水飞蓟宾植物体可导致血液中水飞蓟宾的高浓度, 但在前列腺中未检测到水飞蓟宾^[29,40]。因此, 寻找和构建具有增强效力和生物利用度的水飞蓟宾衍生物来治疗前列腺癌是非常迫切的。

在水飞蓟素中导致水飞蓟素颜色发黄的主要成分是脱氢水飞蓟宾(2,3-dehydrosilybin, DHS)。DHS是天然的水飞蓟宾脱氢衍生物, 它在自然界植物中含量非常少, 因而长期没有得到人们的重视^[62]。近年来研究发现, DHS表现出比水飞蓟宾更强的抗氧化活性^[63]。各种活性氧可以将鸟嘌呤氧化为8-羟基鸟嘌呤, 导致DNA发生损伤引起肿瘤, 而自由基清除剂可以阻止这一过程的发生^[64]。由此推测, 水飞蓟宾衍生物DHS作为自由基清除剂具有抑制肿瘤的作用。

在2,3-脱氢水飞蓟宾衍生物中, 7-O-甲基-2,3-二氢水飞蓟宾和7-O-乙基-2,3-脱氢水飞蓟宾(图1)是对前列腺癌LNCaP和PC-3细胞系最有效的化合物。与水飞蓟宾类似, 7-O-乙基-2,3-脱氢水飞蓟宾

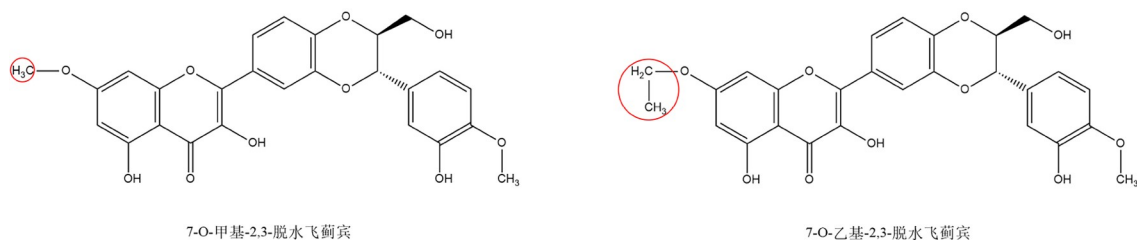


图1 水飞蓟宾衍生物及其活性基团

被证明能够在PC-3细胞G₀/G₁期产生阻滞作用,并诱导PC-3细胞凋亡。研究表明,通过对C-7处的酚羟基进行适当的化学修饰,使水飞蓟宾和2,3-脱水水飞蓟宾的抗增殖效应显著增强^[65]。

现阶段国内外学者研制了一系列的水飞蓟宾衍生物,如多种单脂的盐、糖苷以及卵磷脂复合物^[66]。在临床试验中,制备了多种水飞蓟宾衍生物,发现其对癌细胞具有抑制作用,并且细胞毒性更低,对PCa预防与治疗具有较为显著的临床效果。水飞蓟宾衍生物的开发丰富了癌症治疗药物的选择。

8 结语

在癌症的治疗过程中,天然产物一直起着非常重要的作用。水飞蓟宾作为水飞蓟素的主要成分,是一种天然多酚类黄酮和多靶点抗癌剂,在抑制肿瘤生长方面显示出良好的性能。这种天然黄酮及其相关衍生物能够干扰癌细胞细胞周期的调节、诱导细胞凋亡和增强几种肿瘤抑制因子,抑制生长和转录因子,从而发挥抗癌作用。而水飞蓟宾的抗氧化活性和在高剂量下对正常细胞无任何毒副作用的优势,也使其成为预防癌症的有效药物。水飞蓟宾的多效性抗癌作用,使其可以抑制PCa细胞周期的发展,抑制血管生成,调节信号通路,影响肿瘤细胞微环境,从而抑制PCa的生长、增殖^[67]。虽然水飞蓟宾对PCa有积极的治疗作用,但是目前其在诱导PCa细胞自噬和分化这两个方向的研究仍然不够充分,有待进一步探索。

尽管水飞蓟宾具有多效性抗癌作用,但其也有不足之处。它在人体内的溶解性差和生物利用度低,不能充分被人体吸收利用,现阶段可以积极发展纳米载体技术,进一步提高水飞蓟宾的作用疗效。但是在提高水飞蓟宾利用度的同时,也

会增加相关并发症的发生。为了解决这一问题,我们还可以通过修饰官能团来改善预后。此外,还可以从系统生物学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学中获得更现实的解决方法。因此,我们要积极展开相应研究,提高对癌症的预防以及治疗效果,加强对水飞蓟宾衍生物的研究分析,进一步提高生物利用度,积极探索与其他药物联合使用,提高临床疗效,加快其应用于临床领域。

综上,水飞蓟宾治疗PCa的作用及相关机制仍需深入研究,开发水飞蓟宾用于治疗PCa具有广阔的应用前景和重要的现实意义,对其他癌症的治疗也有一定的指导作用。

参考文献

- [1] Zi X, Agarwal R. Silibinin decreases prostate-specific antigen with cell growth inhibition via G₁ arrest, leading to differentiation of prostate carcinoma cells: Implications for prostate cancer intervention. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(13): 7490-7495
- [2] Wu K, Zeng J, Zhu G, et al. Silibinin inhibits prostate cancer invasion, motility and migration by suppressing vimentin and MMP-2 expression. *Acta Pharmacol Sin*, 2009, 30(8): 1162-1168
- [3] Singh RP, Raina K, Sharma G, et al. Silibinin inhibits established prostate tumor growth, progression, invasion, and metastasis and suppresses tumor angiogenesis and epithelial-mesenchymal transition in transgenic adenocarcinoma of the mouse prostate model mice. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(23): 7773-7780
- [4] Ting H, Deep G, Agarwal R. Molecular mechanisms of silibinin-mediated cancer chemoprevention with major emphasis on prostate cancer. *AAPS J*, 2013, 15(3): 707-716
- [5] 罗颂, 张羽, 何彦瑶, 等. 水飞蓟宾通过调控AMPK活性抑制自由脂肪酸诱导的肝细胞炎症因子分泌. *西北药理学杂志*, 2019, 34(1): 72-75
- [6] Kim MJ, Ku JM, Hong SH, et al. *In vitro* anticancer

- effects of JI017 on two prostate cancer cell lines involve endoplasmic reticulum stress mediated by elevated levels of reactive oxygen species. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 683575
- [7] Jiang Y, Song H, Jiang L, et al. Silybin prevents prostate cancer by inhibited the ALDH1A1 expression in the retinol metabolism pathway. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 574394
- [8] Kim SH, Kim KY, Yu SN, et al. Silibinin induces mitochondrial NOX4-mediated endoplasmic reticulum stress response and its subsequent apoptosis. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 452
- [9] 高歌, 范义增, 淡炜超, 等. 水飞蓟宾对前列腺癌细胞增殖、凋亡的影响及其作用机制. *现代泌尿外科杂志*, 2018, 23(10): 780-784
- [10] Zhu XX, Ding YH, Wu Y, et al. Silibinin: a potential old drug for cancer therapy. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2016, 9(10): 1323-1330
- [11] Raina K, Rajamanickam S, Singh RP, et al. Stage-specific inhibitory effects and associated mechanisms of silibinin on tumor progression and metastasis in transgenic adenocarcinoma of the mouse prostate model. *Cancer Res*, 2008, 68(16): 6822-6830
- [12] Tyagi A, Sharma Y, Agarwal C, et al. Silibinin impairs constitutively active TGF α -EGFR autocrine loop in advanced human prostate carcinoma cells. *Pharm Res*, 2008, 25(9): 2143-2150
- [13] Singh RP, Agarwal R. A cancer chemopreventive agent silibinin, targets mitogenic and survival signaling in prostate cancer. *Mutat Res*, 2004, 555(1-2): 21-32
- [14] Koltai T, Fliegel L. Role of silymarin in cancer treatment: facts, hypotheses, and questions. *J Evid Based Integr Med*, 2022. doi: 10.1177/2515690X211068826
- [15] Dhanalakshmi S, Singh RP, Agarwal C, et al. Silibinin inhibits constitutive and TNF α -induced activation of NF- κ B and sensitizes human prostate carcinoma DU145 cells to TNF α -induced apoptosis. *Oncogene*, 2002, 21(11): 1759-1767
- [16] Saber S, Goda R, El-Tanbouly GS, et al. Lisinopril inhibits nuclear transcription factor kappa B and augments sensitivity to silymarin in experimental liver fibrosis. *Int ImmunoPharmacol*, 2018, 64: 340-349
- [17] Ting HJ, Deep G, Jain AK, et al. Silibinin prevents prostate cancer cell-mediated differentiation of naïve fibroblasts into cancer-associated fibroblast phenotype by targeting TGF β 2. *Mol Carcinog*, 2015, 54(9): 730-741
- [18] Wagner H, Horhammer L, Munster R. On the chemistry of silymarin (silybin), the active principle of the fruits from *Silybum marianum* (L.) Gaertn. (*Carduus marianus* L.). *Arzneimittelforschung*, 1968, 18(6): 688-696
- [19] 陈汝静, 吴云杰, 胡凯莉. 水飞蓟宾药理作用研究进展. *上海中医药杂志*, 2021, 55(2): 90-96
- [20] 刘志刚, 李雪玲, 翁立冬, 等. 水飞蓟素药理作用研究进展. *辽宁中医药大学学报*, 2012, 14(10): 91-93
- [21] Li FS, Weng JK. Demystifying traditional herbal medicine with modern approach. *Nat Plants*, 2017, 3(8): 17109
- [22] Ansari R, Hasanzadeh M, Ehsani M, et al. Sensitive identification of silibinin as anticancer drug in human plasma samples using poly (β -CD)-AgNPs: a new platform towards efficient clinical pharmacotherapy. *Biomed pharmacother*, 2021, 140: 111763
- [23] 陈惠云. 水飞蓟宾抑制肝癌HepG2细胞侵袭和转移的作用及机制研究[D]. 福州: 福建中医药大学, 2017: 2
- [24] 鲁小梅, 王盛, 刘瑞江, 等. 水飞蓟素抗肿瘤作用及其机制研究进展. *中国药理学与毒理学杂志*, 2009, 23(4): 320-324
- [25] 陈旭, 王晓武, 江丽青, 等. 水飞蓟宾对内毒素血症心肌损伤的保护作用及机制. *天津医药*, 2019, 47(8): 794-799
- [26] Marmouzi I, Bouyahya A, Ezzat SM, et al. The food plant *Silybum marianum* (L.) Gaertn.: phytochemistry, ethnopharmacology and clinical evidence. *J Ethnopharmacol*, 2021, 265: 113303
- [27] Islam A, Mishra A, Siddiqui MA, et al. Recapitulation of evidence of phytochemical, pharmacokinetic and biomedical application of silybin. *Drug Res (Stuttg)*, 2021, 71(9): 489-503
- [28] 于明. 水飞蓟宾抗肿瘤及对神经元细胞保护作用机制的研究[D]. 吉林: 吉林化工学院, 2019: 9-10
- [29] Flaig TW, Gustafson DL, Su LJ, et al. A phase I and pharmacokinetic study of silybin-phytosome in prostate cancer patients. *Invest New Drugs*, 2007, 25(2): 139-146
- [30] Jahanafrooz Z, Motamed N, Rinner B, et al. Silibinin to improve cancer therapeutic, as an apoptotic inducer, autophagy modulator, cell cycle inhibitor, and microRNAs regulator. *Life Sci*, 2018, 213: 236-247
- [31] Prajapati V, Kale RK, Singh RP. Silibinin combination with arsenic strongly inhibits survival and invasiveness of human prostate carcinoma cells. *Nutr Cancer*, 2015, 67(4): 647-658
- [32] Zhang Y, Ge Y, Ping X, et al. Synergistic apoptotic effects of silibinin in enhancing paclitaxel toxicity in human gastric cancer cell lines. *Mol Med Rep*, 2018, 18: 1835-1841
- [33] Chen X, Li C, He T, et al. Metformin inhibits prostate cancer cell proliferation, migration, and tumor growth through upregulation of PEDF expression. *Cancer Biol Ther*, 2016, 17(5): 507-514
- [34] Yang DL, Zhang YJ, He LJ, et al. Demethylzeylasteral (T-96) initiates extrinsic apoptosis against prostate cancer

- cells by inducing ROS-mediated ER stress and suppressing autophagic flux. *Biol Res*, 2021, 54(1): 27
- [35] Singh R, Letai A, Sarosiek K. Regulation of apoptosis in health and disease: the balancing act of BCL-2 family proteins. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(3): 175-193
- [36] Ting H, Deep G, Agarwal C, et al. The strategies to control prostate cancer by chemoprevention approaches. *Mutat Res*, 2014, 760: 1-15
- [37] Nazir SU, Kumar R, Singh A, et al. Breast cancer invasion and progression by MMP-9 through Ets-1 transcription factor. *Gene*, 2019, 711: 143952
- [38] Sharma Y, Agarwal C, Singh AK, et al. Inhibitory effect of silibinin on ligand binding to erbB1 and associated mitogenic signaling, growth, and DNA synthesis in advanced human prostate carcinoma cells. *Mol Carcinog*, 2001, 30(4): 224-236
- [39] 杜姝贤. 基于CDK蛋白靶点的水飞蓟宾衍生物的设计合成及抗肿瘤活性研究[D]. 沈阳: 沈阳化工大学, 2021: 1-8
- [40] Flaig TW, Glodé M, Gustafson D, et al. A study of high-dose oral silybin-phytosome followed by prostatectomy in patients with localized prostate cancer. *Prostate*, 2010, 70(8): 848-855
- [41] Mashhadi Akbar Boojar M, Mashhadi Akbar Boojar M, Golmohammad S. Overview of silibinin anti-tumor effects. *J Herbal Med*, 2020, 23: 100375
- [42] 彭艳, 陈宏辉. 水飞蓟宾靶向于肿瘤微环境对癌症的化学预防. *现代医药卫生*, 2014, 30(2): 230-232
- [43] Delmas D, Xiao J, Vejux A, et al. Silymarin and cancer: a dual strategy in both in chemoprevention and chemosensitivity. *Molecules*, 2020, 25(9): 2009
- [44] 张元新, 葛雅琨, 施维. 水飞蓟宾与阿霉素联合作用对胃癌细胞SGC-7901凋亡的影响及其机制. *中国生物制品学杂志*, 2014, 27(5): 642-646
- [45] 郑超, 田作春, 马继鹏, 等. 水飞蓟宾抵抗阿霉素心脏毒性机制研究. *山西医科大学学报*, 2019, 50(9): 1183-1190
- [46] 张慧, 曹海龙, 王邦茂. 水飞蓟宾防治消化道肿瘤的研究进展. *中国社区医师*, 2012, 28(28): 14
- [47] You Y, Chen L, Wu Y, et al. Silibinin promotes cell proliferation through facilitating G1/S transitions by activating Drp1-Mediated mitochondrial fission in cells. *Cell TransPlant*, 2020, 29: 096368972095021
- [48] Deep G, Kumar R, Nambiar DK, et al. Silibinin inhibits hypoxia-induced HIF-1 α -mediated signaling, angiogenesis and lipogenesis in prostate cancer cells: *in vitro* evidence and *in vivo* functional imaging and metabolomics. *Mol Carcinog*, 2017, 56(3): 833-848
- [49] Tsaroucha AK, Korovesis GN, Valsami G, et al. Silibinin-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (SLB-HP- β -CD) complex prevents apoptosis in liver and kidney after hepatic ischemia-reperfusion injury. *Food Chem Toxicol*, 2020, 145: 111731
- [50] Zyuz'kov GN, Danilets MG, Ligacheva AA, et al. PI3K, MAPK EPK1/2 and p38 are involved in the realization of growth potential of mesenchymal progenitor cells under the influence of basic fibroblast growth factor. *Bull Exp Biol Med*, 2014, 157(4): 436-439
- [51] Lee JW, Koeppen M, Seo SW, et al. Transcription-independent induction of ERBB1 through hypoxia-inducible factor 2A provides cardioprotection during ischemia and reperfusion. *Anesthesiology*, 2020, 132(4): 763-780
- [52] Staumont B, Jamakhani M, Costa C, et al. TGF α promotes chemoresistance of malignant pleural mesothelioma. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(6): 1484
- [53] Wang H-, Man Q-, Huo F-, et al. STAT3 pathway in cancers: past, present, and future. *MedComm (2020)*, 2022, 3(2): e124
- [54] Agarwal C, Tyagi A, Kaur M, et al. Silibinin inhibits constitutive activation of Stat3, and causes caspase activation and apoptotic death of human prostate carcinoma DU145 cells. *Carcinogenesis*, 2007, 28(7): 1463-1470
- [55] 黄海. 肿瘤干细胞样细胞与肿瘤微环境的互作网络在前列腺癌进展中的作用机制研究[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2018: 68-79
- [56] Wu S, Liu D, Li W, et al. Enhancing TNBC chemio-immunotherapy via combination reprogramming tumor immune microenvironment with immunogenic cell death. *Int J Pharm*, 2021, 598: 120333
- [57] Ben-Akiva E, Est Witte S, Meyer RA, et al. Polymeric micro- and nanoparticles for immune modulation. *Biomater Sci*, 2018, 7(1): 14-30
- [58] Tao L, Huang G, Song H, et al. Cancer associated fibroblasts: an essential role in the tumor microenvironment. *Oncol Lett*, 2017, 14(3): 2611-2620
- [59] Jiang M, He K, Qiu T, et al. Tumor-targeted delivery of silibinin and IPI-549 synergistically inhibit breast cancer by remodeling the microenvironment. *Int J Pharm*, 2020, 581: 119239
- [60] Lu G, Cai W, Wang X, et al. Identifying prognostic signatures in the microenvironment of prostate cancer. *Transl Androl Urol*, 2021, 10(11): 4206-4218
- [61] Jandou I, Moataz A, Larrache Y, et al. Fronto-orbital metastasis of a prostatic adenocarcinoma. *Urol Case Rep*, 2020, 33: 101335
- [62] 巫秀美, 刘光明, 冯玉冰, 等. 水飞蓟宾类黄酮木质素衍生物的研究进展. *国际药学研究杂志*, 2010, 37(03): 187-197
- [63] Dobiasová S, ehoová K, Kuerová D, et al. Multidrug resistance modulation activity of silybin derivatives and their anti-inflammatory potential. *Antioxidants (Basel)*,

2020, 9(5): 455

[64] 汪峰. 水飞蓟宾类似物的设计、合成及生物活性研究. 杭州: 浙江大学, 2006: 20-24

[65] Vue B, Zhang S, Zhang X, et al. Silibinin derivatives as anti-prostate cancer agents: synthesis and cell-based evaluations. [Eur J Medicinal Chem](#), 2016, 109: 36-46

[66] Murthy A, Ravi PR, Kathuria H, et al. Self-assembled

lecithin-chitosan nanoparticles improve the oral bioavailability and alter the pharmacokinetics of raloxifene. [Int J Pharm](#), 2020, 588: 119731

[67] Lashgarian HE, Adamii V, Ghorbanzadeh V, et al. Silibinin inhibit cell migration through downregulation of RAC1 gene expression in highly metastatic breast cancer cell line. [Drug Res \(Stuttg\)](#), 2020, 70(10): 478-483