

· 海外中医药 ·

美国 PC - SPES (中药复方) 抗前列腺癌的研究进展

张群豪¹ 陈可冀²

草药疗法近一个世纪来尤其是近几十年来已成为美国传统治疗方法的一部分。近年来,它们已从替代健康保健的地位逐渐转化为主流医学所考虑接受^(1,2)。草药疗法有不少重要的生物学功能并应用于不少难治病,据美国有线电视网(CNN)1998年的统计,美国当年草药的销售额为48亿,而且预计大约每年以20%~30%的速度增长。目前美国草药销售排行榜前10名包括:银杏(Ginkgo)用于保护神经功能防治老年痴呆及抑制血小板聚集⁽³⁾;红曲(Red Rice)用于降血脂及预防心血管疾病;贯叶连翘(St John's Wort)用于抗抑郁症⁽⁴⁾;棕榈子(Saw Palmetto)抗前列腺增生⁽⁵⁾;以及人参、大蒜、葡萄籽、Kava Kava Goldenseal及Granberry(后两味为南太平洋及欧洲草药)。这些在美国广泛销售并为美国人所接受的草药无一例外地均为单味药,中药复方在美国流行不广。近年来抗前列腺癌中药复方PC-SPES在美国的流行,似为中药复方走进美国的一个典范⁽⁶⁾。

前列腺癌为美国男性癌症发病率第一的癌种和仅次于肠癌的男性二号癌症杀手。每年有180 000美国人患前列腺癌,每年大约有40 000美国人死于前列腺癌^(7,8)。目前美国现代医药治疗前列腺癌的方法主要有:前列腺切除术、放疗、化疗和激素疗法等⁽⁹⁾,这些疗法有一定效果,但有的疗效不佳或会引起严重副反应,尤其对激素抵抗型患者,因而许多患者寻求替代疗法,而草药疗法为其中最常用疗法之一。替代疗法近年来在美国和欧洲迅速崛起^(10~13),据美国医学会杂志JAMA 1998年报道,美国人曾经寻求替代疗法的人数从1990年的34%(占总人口的百分数)上升为1997年的42%,并且这个数字还在逐渐增加中⁽²⁾。1999年Nam等专门调查美国前列腺癌患者运用替代疗法的情况,结果表明美国大约有27%的前列腺癌患者用替代疗法,PC-SPES为其中最主要的代表⁽¹⁴⁾。

PC-SPES是由黄芩(Scutellaria)、大青叶(Isatis)、三七(Panax pseudo-ginseng)、菊花(Chrysanthemum)、灵芝(Ganoderma lucidum)、冬凌草

(Rabdosia rubescens)、棕榈子(Saw palmetto)和甘草(Licorice)等8味中药组成的中药复方⁽⁶⁾。80年代末开始从中国引进美国开发用于前列腺癌的治疗。由于它在美国属食品添加剂,按FDA的条例规定,命名不可带如病名等有误导之嫌的术语,所以命为PC-SPES,PC即前列腺癌(prostate cancer)的缩写,SPES则为拉丁文“希望”之义。PC-SPES于1995年获美国专利,1996年底开始以食品添加剂身份投放美国市场。短短3年时间,PC-SPES已广泛为美国前列腺癌患者接受,并几乎成了前列腺癌替代疗法的代名词。1999年5月19日的《旧金山纪事报》(San Francisco Chronicle)、2000年5月17日的《华尔街日报》(The Wall Street Journal)、2000年10月23日的《波士顿环球报》(Boston Globe)等美国报刊相继在显要位置报道PC-SPES治疗前列腺癌的疗效。2000年10月NIH互补替代医学中心(NCCAM)资助Johns Hopkins大学一个8百万美元为期5年的替代医学癌症研究课题,其中一个主要任务就是研究PC-SPES治疗前列腺癌的安全性和有效性⁽¹⁵⁾。笔者查阅收集了1997年至今短短3年内,美国有关PC-SPES研究报道的论文就有数十篇之多,本文对目前美国PC-SPES的基础和临床研究进展作一综述。

PC-SPES的组成及各自的药理作用

PC-SPES是由黄芩、大青叶、三七、菊花、灵芝、冬凌草、棕榈子和甘草等8味药组成的中药复方,其中除棕榈子现主要由美国提供,其余7味均来自中国。根据厂商要求,每一批提取物的组成均需通过HPLC检测,以控制其重现性。若干个特异性色谱峰出现于不同的保留时间及其各自的峰高构成特异的HPLC指纹图谱,以这一指纹图谱为标准调整不同批间各个草药提取物的组分⁽¹⁶⁾。

黄芩可抑制体外培养的S180和S37及子宫颈癌细胞的生长,从黄芩中提取的黄芩甙有诱导癌细胞凋亡及抑制癌细胞生长的作用⁽¹⁷⁾,同时还有提高免疫功能和抗炎作用^(18,19)。黄芩甙还有抗增生和抑制脂质过氧化作用⁽²⁰⁾,黄芩甙及其近似物对多种病原微生物有抗炎及抗微生物生长作用^(21,22)。黄芩甙可抑制人肝细胞癌细胞株DNA拓扑酶II功能而诱导细胞凋亡,而

1. 美国哈佛大学医学院麻州总医院(Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, USA) 2. 中国中医研究院西苑医院

对人肝细胞有抑制增生作用^(23,24)。黄芩甙还可抑制人 T 淋巴细胞白血病细胞增生并可抑制络氨酸酶的作用⁽²⁰⁾。黄芩中提取的黄烷类抑制 cAMP 磷酸二酯酶并有抗诱变作用和抑制小鼠皮肤癌的发生⁽²⁵⁾。大青叶含有 β -谷甾醇,它是一种植物甾醇,结构与胆固醇相似,口服植物甾醇能与胆固醇结合而减少其从胃肠道吸收,动物试验已证实口服 β -谷甾醇可抑制肿瘤的生长⁽²⁶⁾。大青叶还被证实可用于白血病⁽²⁷⁾。甘草含有皂甙和槲皮黄素,其中皂甙可提高免疫功能,槲皮黄素则具抗癌作用。甘草还可通过诱导 β -17 羟类固醇脱氢酶和芳香酶降低血中睾丸酮水平并提高雌激素水平⁽²⁸⁾。甘草还有抗诱变⁽²⁹⁾、抗感染⁽³⁰⁾、抗微生物⁽³¹⁾等作用。从甘草中提取的果胶多糖有促有丝分裂作用。冬凌草具有抗肿瘤及镇痛作用,它可抑制腹水瘤、肝癌、子宫颈癌和淋巴癌等多种癌细胞的体外增殖⁽³²⁾,它对原发性肝癌患者有镇痛和增进食欲功能⁽³³⁾。三七含有达玛烷皂甙,能刺激自然杀伤细胞功能而提高免疫功能⁽³⁴⁾。服用三七可降低癌症发生率,从三七中提取的皂甙体外可抑制多种癌细胞株增殖,体内可抑制肿瘤的生长。三七提取物对不同模型有抗诱变、诱导细胞分化和阻止肿瘤转移作用,并有增强对多药抵抗的肿瘤细胞的药物敏感性^(35,36)。灵芝含灵芝高分子多糖,可提高多种免疫功能,诱导细胞因子释放,体外可显著抑制 HL-60 和 S180 细胞增殖和诱导细胞凋亡,体内可抑制小鼠移植性肿瘤的生长⁽³⁷⁾。棕榈子含植物源雌激素(Permixon),可降低动物体内内源性雌激素水平。棕榈子的脂固醇提取物通过抑制二氢睾酮与胞质雄激素受体的结合而抑制良性前列腺癌细胞增殖⁽³⁸⁾。Permixon 是一种有效的前列腺中 5α 还原酶抑制剂,与其他 5α 还原酶抑制剂不同,它不必通过影响细胞的容量释放 PSA⁽³⁹⁾。Permixon 临床上用于良性前列腺增生,其疗效与 5α 还原酶抑制剂非那司提相似。棕榈子还可降低体内睾丸酮的生物利用度及抑制类花生酸物质的产生⁽⁴⁰⁾。

PC-SPES 的药理作用

综合各地的研究报告,PC-SPES 主要有如下 8 个主要药理作用。

1 PC-SPES 抑制肿瘤细胞生长 Fan 等的研究发现 PC-SPES 的醇提物对肝细胞瘤细胞有细胞毒作用,并可抑制 Be17402 瘤细胞在裸鼠的生长⁽¹⁵⁾。Halicka 等报道 PC-SPES 的醇提物可抑制许多人肿瘤细胞株的增殖,包括前列腺癌细胞 PC-3 和 LNCaP 以及其他肿瘤细胞如乳腺癌细胞 MCF-7 和 T47-D、白血病细胞 HL-60 和 MOLT-4、黑色素瘤细胞 Colo38

等。这些细胞对 PC-SPES 的敏感性各不相同⁽¹⁶⁾。纽约医学院 Hsieh 研究 PC-SPES 对人雄性激素依赖前列腺癌细胞 LNCaP 的影响,发现 PC-SPES 抑制体外培养的 LNCaP 细胞的增殖,有时效和量效关系,并且发现这种作用与增殖性核抗原 PCNA(proliferation cell nuclear antigen)50%~65% 表达下调有密切相关性⁽⁴¹⁾。Ktiwari 等报道 PC-SPES 口服灌胃可剂量依赖地抑制皮内注射 MAT-lylu 的哥本哈根小鼠的肿瘤发生率和生长率,且未发现任何副反应⁽⁴²⁾。Cubota 等发现 PC-SPES 提取物可抑制体外培养的 LNCaP、PC-3 和 DU145 前列腺癌细胞增殖,其达到 50% 抑制率所需 PC-SPES 浓度仅为 $2\mu\text{l/ml}$,并且体内可抑制 DU145 前列腺癌细胞 DU145 在小鼠的生长⁽⁴³⁾。

2 PC-SPES 诱导肿瘤细胞凋亡 Taille 等研究发现 PC-SPES 不仅可诱导激素敏感前列腺癌细胞 LNCaP 细胞凋亡,而且也可诱导激素不敏感细胞 PC-3 和 DU145 细胞凋亡,并有剂量依赖性^(44,45)。细胞凋亡是一种由细胞内基因调控的细胞自杀过程。细胞凋亡发生时, Bcl-2 基因激活而产生 Bcl-2 凋亡抵抗蛋白,如 Bcl-2 蛋白被抑制则凋亡产生, Halicka 研究表明 PC-SPES 可减少淋巴瘤和白血病等肿瘤细胞内 36%~43% 的 Bcl-2 蛋白⁽¹⁶⁾。Rafi 等发现 PC-SPES 的有效成分之一 LA 减少抗凋亡蛋白 Bcl-2 的含量和 Bcl-1/bax 的比值,诱导 MCF-7 和 HL-60 肿瘤细胞凋亡⁽⁴⁶⁾。

3 PC-SPES 减少雄性激素受体 AR 数量及雄性激素受体结合力 Hsieh 报道细胞暴露于 PC-SPES 后,核内雄性激素受体 AR 基因表达下调,且与 PSA 基因表达下调密切相关。不仅 AR 基因表达量下调,而且 AR 受体的结合强度也下降 2.5 倍,这种作用发生在 PC-SPES 用药 24h 后。雄性激素受体 AR 数量及雄性激素受体结合,结合力与前列腺癌的发生和生长有密切关系⁽⁴¹⁾。

4 PC-SPES 减慢肿瘤细胞周期,阻止肿瘤细胞进入 S 期 Taille 报道 $2\mu\text{l/ml}$ 的 PC-SPES 作用 48h 引起肿瘤细胞停滞在 G_1 期而停止生长。这种使肿瘤细胞停滞在 G_1 期的效果又引起相应 S 期细胞(DNA 复制期)的减少,这种作用在 MCF-7 乳腺癌细胞株表现更明显⁽⁴⁴⁾。Cubota 研究 PC-SPES 对前列腺癌细胞 LNCaP 和 PC-3,亦发现同样结果⁽⁴³⁾。

5 PC-SPES 具有辐射激活剂的作用 辐射引起 DNA 损伤、破坏细胞生长周期而引起细胞死亡。PC-SPES 可增强培养的 U937 淋巴瘤细胞对辐射的敏感性。当单独用 PC-SPES 时,22% 的 U937 淋巴瘤细胞凋亡,而当先用 PC-SPES 治疗而后进行辐射,

细胞凋亡率增长为 32%(1.5Gy)和 46%(5.0Gy)⁴⁷⁾。

6 PC-SPES 激活 T、B 淋巴细胞提高免疫功能 Hsieh 研究发现,PC-SPES 提取物 3~7 天用药可诱导 bcl-6 Mutu I 细胞凋亡,抑制其增殖并减少其 bcl-6 基因表达,从而激活 T、B 淋巴细胞,提高免疫功能⁴⁸⁾。

7 PC-SPES 减少前列腺癌细胞内 PSA 水平和细胞释放 PSA 量 经 PC-SPES 提取物 4~6 天的治疗,LNCaP 细胞株释放 PSA 的量减少了 60%~70%。同时,细胞内 PSA 水平也减少了 20%~40%⁴¹⁾。

8 PC-SPES 降低肿瘤细胞克隆生成力 生长中的细胞经历一个细胞周期,复制其 DNA 并进一步分化成两个含有同样 DNA 的细胞。Taille 的研究发现 PC-SPES 可减慢细胞周期并抑制培养的癌细胞生长。他们用体外培养的前列腺癌细胞 LNCaP 和 PC-3 等细胞研究 PC-SPES 对细胞克隆生成力的影响。PC-SPES 对细胞克隆生成力即指 PC-SPES 对这些恶性癌细胞长出克隆的能力的抑制作用。同时测出抑制 50% 克隆生成所需的 PC-SPES 浓度。结果乳腺癌细胞 MCF-7 为最敏感细胞,前列腺癌细胞 PC-3 为第二,其浓度为 54 μ l/ml⁴⁴⁾。

PC-SPES 的临床疗效和副反应

1998 年《新英格兰医学杂志》发表 Dipaola 等的 PC-SPES 临床研究结果。该研究包括 8 例前列腺癌患者,其中 3 例未接受过治疗。患者服用 PC-SPES 至少 1 个月,其中每天服 4 粒胶囊(每粒 320mg)以上,持续至少 2 周以上。在此期间,不接受其他任何治疗,分别在治疗期间和停药 2~6 周后检测 PSA 和睾酮水平。结果 PC-SPES 用药时全部 8 例患者血中的 PSA 和睾酮水平显著降低,无论他们原来的 PSA 水平是高还是低,提示 PC-SPES 可阻止前列腺癌的生长。停药后 3 周内血中 PSA 和睾酮水平又升高。这 8 例 PC-SPES 治疗的患者在治疗中的副反应包括性欲丧失和乳头压痛。其中 1 例患者在服用 PC-SPES 每天 9 粒连续 1 个月后发现浅表静脉血栓⁴⁹⁾。

Kameda 等报道 24 例前列腺癌患者服用 PC-SPES,每次 3 粒,每天 3 次,其中一半患者曾接受过治疗,另一半患者为非雄性激素依赖前列腺癌并停用抗雄性激素药。治疗结果两组的 PSA 水平均减少大于 50%。两组的治疗随访均大于 1 个月,其毒性反应包括 71% 男性乳腺女性化发育并压痛,33% 有轻微腹泻,12% 轻微恶心,1 例发现血栓形成(占 4.2%)⁵⁰⁾。

Taille 等观察 PC-SPES 对 33 例前列腺癌平均治疗 6.8 个月(2~24 个月)的疗效,发现 27 例(87%)患者治疗 2 个月时 PSA 水平下降,18 例观察 6 个月以上

的患者中,有 14 例(78%)在 6 个月时 PSA 仍稳定在低水平。副反应主要有乳头压痛(6%)和足静脉血栓(6%)⁴⁴⁾。而其随后对 69 例前列腺癌患者的再研究,发现 82% 患者在治疗 2 个月时血中 PSA 下降,治疗 6 个月和 12 个月时分别有 78% 和 88% 患者血 PSA 水平下降。副反应观察到 42% 患者乳腺女性化发育,7% 患者面部潮红,2% 患者发现静脉血栓⁴⁵⁾。

Kameda 等报道 60 例服用 PC-SPES 的前列腺癌患者,其中血 PSA 水平降低 50% 以上的分别是非激素抵抗组 95%($n=30$),激素抵抗组 60%($n=30$)⁵¹⁾。另一个对 16 例激素抵抗迁移性前列腺癌患者服用 PC-SPES 的疗效观察,发现治疗后患者生活质量显著提高(0.05> P >0.01),疼痛明显减轻(0.05> P >0.01),血 PSA 水平显著下降(0.01> P >0.001)⁹⁾。在一个个案报道中,一患者在单独接受 PC-SPES 治疗后,血 PSA 水平降为检测不到⁵²⁾。

最新的一项 UCSF 的报道,33 例血睾酮水平正常的激素依赖前列腺癌患者,每天服用 9 粒 PC-SPES 后,所有患者(100%)血 PSA 水平下降 80% 以上,其中 21 例(64%)PSA 降为零(测不到),并且血 PSA 持续在低水平达 46.5 周,74% 患者肿瘤体积减小 50% 以上;另 35 例非激素依赖前列腺癌患者,19 例(54%)PSA 降低 50% 以上。不良反应主要包括性欲丧失(25 例)、男性乳腺女性化发育(100%)、腹泻(33%)、静脉血栓(6%)和下肢痉挛(64%)⁵³⁾。

PC-SPES 的成功因素及启示

笔者分析 PC-SPES 在美国成功的因素,主要有如下几方面(1)其主要治疗对象为美国发病率和死亡率均较高的前列腺癌,而且常规的西医疗法疗效不佳、副作用大(2)剂型(胶囊)剂量(每天 4~6 粒)与西药接近,易为美国人接受(3)有较好的质量控制,尤其是中药原料经 HPLC 筛选(4)也是很主要的一个因素,有大量的在美国进行的基础和临床研究,让美国人信服 PC-SPES 确实有效,而且无明显副作用(5)治疗对象专一,仅对前列腺癌,而不是什么癌都治。借鉴 PC-SPES 的成功经验,筛选疗效好副作用小的、针对美国常见而西医疗法不佳的病种如关节炎、失眠、乙型肝炎、乳腺癌、哮喘、皮肤病等的有效药方,进行深入的基础和临床研究,规范药材原料的种植、采集、加工和提取,采用美国人习惯的剂型及包装等,中药复方引进美国市场应当有很好的前景。

参 考 文 献

- medicine in the United States—Prevalence, costs and patterns of use. *N Engl J Med* 1993; 328:246—252.
2. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, et al. Trends of alternative medicine use in the United States 1990—1997, results of a follow-up national survey. *JAMA* 1998; 280: 1569—1575.
 3. Calapai G. Neuroprotective effects of Ginkgo biloba extract in brain ischemia are mediated by inhibition of nitric oxide synthesis. *Life Sci* 2000; 67:2673—2683.
 4. Volz HP. Controlled clinical trials of hypericum extracts in depressed patients— an overview. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30 (Suppl 2):72—76.
 5. Carraro JC. Comparison of phytotherapy (Permixon) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: a randomized international study of 1, 098 patients. *Prostate* 1996; 29:231—240.
 6. Fan S, Wang X. Herbal composition for treating prostate cancer, PC-SPES. Pending United States patent number 08/697,920.
 7. Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics. *Cancer J Clin* 1998; 48:6—29.
 8. Parker SL, Tong T, Bolden S, et al. Cancer statistics. *Cancer J Clin* 1996; 46:5—27.
 9. Pfeifer BL, Pirani JF, Hamann SR, et al. PC-SPES, a dietary supplement for the treatment of hormone-refractory prostate cancer. *BJU Int* 2000; 85:481—485.
 10. Risberg T, Lund E, Wist E, et al. Cancer patients use of unproven therapy: a 5-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1998; 16:6—12.
 11. Angell M, Kassirer JP. Alternative medicine—the risk of untested and unregulated remedies. *N Eng J Med* 1998; 339: 839—841.
 12. Pelletier KR, Maria A, Krasner M, et al. Current trends in the integration and reimbursement of complementary and alternative medicine by managed care, insurance carriers and hospital providers. *Am J Health Promot* 1997; 12:112—122.
 13. Mayad MA. Alternative therapies for advanced prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1999; 26:413—417.
 14. Nam RK, Fleeshner N, Rakovitch E, et al. Prevalence and patterns of the use of complementary and alternative therapies among prostate cancer patients: an epidemiological analysis. *J Urol* 1999; 161:1521.
 15. National Institute of Health. NIH News Release Oct. 2000:5.
 16. Halicka HD, Artelt B, Juan Q, et al. Apoptosis and cell cycle effects induced by extracts of the Chinese herbal preparation PC-SPES. *Int J Oncol* 1997; 11:437—448.
 17. Matsuzaki Y, Kurokawa N, Terai S, et al. Cell death induced by baicalin in human hepatocellular carcinoma cell lines. *Jpn J Cancer Res* 1996; 87:170.
 18. Ghosh J, Myers CE. Inhibition of arachidonate 5-lipoxygenase triggers massive apoptosis in human prostate cancer cells. *PNAS USA* 1998; 95:13182.
 19. Kyo R, Nakahata N, Sakakibara I, et al. Effects of Shosaikoto, San'o-shashin-to and Scutellariae Radix on intracellular Ca mobilization in C6 rat glioma cells. *Biol Pharm Bull* 1998; 21: 1067.
 20. Huang HC, Hsieh LM, Chen HW, et al. Effects of baicalin and esculetin on transduction signals and growth factors expression in T-lymphoid leukemia cells. *Eur J Pharm* 1994; 268: 73—78.
 21. Lin CC, Shieh DE. The anti-inflammatory activity of Scutellaria rivularis extracts and its active components, baicalin, baicalin and wogonin. *Am J Chin Med* 1996; 24:31—36.
 22. LI BQ, Fu T, Yan YD, et al. Inhibition of HIV infection by baicalin—a flavonoid compound purified from Chinese herbal medicine. *Cell Mol Biol Res* 1993; 39:119—124.
 23. Austin CA, Patel S, Ono K, et al. Site-specific DNA cleavage by mammalian DNA topoisomerase II induced by novel flavone and catechin derivatives. *Biochem J* 1992; 282:883—889.
 24. Motoo Y, Sawabu N. Antitumor effects of saikosaponins, baicalin and baicalin on human hepatoma cell lines. *Cancer Lett* 1994; 86:91—95.
 25. Hara H, Sukamoto T, Ohtaka H, et al. Effects of baicalin and alpha-tocopherol on lipid peroxidation, free radical scavenging activity and 12-O-tetradecanoylphorbolacetate-induced cat edema. *Eur J Pharm* 1992; 221:193—198.
 26. Kellis JT, Vickery LE. Inhibition of human estrogen synthetase (aromatase) by flavones. *Science* 1984; 225:1032.
 27. Han R. Highlight on the studies of anticancer drugs derived from plants in China. *Stem Cells* 1994; 12:53—63.
 28. Agarwal R, Wang ZY, Mukhtar H. Inhibition of mouse skin tumor-initiating activity of DMBA by chronic oral feeding of glycyrrhizin in drinking water. *Nature Cancer* 1991; 15:187.
 29. Zani F, Cuzzoni MT, Daglia M, et al. Inhibition of mutagenicity in Salmonella typhimurium by Glycyrrhiza glabra extract, glycyrrhizic acid, 18 alpha- and 18 beta-glycyrrhetic acid. *Planta Med* 1993; 59:502—507.
 30. Shabita S, Inoue H, Iwata MR, et al. Inhibitory effects of licochalcone A isolated from Glycyrrhiza inflata root on inflammatory rat edema and tumor promotion in mice. *Planta Med* 1991; 57:221—224.
 31. Fukui H, Goto K, Tabata M. Two antimicrobial flavanones from the leaves of Glycyrrhiza glabra. *Chem Pharm Bull* 1998; 36:4174—4176.
 32. Kubo I. Structural basis for bitterness based on Rhabdosia diterpenes. *Physiol Behav* 1994; 56:1203.

33. Nagao Y, Ito N, Kohno T, et al. Antitumor activity of Rabdosia and teucrium diterpenoids against P388 lymphocytic leukemia in mice. *Chem Pharm Bull* 1982 ;30:727.
34. Smith RE, Donachie Am, Mowat MA. Immune stimulating complexes as mucosal vaccines. *Immunol Cell Biol* 1998 ;76:263.
35. Yagi A, Ishizu T, Okamura N, et al. Growth of cultured human bronchiogenic epitheloid CCD-14 Br cells and dermal fibroblasts, NBI RGB treated with ginseng tetrapeptide and its isomer. *Planta Med* 1996 ;62:115—118.
36. Lee YN, Lee HY, Chung HY, et al. In vitro induction of differentiation by ginsenosides in F9 teratocarcinoma cells. *Eur J Cancer* 1996 ;32:1420—1428.
37. Zhang QH, Lin ZB. The antitumor activity of Ganoderma lucidum (Ling Zhi) polysaccharides is related to tumor necrosis factor and interferon. *Int J Med Mush* 1999 ;11:207—215.
38. Carilla E, Briley M, Fauran F, et al. Binding of permixon, a new treatment for prostatic benign hyperplasia to the cytosolic androgen receptor in the rat prostate. *J Steroid Biochem* 1984 ;20:521—523.
39. Wilde MI, Goa KL. Finasteride: an update of its use in the management of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Drugs* 1999 ;57:557—581.
40. Strauch G, Perles P, Vergult G, et al. Comparison of finasteride (Proscar) and Serenoa repens (Permixon) in the inhibition of 5-alpha reductase in healthy male volunteers. *Eur J Urol* 1994 ;26:247—252.
41. Hsieh T, Chen SS, Wang X, et al. Regulation of androgen receptor (AR) and prostate specific antigen (PSA) in the androgen-responsive human prostate cells by PC-SPES. *Biochem Mol Biol Int* 1997 ;42:535—544.
42. Ktiwari RK, Geliebter J, Garikapaty VP, et al. Anti-tumor effects of PS-SPES, and herbal formation in prostate cancer. *Int J Oncol* 1999 ;14:713—719.
43. Cubota T, Hisatake J, Hisatake Y, et al. PC-SPES: a unique inhibitor of proliferation of prostate cancer cells in vitro and in vivo. *Prostate* 2000 ;42:163—171.
44. Taille A, Hayek OR, Buttyan R, et al. Effects of a phytotherapeutic agent, PC-SPES, on prostate cancer: a preliminary investigation on human cell lines and patients. *BJU Int* 1999 ;84:845—850.
45. Taille A, Buttyan R, Hayek O, et al. Herbal therapy PC-SPES: in vitro effects and evaluation of its efficacy in 69 patients with prostate cancer. *J Urol* 2000 ;164:1229—1234.
46. Rafi MM, Rosen RT, Vassil A, et al. Modulation of bcl-2 and cytotoxicity by licochalcone-A, a novel estrogenic flavonoid. *Anticancer Res* 2000 ;20:2653—2658.
47. Strum SB, Scholz MC, Mcdermed JE, et al. PC-SPES: Anti-cancer property and activity against prostate cancer. *PCRI* 1999 ;2:3.
48. Hsieh TC, Ng C, Chang C, et al. Induction of apoptosis and down-regulation of bcl-6 in Mutu I cells treated with ethanolic extracts of Chinese herbal supplement PC-SPES. *Int J Oncol* 1998 ;13:1199—1202.
49. Dipaola RS, Zhang H, Lambert GH, et al. Clinical and biologic activity of an estrogenic herbal combination (PC-SPES) in prostate cancer. *N Eng J Med* 1998 ;339:785—791.
50. Kameda H, Small EJ, Reese DM. A phase II study of PC-SPES, a herbal composition for the treatment of advanced prostate. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999 ;18:33.
51. Kameda H. Annual meeting ASCO, abs 1999:1230.
52. Moyad MA, Pienta KJ, Montie JE. Use of PC-SPES, a commercially available supplement for prostate cancer, in a patient with hormone-naive disease. *Urol* 1999 ;54:319—323.
53. Small EJ, Frohlich, Bok R, et al. Prospective trial of the herbal supplement PC-SPES in patients with progressive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000 ;18:3595—3603.