

مروری بر فرآورده های طبیعی و گیاهان دارویی موثر در مکمل درمانی سرطان پروستات و هایپرپلازی خوش خیم پروستات

علیرضا گلشن^۱، مریم مژد کانلو^۲، بهرام بیباک^۳، حسین کمالی^{*۴}

^۱ استادیار ارولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

^۲ متخصص قلب و عروق، بیمارستان امام رضا(ع)، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

^۲ استادیار فیزیولوژی، مرکز تحقیقات اینمنی فرآورده های طبیعی و گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

^۴ کارشناس ارشد مهندسی شیمی، مرکز تحقیقات اینمنی فرآورده های طبیعی و گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

^{*}نويسنده مسئول: بجنورد، خیابان شهید چمران، معاونت غذا و دارو، مرکز تحقیقات اینمنی فرآورده های طبیعی و گیاهان دارویی

پست الکترونیک: h.kamali@nkums.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: امروزه فرآورده های طبیعی حاصل از ارگانیسم های زنده از جمله گیاهان دارویی (متabolit های ثانویه) به عنوان یکی از پرکاربردترین منابع مکمل درمانی و پیشگیری در درمان سرطان پروستات و هایپرپلازی خوش خیم پروستات (BPH) شناخته می شوند. این مقاله سعی بر آن دارد ضمن اشاره ای کوتاه به این بیماری به شرح پاره ای از مهمترین ترکیبات طبیعی مورد استفاده در کلینیک با تکیه بر مطالعات بالینی پیردازد. مطالب آورده شده در این مطالعه مروری، به پیشرفت های انجام شده در تحقیقات فارماکولوژیکی و بالینی ترکیبات شناخته شده طبیعی همراه با مکانیسم های عمل و نحوه استفاده آن ها در کلینیک را پوشش می دهد.

مواد و روش کار: این تحقیق یک مطالعه مروری است که در مورد فرآورده های طبیعی و مشتقات حاصل از گیاهان دارویی با کلمات کلیدی Natural products; BPH; Prostate cancer; anticancer; Clinical trials, mechanism مقاطلات در پایگاههای اطلاعاتی معتبر از ابتدا تا 2012 انجام گرفت.

یافته ها: در این مقاله مروری ۹ ترکیب جدا شده از منابع طبیعی و گیاهان دارویی با اثرات قابل توجه پزشکی و دارویی در مکمل درمانی سرطان و هایپرپلازی خوش خیم پروستات را مورد بحث قرار گرفته است. ما بر روی منابع، استفاده های درمانی در کلینیک و مطالعات بالینی همراه اثرات بیولوژیک و مکانیسم های احتمالی اثرشان متمرکز شدیم.

نتیجه گیری: در طی سالیان گذشته، ترکیبات فراوانی در درمان این بیماری ها به کار گرفته شده اند. ۹ ترکیب و ساختار شیمیایی فعال بیولوژیکی با اثرات قابل توجه و بسیار شاخص از این دسته مواد در این مطالعه آورده شده است. امروزه پتانسیل برای بدست آوردن و توسعه دادن ترکیبات سر دسته و راهنمای جدای شده از منابع طبیعی و گیاهان دارویی، به طور ویژه در حوزه ی ترکیبات ضد سرطان، به طور چشمگیری رشد یافته است. امید است مطالعی که در اینجا تشریح شده اند، به عنوان منابع قابل اعتمادی برای متخصصان شیمی و فرآورده های طبیعی جهت بسط و گسترش طراحی هوشمند و هدفمند داروهای نوین مفید واقع گردد.

واژه های کلیدی: فرآورده های طبیعی، سرطان و هایپرپلازی خوش خیم پروستات، ضد سرطان، بالینی، مکانیسم عمل.

مقدمه

فوکانی مجرای خروجی مثانه را محاط می کند. این مجراء درار را از مثانه خارج می کند. عملکرد غده پروستات توسط هورمون ساخته شده در بیضه ها که تستسرون نامیده می شود تنظیم می گردد. سرطان پروستات نشان دهنده حضور بد خیمی در مردان بالای 50 سال بوده است

پروستات غده ای در دستگاه تولید مثل جنس مذکور است که به تولید مایع منی کمک می کند. این مایع ضخیم منتقل کننده اسپرم ها می باشد. این غده ی گردوبی شکل در زیر مثانه جنس مذکور قرار گرفته است و بخش

استروژن درمانی شامل درد سینه ها، بزرگی سینه ها، تهوع، استفراغ، از دست دادن میل جنسی، عقیم شدن و نگهداری آب می شود. انواعی از داروها برای کاهش سطح تستسترون خون در بدن مورد مصرف هستند. این داروها شامل فلوتاماید، سیپروترون استات، کتونکنزاول، آمینوگلو تمتید و عوامل مشابه (آنالوگ) هورمون آزاد کننده هورمون لوئنه نیزینگ می باشند. عمل جراحی حذف بیضه ها معمولاً هنگام پیشرفتی بودن بیماری یا هنگامی که درمان هورمونی جواب نداده است مورد مصرف خواهد بود. مصرف درمان رادیو تراپی (تابشی) موضعی در کاهش درد سرطان همراه متاستاز به استخوان ها مؤثر بوده است. این روش باعث می شود بیماری به پروستات محدود گردد. شیمی درمانی نیز در صورت منفی بودن تأثیر هورمون درمانی، بی اثر بوده است. که البته شیمی درمانی خود عارضه های زیادی چون تهوع، استفراغ، کاهش فاکتورهای خونی و ایمنی و ریزش مو دارد [3,2]. همچنین شایان ذکر است که با تکیه بر مطالعاتی در زمینه شیوع آن، محققان به این نتیجه رسیده اند که شیوع ظهور بیماری در آسیایی هایی که به امریکا مهاجرت کرده اند از آسیایی هایی که در آسیا زندگی می کنند، بیشتر است [4]. این مسئله بیانگر این است که که تغذیه در پیشگیری از این بیماری نقش بسزایی دارد. چربی حیوانی و روغن های خاص گیاهی نقش حیاتی در توسعه سرطان پروستات دارند. اما رژیم حاوی مقادیر بالایی از میوه های تازه و سبزی های تیره رنگ در پیشگیری از این بیماری مفیدند.

لذا با توجه به عوارض پیش گفته در درمان های تهاجمی و غیر تهاجمی معمول، در این مطالعه سعی شده است تا با اشاره به پاره ای از مهمترین ترکیبات بدست آمده از فرآورده های طبیعی و گیاهان دارویی مورد استفاده در کلینیک، منبعی قابل اعتماد در مکمل درمانی سرطان پروستات و هایپرپلازی خوش خیم آن ایجاد گردد.

فرآورده های طبیعی و گیاهان دارویی فعال فارماکولوژیک در مکمل درمان سرطان پروستات و BPH با نگرش بالینی لیکوپن

که این آمار هر دهه در امریکا در حال افزایش است. در حدود 200,000 نفر از بیماران مبتلا به سرطان و 38,000 از مرگ های ناشی از سرطان مربوط به سرطان پروستات می باشد. بیشترین این آمار مربوط به مرد های سیاه پوست آفریقایی - آمریکایی می باشد. این بیماری در آسیا، آفریقا و آمریکای لاتین به ندرت دیده می شود. تابلوی سرطان پروستات عمدتاً عجیب است چرا که برای سالیان خاموش می ماند و بعد از فعال شدن به تدریج پیشرفت می کند. این بیماری در صورت پخش شدن در پشت غده پروستات اغلب مهلك بوده است. علت این سرطان را اگرچه هنوز قاطعانه نمی دانند اما معتقد هستند این مربوط به فاکتورهای هورمونی می شود. مخصوصاً تبدیل تستسترون به دی هیدرو تستسترون را به عنوان یک عامل مهم در رشد این بیماری نام می برند. آدنوکارسینومایک شکل اولیه از سرطان پروستات است اما کارسینومای سلول پوششی (یدخیمی بافت پیوندی) کارسینومای مجرای انتقال دهنده و کارسینومای غیر قابل افتراق پروستات هم رخ می دهند [1]. سرطان پروستاتی که متمرکز باشد، عموماً با رادیو درمانی یا خارج کردن پروستات رادیکالی (prostatectomy Radical) یعنی خارج ساختن تمام یا بخشی از غده پروستات صورت می گیرد. این جراحی از طریق ایجاد برش در میان دوراه یا مثانه از طریق مجرای خروجی مثانه انجام می شود. میل جنسی عموماً بعد جراحی کاهش نشان نداده است اما 30% بیماران دچار ناتوانی جنسی گشته اند. یک مشکل غالب که بعد این جراحی رخ می دهد بی اختیاری در ادار است. هنگامی که بیماری به طور واضحی از این مرحله گذشته است، یا بیمار خیلی مسن است و یا از نظر جسمی سلامت خوبی ندارد، این دیدگاه های درمانی ممکن است مورد مصرف نباشند. در این بیماران از روش تابشی، هورمون تراپی یا عمل جراحی برداشتن بیضه ها کمک گرفته می شود. در یکی از درمان های هورمونی، داروی خوراکی دی اتیل ستیل بسترون به مقدار 3-1 mg/day میلی گرم در روز داده شده است و در بازه زمانی طولانی مدت این داروها درمان بوده است. مصرف طولانی مدت این داروها (استروژن تراپی) باعث افزایش خطر ترمبوآمبولی (بلوک رگ با لخته) می گردد. سایر عوارض جانبی مصرف

یک مطالعه جدید در موش به این نتیجه رسید که لیکوپن توانایی مهار شکل گیری تومور در پروستات را به طور اختصاصی (حمله به بافت هدف) دارا می‌باشد [14]. با این که دانشمندان وجود سایر مکانیسم‌ها را برای فعالیت آنتی تومور لیکوپن متتحمل می‌دانند در حال حاضر این توانایی را به خاصیت آنتی اکسیدانی لیکوپن نسبت می‌دهند [15]. مطالعه‌ی نوین دیگری نشان داده است که مصرف کوتاه مدت سس گوجه فرنگی بطوری که تنها حاوی فرم خاصی از لیکوپن (تمام ترانس- لیکوپن) باشد، غلظت لیکوپن را در سرم بالا برده و منجر به افزایش لیکوپن تجمعی در غده پروستات هم می‌گردد [16]. یک مطالعه بازنگری جدید از متون علمی شواهدی نشان داده است که لیکوپن در کاهش ریسک توسعه سرطان پروستات نقش مهمی دارد. همچنین یک مطالعه آینده نگر جدید به تازگی نشان داده است که مصرف دو وعده یا بیشتر از فرآورده‌های گوجه فرنگی و یا لیکوپن در هفته، ۲۳% ریسک توسعه سرطان را در افراد مصرف کننده (نسبت به کسانی که فقط یک وعده از این مواد را در ماه مصرف می‌کنند) کاهش می‌دهد.

در یک بررسی در ۳۲ مرد با سابقه سرطان پروستات و جراحی حذف پروستات، به دست آمد که رژیم غذایی حاوی ۳۰ میلی گرم از لیکوپن در روز تخریب DNA را در بافت پروستات به اندازه ۲۸% به طور متوسط کاهش داده است. این رژیم سطح PSA را به طور متوسط تا ۱۷/۵% کاهش داده است. این مقدار از لیکوپن مساوی سه چهارم پیمانه مصرف سس گوجه فرنگی در هر روز است. یک مطالعه در دانشگاه کالیفرنیا در لوس آنجلس نشان داد که مصرف ترکیب لوتنین و لیکوپن تا ۲۰% سطح رشد سلول سرطان پروستات را کاهش می‌دهد. بوته‌ی زیتون پاییزی که شناخته شده هم هست میوه‌هایی می‌دهد که ۱۸ برابر گوجه فرنگی لیکوپن دارد. یک مطالعه اپیدمیولوژیک نشان داد که مردان با مصرف بالای لیکوپن، نسبت به مردان با مصرف پایین لیکوپن به میزان ۵۰% کمتر در معرض ابتلا به سرطان پروستات هستند. یک مطالعه بالینی تصادفی نشان داد که در مردان دارای نتوپلazی درجه بالا در بافت پروستات، تجویز لیکوپن توانسته پیشرفت و شدت این سرطان را کاهش دهد. در

لیکوپن ماده شیمیابی است که در برخی میوه‌ها و سبزی‌ها وجود دارد و قدرت بالایی در مهار سرطان پروستات نشان داده است [5]. لیکوپن امروزه تحت مطالعه در بسیاری از مراکز تحقیق می‌باشد. لیکوپن یک کارتنتوئید موجود در خون است که خصلت آنتی اکسیدانی دارد [6]. آزمایشات داخلی و خارجی محيط زنده، نشان داده که این ماده قابلیت مبارزه با چند سرطان را دارد و مصرف لیکوپن نشان داده که قابلیت کاهش سرطان دستگاه گوارش را دارد اما این توانایی در سرطان پروستات هنوز مورد مطالعه می‌باشد [7]. لیکوپن ابتدا در طبیعت در گوجه فرنگی و محصولات گوجه فرنگی موجود است. اما در هویج، فلفل دلمه‌ای سبز، زرد آلو، هندوانه و گریپ فروت صورتی نیز وجود دارد و در یک مطالعه نمونه- کنترل (control) که سطوح لیکوپن پلاسمایی را در مردان اندازه گیری کرده است به این نتیجه اشاره دارد که با سطوح پلاسمایی بالاتر از لیکوپن احتمال توسعه بیماری سرطان پروستات کاهش یافته است [8]. در مطالعه‌ای اضافه، ۱۲ نفر از بیماران سرطان پروستات با ۱۲ نفر از افراد عاری از این بیماری از لحاظ سطح پلاسمایی لیکوپن قیاس شدند و نتایج نشان داد که افراد مبتلا دارای سطح پایین تری از این ماده در خون هستند [9]. یک مطالعه انجام شده در ۶ کشور جهان اظهار می‌کند که مردانی که در روز ۶ کیلو کالری از گوجه فرنگی و محصولات آن استفاده می‌کنند ریسک کمتری برای ابتلا به بیماری سرطان پروستات دارند [10]. مطالعه‌ای در نیوزلند بیان می‌کند که ارتباط ضعیفی بین مصرف محصولات و مواد غذایی حاوی گوجه فرنگی و کاهش ریسک ابتلا به سرطان پروستات وجود دارد بطوری که در این مطالعه ۳۱۷ نفر از بیماران مبتلا و ۴۸۰ نفر به عنوان شاهد کنترل منفی تحت نظر بوده اند. این مطالعه در قالب موردی شاهدی وابسته به جمعیت انجام گرفته است [11]. یک مطالعه آینده نگر کوهرت با بررسی ۴۷۸۹۴ نمونه به طور کاملاً معکوس نشان داد که مصرف فرآورده‌های دارای گوجه فرنگی (لیکوپن) کاملاً در ارتباط با ریسک ابتلای سرطان پروستات می‌باشد [12]. در یک بررسی این طور بدست آمده که مصرف گوجه فرنگی بعلت داشتن لیکوپن با کاهش ریسک ابتلا به سرطان پروستات همراه است [13].

همان طور که قبلًا ذکر شده نژاد ملل آسیایی نسبت به نژادهای غربی با شیوع بسیار کمتری درگیر سرطان پیشرفت پروسات است. این حالت ممکن است مربوط به مصرف بالای دانه سویا در اغذیه این افراد باشد. دانه های سویا مقادیر کافی از فیتواستروول (چربی‌های گیاهی) را دارند. این فیتواستروول‌ها برای کاهش خواص کلستروول معروف هستند [19]. فیتواستروول‌ها اثرات مشیتی برای درمان هایپرپلازی خوش خیم نشان داده‌اند. در یک مطالعه بالینی دوسوکور 20 میلی گرم از بتاسیتوسترول، که یک فیتواستروول موجود در سویا است، و یا از پلاسبو(دارونما) به 200 مرد درگیر با هایپرپلازی خوش خیم پروسات تجویز شد [20]. بتاسیتوسترول جریان ادرار را از 9/9 میلی لیتر در ثانیه به 15/2 میلی لیتر در ثانیه افزایش و حجم باقی مانده ادراری را از 65/8 میلی لیتر به 30/4 میلی لیتر کاهش داده است.

گروه دریافت کننده‌ی دارونما تغییر محسوسی نداشته است. رژیم وزانه معمول کشورهای غربی تنها 80mg از فیتواستروول‌ها را در روز، تأمین می‌کند و در صورتی که رژیم غذایی در زاپن 400mg از این مواد را در روز به فرد می‌رساند [21]. مصرف سرونیم انس از دانه سویا یا توفو می‌تواند 90mg از بتاسیتوسترول را به بدن فرد برساند. همین طور مصرف سطوح بالایی از سویا و غذاهای حاوی آن توانسته ریسک سرطان پروسات را کاهش بدهد [22]. در دو مطالعه‌ی مختلف و جدا از هم این اثر را به فلانوئیدها بنام دایدزین (daidzein) و جنیستین (genistein) نسبت داده اند [23]. هر دوی این عوامل اثرات مهارکننده‌ی روی ۵ آلفا ردوکتاز نشان داده‌اند. ساپونین‌ها دسته‌ی دیگری از مواد هستند که در دانه های سویا یافت می‌شوند. ساپونین‌ها در بسیاری دیگر از انواع گیاهان نیز یافت می‌شوند. آن‌ها به داشتن خصلت‌های مختلف ضد سلطانی شناخته شده هستند [24]. فیتات‌ها (Phytates) دسته‌ی دیگری از مواد هستند که هم در سویا هم در سایر گیاهان دیده می‌شوند. این مواد توانسته‌اند قابلیت سلول کشی طبیعی را در بدن افزایش بدهند [25]. فیتواستروزن‌های یافت شده در سویا اثرات ضد استروزئی نشان می‌دهند [26] و باز هم این خواص باعث تقویت عملکرد جلوگیری از سرطان پروسات در

بررسی انجام شده روی 49 مرد، با سابقه سرطان پروسات دیده شد که مصرف لیکوپن، سویا و ایزوفلانون‌ها پیشرفت بیماری را تأخیر می‌اندازد. مطالعه جدید علمی نشان داد که لیکوپن سلول‌های سلطانی را از بین می‌برد و بدن را به مسیری هدایت می‌کند که بتواند خود را از سرطان برهاند. البته تحقیق جدیدی اعلام کرده که بجز لیکوپن سایر مواد غذایی موجود در گوجه فرنگی نیز خاصیت ضد سرطان پروسات را دارند. یک تحقیق جدید عنوان کرد که ریسک توسعه سرطان پروسات با میزان لیکوپن در رژیم غذایی بطور عکس رابطه دارند. در مطالعه انجام شده روی مردان با سرطان متابالزی، که به سایر درمان‌ها جواب نداده‌اند. مصرف لیکوپن سطح PSA را کاهش داده و پیشرفت بیماری را در بیماران کنترل کرده است. یک متا-آنالیز از مطالعات چندتایی به طور واضح کاهش ریسک ابتلاء به سرطان را در مصرف بالای لیکوپن و گوجه فرنگی نشان داد [16-13].

روغن ذرت

شواهد علمی نشان می‌دهد که مصرف مقادیر بالا از روغن ذرت ممکن است ریسک توسعه سرطان پروسات و حتی رشد سلول‌های سلطانی پروسات شکل گرفته را افزایش دهد. یک تحقیق نشان داد که روغن ذرت و لیتولیک اسید رشد سلول‌های DU₁₄₅ سرطان پروسات را افزایش می‌دهد. موش‌های دریافت کننده‌ی رژیم غنی از روغن ذرت (20% چربی دریافتی) نسبت به موش‌های دارای رژیم بدون روغن، بسیار به سرعت سلول‌های سلطانی پروسات را رشد داده اند [17]. در بررسی دیگر در موش‌هایی که با رژیم چربی (20%) از روغن ذرت تحت نظر بوده‌اند، توسعه کارسینومای پروسات نسبت به آنهایی که رژیم کمی از چربی دریافت می‌کردند (5%) بسیار بالاتر بوده است. در بررسی‌های نوین، ثابت شد رشد سلول‌های سلطانی پروسات در موش‌هایی که رژیم غنی از چربی روغن ذرت (18%) داشته‌اند و سلول‌های سلطانی پروسات انسان در آنها جایگزین شده است، به مراتب بیشتر از نمونه‌های مشابه آنها با تفاوت دریافت 5% از روغن ذرت می‌باشد [18].

سویا

دهد [27]. در مطالعه ای جدید حاوی ۵۰ مرد دیده شد که با مصرف ۵۰mg از ایزووفلاون سویا دو مرتبه در روز برای سه هفته، خصوصیات آنتی اکسیدانی در سلول های پروستات افزایش یافت بطوری که مانع از شکل گیری سلول های سرطانی شد [29]. در تحقیقی متفاوت اثبات شد تجویز جنیستئین در بیماران سرطان پروستات تحت درمان با رادیو تراپی هم توانسته اثرات درمانی را تقویت کند [30]. مطالعه ای دیگر نشان داده مصرف مقادیر کم از جنیستئین حتی می تواند مرگ برنامه ریزی شده سلولی را در سلول های سرطان پروستات مردان را تحریک کند. یک تحقیق اخیر روی موش نشان داد رژیم حاوی جنیستئین توانسته شیوع تمورهای پروستات را کاهش بددهد [32]. محققان دریافته اند این ماده می تواند در معرض قرار گرفتن آنتی ژن اختصاصی پروستات، که ساخته ای مهمی در بیماری سرطان پروستات است، را تنظیم بکند [33]. یک مطالعه نشان داد که جنیستئین توانسته تکثیر رده سلولی سرطانی LNCap و PC₃ را از طریق تنظیم عملکرد آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز، مهار بکند [34]. تحقیقی نوین در موش به اثبات رسانیده که جنیستئین می تواند توسعه بدحیمی پروستات را بالگوی وابسته به دوز، کاهش بددهد [35]. مطالعه ای روی افراد نشان داده که مصرف ۵۰mg از این ماده دو بار در روز برای سه هفته به تغییراتی به نفع کاهش ریسک توسعه سرطان پروستات منجر گشته است [36]. انجام یک مطالعه تصادفی روی ۳۵ مرد ژاپنی نشان داده که مصرف ۴۰۰ میلی گرم از شیر سویا سطوح خونی استرون (هرمونی که می تواند نقش مهمی در توسعه سرطان پروستات ایفا کند) را تا حد چشمگیری کاهش داده است [37]. یک مطالعه جدید یافت کرد که مکمل حاوی سویا، ایزووفلاون ها، لیکوپن و سایر آنتی اکسیدان ها به طور بسیار واضح سطوح خونی (PSA) را در بیماران با تاریخچه سرطان پروستات کاهش داده است [38]. یک متأنانالیز از هشت تحقیق بالینی اظهار می دارد که تنظیم مصرف غذاهای حاوی سویا ریسک توسعه سرطان پروستات را ۳۰% کاهش می دهد [39].

ساپالمتو

سویا می شود. بطور کلی ذکر شد که فیتواستروژن ها می توانند اثر مهارکنندگی روی آنزیم داشته باشند و در این صورت باز هم می توان فعالیت آن ها را ناشی از اثربار روی مهار ۵ آلفا ردوکتاز، تلقی نمود [60]. در کشورهای آسیایی روزانه ۸۰-۲۰mg از جنیستئین مصرف می شود و این در حالی است که در کشورهای غربی تنها مصرف این ماده ۳-۲mg در روز است [28]. در مطالعه ای روی حیوانات، مسینا و همکارانش نشان دادند که با مصرف جنیستئین، ۶۵% فعالیت ضد سرطانی از این ماده در نمونه ها دیده شده است [29]. این باور موجود است که این ماده یک مهار کنندگی طبیعی PTK می باشد [30]. مهار PTK نشان داده که عامل مهمی در مهار سرطان است [31]. آزمایشات در محیط غیر زنده نشان داده که جنیستئین آنژیوژنیزیس (angiogenesis) که یک فاکتور اصلی در رشد سلول های سرطانی است، را بشدت مهار می کند [32]. در مطالعات انسانی داوطلبانه، مصرف نوشیدنی حاوی ۴۲mg از گنیستئین و ۲۷mg از دایدزین، توانست غلظت ۰/۵ تا ۱ میکرومول را در محیط خونی بدست بدهد [33]. این مقدار برای مهار رشد سلول های سرطانی کشت شده بسیار ناکافی است [34]. این مسئله بیان گر این حقیقت است که احتمالاً این مواد بیشتر اثر محافظتی از سرطان دارند تا اینکه بعنوان درمان سرطان عمل کنند. سایر مطالعات اپیدمیولوژیکی نشان داده که سطح پلاسمایی این ترکیبات ایزووفلانی در مردان ژاپنی ۷ تا ۱۱۰ مرتبه بیشتر از سطوح این ترکیبات در مردان فنلاندی می باشد. محققان معتقد هستند جنیستئین می تواند از طریق چند مکانیسم مانع از سرطان بشود. این مکانیسم ها شامل، جلوگیری مستقیم از رشد سرطان، القای مرگ برنامه ریزی شده سلولی (آپوپتوزیس سلولی) و ناپیوستگی سلولی می باشند [35]. در یک مطالعه غیر زنده، إکول، بیوکانین آ و جنیستئین همگی مهار کننده ای قوی ۵ آلفا ردوکتاز معرفی شده اند [37]. تحقیقات نشان داده است که رژیم حاوی مقادیر زیادی از جنیستئین و دایدزین (در مقایسه با رژیم کم فلاونوئید) شیوع سرطان پروستات را کم کرده و در صورت تماس با مواد سرطان زا، بازه های بیشتری از سلامت را به افراد می

سپالمتو می‌تواند ۵ آلفا ردوکتاز انسانی را در رده سلولی سرطان پروستات مهار کند ولی بدون آنکه روی سطوح PSA تأثیر بگذارد [47].

پیجیوم آفریکانوم

پیجیوم آفریکانوم یک گیاه همیشه سبز و بومی آفریقا می‌باشد. اسیدهای چرب عصاره آن خواص مشابهی به اسیدهای چرب سپالمتو دارند [48]. این گیاه همچنین حاوی استرهای فرولیک اسید هم می‌باشد که اثرات روی سیستم اندوکرین (ترشح داخلی) بدن انسان می‌گذارد. مطالعات نشان داده دکوزانول می‌تواند سطح هورمون‌های تستسترون و هورمون لوئینی کننده را کاهش بدهد [49]. دکوزانول ماده‌ای است که در پیجیوم آفریکانوم یافت شده است و توانسته سطح هورمون پرولاکتین را در بدن کاهش بدهد [50]. پرولاکتین مسئول افزایش باز جذب تستسترون و افزایش تبدیل آن به دی‌هیدرو تستسترون فعال در بدن می‌باشد. اگر پیجیوم شامل مقادیری از دکوزانول هست اما سطح حضور استرهای فرولیک اسید در آن بیشتر بوده و فعالیت این مواد نیز بیشتر است و مشابه دکوزانول می‌باشد. استرهای فرولیک اسید از لحاظ دسترسی زیستی در این گیاه بیشتر از دکوزانول در دسترس هستند [51]. فرولیک اسید استرهای می‌توانند مقدار کلسترول پروستات را کاهش بدهند. کلسترول و محصولات نهایی آن در رابطه با هایپرپلازی خوش خیم پروستات و سرطان پروستات بی‌تأثیر نیستند [52]. بخش استرولیک پیجیوم نیز بر علیه تجمع تستسترون در پروستات عمل می‌کند [53]. در یک مطالعه‌ی دوسوکور به اثبات رسیده که عصاره استاندارد شده پیجیوم مثل نمونه‌ی مشابه اش از سپالمتو، توانسته اثرات ادراری درگیر با هایپرپلازی پروستات را تقلیل بخشد. از این گونه حالات دستگاه ادراری می‌توان به تقلیل تکر ادرار، نوکتوربا قطع جریان ادرار، جریان ضعیف ادراری و تأخیر در شروع ادرار اشاره کرد [54]. پیجیوم می‌تواند افزایش دهنده‌ی ترشحات پروستات و ترکیب مایع منی گردد [55]. در مطالعات دوسوکور بالینی عصاره استاندارد شده پیجیوم توانسته ظرفیت بیماران هایپرپلازی خوش خیم پروستات را در رسیدن به نعرض بالا ببرد [56]. تمام این موارد گواه بر سودمندی مصرف

همانطور که قبل‌اً گفته شد، هیچ شباهتی مازاد بر ایتولوژی و نشانه‌ها بین هایپرپلازی خوش خیم پروستات و سرطان پروستات وجود ندارد. در هر دو حالت بیماری، تبدیل تستسترون سرم به دی‌هیدروتستسترون در غده پروستات نقش مهمی در پیشرفت حالات بیماری دارد. داروی فیناستراید در درمان هایپرپلازی خوش خیم پروستات (BPH) و در پیشگیری از سرطان پروستات مورد مصرف بوده است. عملکرد این دارو از طریق مهار تبدیل تستسترون به دی‌هیدروتستسترون می‌باشد که این کار را با مهار آنزیم ۵آلفا ردوکتاز به انجام می‌رساند. سپالمتو یک فرکشن محلول در چربی به دست آمده از درخت نخل کوچکی بنام سرنارپنسس می‌باشد، که گیاه مذکور در سواحل جنوب شرقی آتلانتیک از امریکای شمالی رویش می‌کند [40]. سپالمتو می‌تواند تبدیل تستسترون به دی‌تستسترون را در پروستات مهار کند [41]. این ماده حتی توانسته عصاره اثرات ضد استروژنی و چسبندگی به گیرنده را از خود نشان دهد [42]. بطرور اعجاب‌انگیزی، استروژن می‌تواند باعث افزایش رخ داد بیماری هایپرپلازی خوش خیم پروستات و حتی سرطان پروستات بگردد و این اثر را با مهار توانایی پروستات در تخریب سطوح دی‌هیدروتستسترون موجود انجام می‌دهد. یک عصاره از سپالمتو پیدا شده که می‌تواند فعالیت آنژیمی بنام ۲‌سیکلو‌اکسیژناز را مهار کند و از این طریق مانع از سرطان پروستات گردد چرا که آنزیم ۲‌سیکلو‌اکسیژناز در توسعه سرطان پروستات نقش بسزایی دارد [43]. در یک مطالعه جدید دیده شده که مصرف عصاره سپالمتو نه تنها اثر درمانی مشابهی با داروهای درمان کننده بزرگی پروستات دارد بلکه دارای عوارض جانبی کمتری نیز هست. بزرگی پروستات یکی از ریسک فاکتورها در سرطان پروستات محسوب می‌شود [44]. محققین بر این ادعا هستند که عصاره سپالمتو روی تجمع مست سل‌ها و آتروفی اپیتیلیوم تأثیر خاصی دارد و از این راه دو عامل که به نظر در روی داد هایپرتروفی و سرطان پروستات دخیل هستند، را مهار می‌کند [45]. یک عصاره از سپالمتو نشان داده که می‌تواند آنزیم ۵ آلفا ردوکتاز را مهار کند و از این طریق روی توسعه سرطان پروستات اثر مهاری بگذارد [46]. یک تحقیق دیگر بیان می‌کند که عصاره

درمان عوارض هایپرپلازی خوش خیم پروستات داشته است [64]. بازه‌ی عملکرد این گیاه به نظر با این خصلت در پیجیوم برابری می‌کند. این مطلب باعث می‌شود که در رتبه‌ی پایینتری از ساپالمتو در درمان هایپرپلازی خوش خیم پروستات و پیشگیری از سرطان پروستات قرار بگیرد [65]. اثرات گزنه مشابه به ساپالمتو است بطوری که فعالیت اصلی آن به نظر از طریق ایجاد اخلال در اتصال دی هیدرو تستسترون به سیتوزول و گیرنده‌های هسته انجام می‌شود [66]. این مسئله نقشی را در پیشگیری از سرطان پروستات روش می‌سازد. یک مطالعه روی 431 بیمار هایپرتروفی خوش خیم پروستات نشان داد درمان ترکیبی از عصاره‌های ساپالمتو و گزنه می‌تواند به اندازه‌ی فیناستراید در درمان علائم بیماری مؤثر واقع شود [67]. یک مطالعه جدید نشان داده که عصاره‌ی 20% از گزنه اثرات مشخص ضد تکثیر سلولی روی بافت پوششی و استرومآل پروستات داشته است [68]. تحقیقات جدید توانسته مکانیسم‌های ضد سرطانی را در گزنه شفاف سازد [69]. محققین مهار شدن آدنوزین دامیناز را عامل اصلی در پیشگیری از رشد سلول‌های سرطانی پروستات معرفی کرده‌اند [70].

سیر

یک ترکیب در سیر موجود است که در محیط خارج زنده، توانسته رشد سلول‌های سرطانی پروستات را مهار کند [71]. یک مطالعه توانست نشان بدهد که سیر خواصی دارد که می‌تواند عوامل تولید کننده سرطان را از بین ببرد [72]. مطالعات مقدماتی روی سیر، پیشنهاد می‌کند که ترکیبی بنام آلیوم خواص ضد تموری بالایی در هر دوی سرطان سینه و پروستات دارد [73]. در مطالعه‌ای متفاوت ثابت شد که جزئی از سیر بنام اس-آلیل مرکاپتویست خواص ضد تموری بالا داشته از این راه که باعث تبدیل محصولات مانده از تستسترون به مواد کم خطر می‌گردد [74]. یک مطالعه مروری نشان داده که آلیوم می‌تواند تکثیر رده سلولی سرطان پروستات LNCaP را بطور مقدرانه ای مهار کند [75]. مطالعه‌ی مروری تأییدی بر اثرات ضد تموری سیر روی سرطان پروستات می‌باشد. یک مطالعه موردی شاهدی روی 328 مرد درگیر با سرطان پروستات نشان داد که مردانی که

پیجیوم در بیماران سرطان پروستات تحت جراحی پروستات کتومی و حتی سودمندی آن در پیشگیری از سرطان پروستات می‌باشد. در یک تحقیق دوسوکور نتایج نشان داد که ساپالمتو از پیجیوم در معیارهای درمان BPH مفیدتر بوده است اگرچه پیجیوم توانسته روی ترشح پروستات تأثیر مفیدتری بگذارد. عصاره استاندارد شده پیجیوم حاوی 14% تری ترپن شامل بتاسیتوسترون و ۰/۵ آن دکوزانول می‌باشد. دوز معمول آن 100 تا 200 میلی گرم روزانه در روزهای منقسم می‌باشد. گیاه تام مصرف درمانی ندارد. تحقیق جدید در مosh نشان داد مصرف عصاره پیجیوم آفریکانوم روی بافت پروستات، اثرات مثبتی روی پرسه‌های درگیر با هایپرپلازی خوش خیم پروستات دارد [57]. یک مطالعه اضافه روی بافت حیوانات ادعا کرده که شواهدی مبنی بر اثرات مثبت عصاره پیجیوم آفریکانوم روی التهاب درگیر با توسعه هایپرپلازی خوش خیم پروستات را مشاهده کرده است [58]. یک مطالعه‌ی شامل 18 بررسی کلینیکی روی 1562 مرد نشان داد که استفاده از پیجیوم حداقل برای 30 روز باعث شده که این افراد گیرنده 2 برابر سایر افراد گیرنده دارونما اثرات بهبودی روی علائم هایپرپلازی خوش خیم پروستات را بروز دهند [59]. محققین اخیراً، جزئی به نام VI326 را از پیجیوم آفریکانوم جدا کرده‌اند، که بنظر می‌رسد عامل بهبود بزرگی پروستات و عامل مهار کننده سرطان پروستات می‌باشد [60]. یک مطالعه تصادفی از 18 بررسی کلینیکی تحت کنترل تأیید کرده که پیجیوم آفریکانوم می‌تواند باعث بهبود بزرگی پروستات و مانع از توسعه تصادفی سرطان پروستات بگردد [61]. مطالعه‌ی روی مosh نشان داد که عصاره‌ای از پیجیوم آفریکانوم بنام تادنان بر علیه تمام اثرات فیزیولوژیک مضر دی هیدرو تستسترون عمل می‌کند [62]. یک مطالعه متفاوت شامل مosh‌ها اعلام کرده که تادنان طیفی از اثرات مثبت فیزیولوژیک دارد که تکثیر سلول‌های پروستات را مهار می‌کند [63].

گزنه - اورتیکادیویی کا

گزنه نیز بعنوان اثرات مثبت روی درمان هایپرپلازی خوش خیم پروستات شناخته شده است. در مورد مطالعه‌ی دوسوکور دیده شده که گزنه اثرات بهتری از دارونما در

[85]. یک مطالعه جدید ثابت کرده که جزء پلی فنلی چای سبز نه تنها رشد سلول سرطانی پروستات را در مosh مهار می کند بلکه از متاباستاز آن به بافت های نزدیک جلوگیری می کند [86]. کاتچین های تهیه شده از چای سبز می تواند رشد سلول های سرطانی DU₁₄₅ را مهار کند [87].

کورکومین

در مطالعات روی مosh کورکومین در درمان سرطان های مختلف خصلت آنتی کارسینوژن نشان داده است [88]. در حالی که مکانسیم عملکرد این ماده هنوز ناشناخته است، کورکومین روی رده سلول سرطانی انسان هم موثر واقع شده است [89]. یک مطالعه جدید روی Mosh نشان داده که کورکومین توانسته تکثیر سلول های سرطان پروستات را (چه وابسته به آندروژن چه مستقل از آندروژن) مهار کند [90]. یک تحقیق جدید کشف کرد که کورکومین رشد سلول سرطانی پروستات را با مهار فعالیت آنزیم تیروزین کیناز در، گیرنده‌ی فاکتور رشد اپی درمان بلوک می کند [91]. یک تحقیق اثبات کرد که کورکومین در درمان سرطان پروستات وابسته به آندروژن مؤثر بوده است [92]. در مطالعه ای جدید کورکومین توانست سلول های سرطانی پروستات را مهار کند و این عمل از طریق بلوک اثرات فاکتورهایی بنام NF-KappaB و AP-6 به اتمام رساند [93].

نتیجه گیری

در این مقاله مروری ۹ ترکیب جدا شده از منابع طبیعی و گیاهان دارویی با اثرات قابل توجه پزشکی و دارویی در مکمل درمانی سرطان و هایپرپلازی خوش خیم پروستات را مورد بحث قرار گرفته است. ما برروی منابع، استفاده های درمانیدر کلینیک و مطالعات بالینی همراه اثرات بیولوژیک و مکانیسم های احتمالی اثراشان متوجه شدیم. متاسفانه بسیاری ترکیباتی که در حیطه فرآورده های طبیعی ادعا شده است دارای اثرات قابل توجهی می باشند، در محیط درون تنی مورد مطالعه قرار نگرفته اند. بنابراین، در این مطالعه بیشتر به تحقیقات انجام شده در محیط درون تن و کلینیکال این ترکیبات توجه شده است. به طور خلاصه، این مقاله مروری جهت نشان دادن اهمیت

یا بیشتر سیر در هفته مصرف می کنند 44% کاهش ریسک توسعه ای سرطان پروستات را نسبت به مردانی دارند که اصلاً سیر مصرف نمی کنند [76]. یک مطالعه ای تازه نشان داد که یک ترکیب در سیر بنام دی آلیل دی سولفید می تواند رشد سلول های سرطانی پروستات را مهار کند [77]. یک مطالعه ای اضافی نشان داد که دی آلیل دی سولفید می تواند روی مرگ برنامه ریزی شده سلولی سرطانی پروستات (پوبیتوز) اثر بکند و نقش مهمی در کنترل این سرطان داشته باشد [78].

چای سبز

چای سبز نشان داده که می تواند اثرات مهاری روی سرطان پروستات داشته باشد. مطالعات روی رت نشان داده که چای سبز توانسته آنزیم ۵alfa ردوکتاز را مهار کند. این آنزیم عامل تبدیل تستسترون به دی هیدرو تستسترون می باشد که دی هیدرو تستسترون عامل کارسینوژن در پروستات می باشد [79]. محققان کشف کردند که قوی ترین این ترکیبات در اجزاء چای سبز اپی گالوکاتچین 3- گالات می باشد. یک مطالعه در Mosh نشان داد که چای سبز حتی روی سایر آنزیم ها و فاکتورهای رشد دهنده ای سرطان پروستات هم اثر مهاری دارد [80]. ترکیب اپی گالوکاتچین 3- گالات در غلظت های بالا در خون افراد مصرف کننده ی چای سبز یافت می شود. سبز اپی گالوکاتچین 3- گالات و سایر ترکیبات چای سبز فعالیت آنزیمی بنام پروٹئاسام را مهار می کند. پروٹئاسام یک فاکتور کلیدی در شکل گیری سرطان پروستات می باشد [81].

یک مطالعه ای مروری جدید تأیید کرده که چای سبز می تواند شکل گیری سرطان پروستات را بلوک کند [82]. یک تحقیق روی Mosh نشان داده که (پلی فنون 60)، یک عصاره از چای سبز توانسته با آنزیمی بنام آروماتاز ایجاد تداخل کند که این آنزیم یک فاکتور کلیدی در توسعه سرطان پروستات می باشد [83]. شواهدی هست که نشان داده چای سبز ریسک توسعه سرطان پروستات را از طریق کاهش سطح پلی آمین ها کاهش می دهد. پلی آمین ها یک بخش مهم از تکثیر سلول هستند [84]. یک مطالعه جدید اظهار کرده که کاتچین های چای سبز توانسته تبدیل تستسترون به دی هیدرو تستسترون را مهار کند

نویسنده‌گان از دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی و مرکز تحقیقات اینمنی فرآورده های طبیعی و گیاهان دارویی جهت حمایت در نگارش این مقاله کمال تشکر را دارند.

و ارزش مکمل درمانی و تغذیه در درمان و پیشگیری سرطان پروستات و BPH نگاشته شده است.

تشکر و قدردانی

References

1. Hayes RB ,“et al”, Dietary factors and risks for prostate cancer among blacks and whites in the United States, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8 (1):25-34.
2. Chyou PH ,“et al”, A prospective study of alcohol, diet, and other lifestyle factors in relation to obstructive uropathy, *Prostate* 1993;22:253-264.
3. DeRosa G ,“et al”, Prolactin secretion after beer, *Lancet* 1981;2:934.
4. Adlercreutz H ,“et al”, Phyto-oestrogens and Western diseases, *Ann Med* 1997;29:95-120.
5. Grant WB” et al”, An ecologic study of dietary links to prostate cancer, *Altern Med Rev* 1999 Jun;4:162-169
6. Bendich A ,“et al”, Biological action of carotenoids, *FASEB J* 1989;3:1927-1932.
7. Francheschi S ,“et al, Tomatoes and risk of digestive-tract cancers, *Int J Cancer* 1994;59:181-184.
8. Gann PH ,“et al”, Lower prostate cancer risk in men with elevated plasma lycopene levels; results of a prospective analysis, *Cancer Res* 1999 Mar 15;59:1225-1230.
9. Rao AV,” et al”, Serum and tissue lycopene and biomarkers of oxidation in prostate cancer patients: a case-control study, *Nutr Cancer* 1999;33:159-164.
- 10.Norrish AE,” et al”, Prostate cancer and dietary carotenoids, *Am J Epidemiol* 2000;151:119-123.
- 11.Giovannucci E,” et al”, Intake of carotenoids and retinal in relation to risk of prostate cancer,1995; 87:1767-1776.
- 12.Combs,” et al”, Reduction of cancer risk with an oral supplement of selenium, 1997; 10:227-234.
- 13.Webber,” et al”, Inhibitory effects of selenium on the growth of DU-145 human prostate carcinoma cell in vitro, *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 130:603-609.
- 14.Hardell L,” et al”, Levels of selenium in plasma and glutathione peroxidase in erythrocytes in patients with prostate cancer or benign hyperplasia, *Eur J Cancer Prev* 1995;4:91-95.
- 15.Webber MM. Selenium prevents the growth stimulatory effects of cadmium on human prostatic epithelium. *Biochem Biophys Res Commun* 1985;127:871-877.
- 16.Yoshizawa K,” et al”, Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer, *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1219-1224.
- 17.Nomura AM ,“et al”, Serum selenium and subsequent risk of prostate cancer, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:883-887.
- 18.Willett WC ,”et al”, Prediagnostic serum selenium and risk of cancer, 1983;2:130-134.
- 19.Combs GF ,”et al”, Reduction of cancer risk with an oral supplement of selenium, *Biomed Environ Sci* 1997;10:227-234.
- 20.Clark LC ,”et al”,Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial, *Br J Urol* 1998;81:730-734.
- 21.Hartman TJ, “et al”, The association between baseline vitamin E, selenium, and prostate cancer in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7: 335-340.
- 22.Pastori M,” et al”, Lycopene in association with alpha-tocopherol inhibits at physiological concentrations proliferation of prostate carcinoma cells, *Biochem Biophys Res Commun* 1998;250:582-585.
- 23.Pollar M. Vitamin D analog suppressed tumor development in rats, *Prostate* 1999;39:305-309.
- 24.Hammar M,”et al”,Acupuncture treatment of vasomotor symptoms in men with prostatic carcinoma: a pilot study, *J Urol* 1999; 161: 853-56
- 25.Blutt SE ,”et al”, Vitamin D and prostate cancer, *Proc Soc Exp Biol Med* 1999;221:89-98.
- 26.Schwarz GG ,”et al”,1alpha,25-Dihydroxy vitamin D (calcitrol) inhibits the invasiveness

- of human prostate cancer cells, 1997 *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6:727-732.
27. Miller GJ, Vitamin D and prostate cancer: biologic interactions and clinical potentials 1998-99;17:353-360.
28. Bush IM ,”et al”, Zinc and the prostate, Presented at the annual meeting of the AMA,2974.
29. Fahim M ,”et al”, Zinc treatment for the reduction of hyperplasia of the prostate, *Fed Proc* 1976;35:361.
30. Leake A,” et al”, Subcellular distribution of zinc in the benign and malignant human prostate: evidence for a direct zinc androgen interaction, *Acta Endocrinol* 1984;105:281-288.
31. Zaichick ,“et al”, Zinc concentration in human prostatic fluid, Normal, chronic prostatitis, adenoma and cancer, *Int Urol Nephrol* 1996;28:687-694.
32. Leake A ,”et al”, Subcellular distribution of zinc in the benign and malignant human prostate: evidence for a direct zinc androgen interaction, *Acta Endocrinol* 1984;105:281-288.
33. Login IS ,“et al”, Zinc may have a physiological role in regulating pituitary prolactin secretion, *Neuroendocrinology* 1983;37:317-320.
34. Farnsworth WE,” et al”, Interaction of prolactin and testosterone in the human prostate, *Urol Res* 1981;9:79-88.
35. Judd AM,” et al”, Zinc acutely, selectively, and reversibly inhibits pituitary prolactin secretion, *Brain Res* 1984;294:190-192.
36. Hart JP,” et al”, Vitamin F in the treatment of prostatic hyperplasia, Report Number 1, Milwaukee, WI: Lee Foundation for Nutritional Research, 1941
37. Scott, WW, The lipids of the prostatic fluid, seminal plasma, and enlarged prostate gland of man, *J Urol* 1945; 53:712-718.
38. Boyd EM ,”et al”, Prostatic hypertrophy as part of a generalized metabolic disease, Evidence of the presence of a lipopenia, *J Urol* 1939;41:406-411.
39. Dumrau F, Benign prostatic hyperplasia: amino acid therapy for symptomatic relief, *Am J Ger* 1962; 10:426-430.
40. Feinblatt HM,” et al”, Palliative treatment of benign prostatic hypertrophy: value of glycine, alanine, glutamic acid combination, *J Maine Med Assoc* 1958; 49:99-102.
41. Tilvis RS,” et al”, Serum plant sterols and their relation to cholesterol absorption, *Am J Clin Nutr* 1986; 43:92-97.
42. Berges RR,”et al”, Randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of betasitosterol in patients with benign prostatic hyperplasia, *Lancet* 1995;345:1529-1532.
43. Morton MS ,”et al”, The preventive role of diet in prostatic disease, *Br J Urol* 1996; 77:481-493.
44. Messina M ,”et al”, The roles of soy products in reducing the risk of cancer, *J Natl Cancer Inst*
45. Elias R ,”et al”, Antimutagenic activity of some saponins isolated from *Calendula officinalis* L., *C. arvensis* L., and *Hedera helix* L. *Mutagenesis* 1990; 5:327-331.
46. Baten A ,”et al”, Inosito-phosphate-induced enhanced of natural killer cell activity correlates with tumor suppression, *Carcinogenic* 1989; 10:1595-1598.
47. Adlercreutz H,” et al”, Phyto-oestrogens and Western diseases, *Ann Med* 1997;29:95-120.
48. Evans BA,” et al”, Inhibition of 5 alpha-reductase in genital skin fibroblasts and prostate tissue by dietary lignans and isoflavonoids, *J Endocrinol* 1995; 147:295-302.
49. Messina M ,”et al”, The role of soy products in reducing the risk of cancer, *J Natl Cancer Inst* 1991;83:541-546.
50. Messina M ,”et al”, Soy intake and cancer risk: a review of the in vitro and in vivo data, *Nutr Cancer* 1994; 21:113-131.
51. Barnes S,” et al”, Rationale for the use of genistein-containing soy matrices in chemoprevention trials for breast and prostate cancer, *J Cell Biochem Suppl* 1995; 22:181-187.
52. St Clair M ,”et al”, Suppression of dimethylhydrazine-induced carcinogenesis in mice by dietary addition of the Bowman-Birk Protease inhibitor, *Cancer Res* 1990;50:580-586.
53. Fotsis T ,”et al”, Genistein, a dietary-derived inhibitor of in vitro angiogenesis, *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 2690-2694.
54. Barnes S ,”et al”, Soy isoflavonoids and cancer prevention, Underlying biochemical and pharmacological issues, *Adv Exp Med Biol* 1996; 401:87-100.

- 55.Barnes S,” et al”, Biochemical targets of the iso-flavone genistein in tumor cell lines, Proc Soc Exp Biol Med 1995; 208:103-108.
- 56.Adlercreutz H ,”et al”, Plasma concentrations of phyto-oestrogens in Japanese men, Lancet 1993;342:1209-1210.
- 57.Kyle E ,”et al”, Genistein-induced apoptosis of prostate cancer cells is preceded by a specific decrease in focal adhesion kinase activity, Mol Pharmacol 1997; 51:193-200.
- 58.Evans BA “et al”, Inhibition of 5 alpha-reductase in genital skin fibroblasts and prostate tissue by dietary lignans and isoflavonoids, J Endocrinol 1995; 147:295-302.
- 59.Pollard M ,”et al”, Influence of isoflavones in soy protein isolates on development of induced prostate-related cancers in L-W rats, Nutr Cancer 1997; 28:41-45.
- 60.Peterson G,” et al”, Genistein and biochanin A inhibit the growth of human prostate cancer cells but not epidermal growth factor receptor tyrosine autophosphorylation, Prostate 1993; 22:335-345.
- 61.Kappas A,” et al”, Nutrition-endocrine interactions, Induction of reciprocal changes in the delta-5-alpha-reduction of testosterone and the cytochrome P-450-dependent oxidation of estradiol by dietary macronutrients in man, Proc Natl Acad Sci USA 1983; 80: 7646-7649.
- 62.Chyou PH ,”et al”, A prospective study of alcohol, diet, and other lifestyle factors in relation to obstructive uropathy, Prostate 1993; 22:253-264.
- 63.Duke JA, Handbook of medicinal herbs, Boca Raton, FL: CRC Press. 1985:p118.
- 64.Carilla E ,”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.
- 65.Sultan C,” et al”, Inhibition of androgen metabolism and binding by a liposteric extract of *Serenoa repens* B in human foreskin fibroblasts, J Steroid Biochem 1984; 20:515-519.
- 66.Carilla E,” 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.
- 67.Crimi A ,”et al”, Extract of *Serenoa repens* for the treatment of the functional disturbances of prostate hypertrophy. Med Praxis 1983; 4: 47-51.
- 68.Hinman F, Benign Prostatic Hyperplasia, New York: Springer-Verlag, 1983
- 69.Martinelli EM ,”et al”, Characterization of Pygeum africanum bark extracts by HRCG with computer assistance, HRC & CC 1986; 9:106-110.
- 70.Hartman TJ, “et al”, Effects of long-term alpha-tocopherol supplementation on serum hormones in older men, Prostate 2001; 46: 33-38.
- 71.Uberti E, HPLC analysis of n-docosyl ferulate in Pygeum africanum extracts and pharmaceutical formulations, Fitoterapia 1990; 41: 342-347.
- 72.Bombardelli E, Methods, composition and compounds for the treatment of prostatic adenoma, EP Appl 8330491.3, June 10, 1985.
- 73.Helzlsouer KJ, “et al”, Association between alpha-tocopherol, gamma-tocopherol, selenium, and subsequent prostate cancer, J Natl Cancer Inst 2000; 92: 1966-67.
- 74.Marcoli M, Anti-inflammatory and antiedemigenic activity of extract of Pygeum africanum in the rat. New Trends Androl Sci 1985; 1:89.
- 75.Colpi G,” et al”, Study of the activity of chloroformic extract of Pygeum africanum bark in the treatment of urethral obstructive syndrome caused by non-cancerous prostatopathy, Urologia 1976; 43:441-448.
- 76.Luchetta G ,”et al”, Reactivation from the prostatic gland in cases of reduced fertility, Urol Int 1984; 39: 222-224.
- 77.Carani C,” et al”, Urological and sexual evaluation of treatment of benign prostatic disease using Pygeum africanum at high dose, Arch Ital Urol Nefrol Androl 1991; 63: 341-345.
- 78.Duvia R,” et al”, Advances in the phytotherapy of prostatic hypertrophy, Med Praxis 1983; 4:143-148.
- 79.Yasumoto R,” et al”, Clinical evaluation of longterm treatment using Cernilton pollen extract in patients with benign prostatic hyperplasia, Clinical Therapeutics 1995; 17:82-86.
- 80.Buck AC ,”et al”, Treatment of outflow tract obstruction due to benign prostatic hyperplasia with the pollen extract Cernilton, A double-blind, placebocontrolled study, Br J Urol 1990; 66:398-404.

- 81.Dutkiewicz S, Usefulness of Cernilton in the treatment of benign prostatic hyperplasia, Int Urol Nephrol 1996; 28: 49-53
- 82.Ishii K, "et al", Inhibition of aminopeptidase N (AP-N) and urokinase-type plasminogen activator (uPA) by zinc suppresses the invasion activity in human urological cancer cells, Biol Pharm Bull 2001; 24: 226-30.
- 83.Habib FK ,”et al”, Identification of a prostate inhibitory substance in a pollen extract, The Prostate 1995; 26:133-139.
- 84.Yasumoto R ,”et al”, Clinical evaluation of longterm treatment using Cernilton pollen extract in patients with benign prostatic hyperplasia, Clinical Therapeutics 1995; 17:82-86.
- 85.Ghosh J, Myers CE, Arachidonic acid stimulates prostate cancer cell growth: critical role of 5-lipoxygenase, Biochem Biophys Res Commun 1997; 235: 418-23.
- 86.Belaiche P ,”et al”, Clinical studies on the palliative treatment of prostatic adenoma with extract of Urtica root, Phytother res 1991; 5:267-269.
- 87.Romics I ,”et al”, Observations with Bazoton in the management of prostatic hyperplasia, Int Urol Nephrol 1987; 19: 293-297.
- 88.Wagner H, Search for the antiprostatic principle of stinging nettle (*Urtica dioica*) roots, Phytomedicine 1994; 1:213-224.
- 89.Tiwari RK ,”et al”, Anti-tumor effects of PC-SPES, an herbal formulation in prostate cancer, 1999; 14:713-719.
- 90.Geliebter J,” et al”, PC-SPES in prostate cancer, New England Journal of Medicine 1999; 340: 567-568.
- 91.Pfeifer BL ,”et al”, PC-SPES, a dietary supplement for the treatment of hormone-refractory cancer, BJU Int 2000, 85:481-485.
- 92.Mathewson-Chapman M, Pelvic muscle exercise/biofeedback for urinary incontinence after prostatectomy, J Cancer Educ 1997; 12: 218-23.
- 93.Yu CL, Tsai MH, Fetal fetuin selectively induces apoptosis in cancer cell lines and shows anti-cancer activity in tumor animal models, Cancer Lett 2001;166: 173-84.

Reviews on Natural Products and Medicinal Plants Role In Prevention and Treatment of Cancer and Benign Hyperplasia of Prostate

Golshan A¹, Mojdekanloo M², Bibak B³, Kamali H^{4*}

¹Assistant Professor of Urology, School of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

²Chardiologist, Emam reza hospital, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

³Assistant Professor of Physiology, Natural Products Safety and Medicinal Plants Research Center, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

⁴M.Sc of Chemical Engineering, Research Center of Natural Products Safety and Medicinal Plants, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

Keywords: Natural products; Cancer and Benign Hyperplasia of prostate; anticancer; Clinical trials, mechanism.

***Correspondence Author:**
Natural Products Safety and Medicinal Plants Research Center, North Khorasan University of Medical Sciences
Email:
H.kamali62@yahoo.com

Abstract

Background & Objectives: In recent times the natural products obtained from organisms such as medicinal plants (secondary metabolites) are known as a powerful source to supplement therapy and prevention of porstate cancer and BPH. In this review article some of the famous and applicable natural products and medicinal plants used in clinic are discussed. The following information is dealing with the developments in the pharmacology and clinical trials of the known agents isolated from medicinal, as well as their suggested mechanisms.

Material and Methods: This research was done based on the searching the keywords including Natural products; BPH; Prostate cancer; anticancer; Clinical trials, mechanism through the well-known databases from beginning to 2012.

Results: In this review nine bioactive compounds isolated from nature and medicinal plants with considerable biological and pharmacological activities in treatment of cancer and benign hyperplasia of prostate are discussed. The main focuses are the clinical usage and biological effects with studying the probable mechanism of their action.

Conclusion: During the past years many of these agents have been used in the treatment of the prostate cancer and BPH. Nine considerable bioactive structures are reported in this review. Today the potential for development of leads from natural sources and medicinal plants is growing dramatically, mainly in the area of anticancer investigations. The data prepared and described here are intended to be served as a reference tool to the natural products and chemistry specialists in order to expand the rational drug design.
