

# 榄香烯脂质体系列靶向抗癌天然药物基础研究进展

谢恬 李毓璐 王淑玲 曾昭武 王芬 赵荣

榄香烯(*elemene*)是从天然中药姜科植物莪术、郁金提取分离的倍半萜烯类化合物。其化学名为 1-甲基-1-乙炔基-2,4-二异丙基环己烷,分子式  $C_{15}H_{24}$ , 分子量为 204.35。早在《神农本草经》就有关于莪术消癥散结、破血止痛,治疗癥瘕积聚的记载。

榄香烯脂质体(*elemene liposome*)注射液和口服乳由大连金港药业研发生产,该制剂由大豆磷脂、胆固醇等为辅料形成双分子层的类细胞膜结构的微型囊泡,将药物包裹于双分子层之间的一种靶向制剂。脂质体具有许多独特的优点,如:具有亲和性、靶向性、缓释性、稳定性、安全性等<sup>[1]</sup>。

多年来的基础研究和临床研究表明,榄香烯脂质体(注射液、口服乳)能够通过多途径、多通道、多分子、多靶点对肿瘤细胞产生抑杀作用,同时能够激活机体抗肿瘤免疫功能,联合放、化疗可以增强疗效、降低放化疗的毒副作用,是一种具有网络药理作用的抗肿瘤药物。

## 1 莪术抗肿瘤作用的中医理论

中医学认为,血是人体的重要营养物质,正常人体的血液周流不息地循行脉络中,灌溉五脏六腑,四肢百骸,一旦血行不畅,产生血瘀证,则积久蕴毒,损伤五脏。而癌症是由于正气虚损,邪毒入侵,气滞血瘀、痰结毒聚所致,属于“癥瘕”、“积聚”范畴。现代研究提示,癌症患者的血液中往往存在着癌细胞或微小癌栓,瘀血内阻是癌症复发、转移的重要因素。由此可见,“消癥化瘀散结”是中医防治肿瘤的一条重要治则。

莪术(*Curcuma zedoaria* Ros. C)为姜科草本植物。《中国药典》记载的中药莪术为姜科植物蓬莪术(*Curcuma phaeocaulis* Val.)、广西莪术(*Curcuma kwangsinensis* S.G. Lee et CF Liang)和温郁金(*Curcuma wenyujin* Y.H. Chen et C. Liang)的干燥块茎。莪术辛、苦、温,归肝、脾经,具行气破血、消积散结止痛的功效,被称为血中之气药。《本草通玄》谓其“专走肝家,破积聚恶血,疏痰食做通。”临床上常用于

血气心痛、癥瘕痞块、饮食积滞、脘腹胀痛、血滞经闭、痛经、跌打损伤。

现代研究证明莪术根茎主要含有挥发油和姜黄素类化合物两大类成分,以及多糖类、酚酸类、甾醇类、生物碱类。研究证实莪术挥发油具有抗肿瘤、抗病毒、抗菌、抗炎、抗早孕、抗氧化、抗血小板聚集等作用,尤其在抗肿瘤方面作用独特。榄香烯脂质体是从莪术中提取分离抗癌活性成分,对多种癌细胞具有显著的抑杀作用,能够诱导肿瘤细胞凋亡和分化。榄香烯脂质体(注射液、口服乳)作为由莪术中提纯抗癌活性成分并精制而成的脂质体靶向制剂,已在抗肿瘤临床中得到广泛应用,进一步提高了肿瘤患者的临床受益率。

## 2 抑制肿瘤细胞增殖

1996年,秦叔逵等<sup>[2]</sup>发现榄香烯注射液能明显地抑制多种肺癌细胞株的生长,包括在体外抑制人肺癌细胞株 LAX、Anip-937、Spc-A1、A549、H128、SPC 和在体内抑制小鼠 Lewis 肺癌细胞株。榄香烯对肿瘤细胞的 DNA、RNA 合成均有抑制作用,尤以 RNA 减少更为显著,且此抑制效应随药物浓度的增高而增强。

在肺癌方面,Wang G 等<sup>[3]</sup>的研究表明,榄香烯在较低浓度时即可对人肺鳞癌 H460、腺癌 A549 细胞株产生明显的抑制作用,其半数抑制浓度( $IC_{50}$ )约为 40~60  $\mu\text{g/mL}$ ,而对于人肺成纤维细胞株 CCD-19 以及人支气管上皮细胞株 NL20,其半数抑制浓度( $IC_{50}$ )约为 120~140  $\mu\text{g/mL}$ ,这表明榄香烯对肿瘤细胞具有一定的选择性抑制作用。此外,该研究还发现, $\beta$ -榄香烯可以阻滞处于 G2-M 期的 NSCLC 细胞,在产生这种阻滞作用的同时,细胞周期蛋白 B1 和磷酸化-Cdc2 (Thr-161)水平的下降,p27<sup>kip1</sup>和磷酸化-Cdc2 (Tyr-15)水平的上升。此外, $\beta$ -榄香烯可以降低 Cdc25C 的表达,从而使 Cdc2 脱磷酸化/激活,但会增强细胞周期检测点激酶 Chk2 的表达,从而使 Cdc25C 脱磷酸化/失活。曹阳等<sup>[4]</sup>报道,榄香烯在明显抑制肺癌细胞生长的同时,用流式细胞仪检测到 Bcl-2 蛋白表达降低,p53 蛋白表达增多;RT-PCR 检测到 bcl-2 mRNA 水平下降,表明榄香烯可能是通过下调癌基因 bcl-2 的表达,同时上调抑癌基因 p53 表达,从而诱导促使肺癌细胞的凋亡。

基金项目:国家十二五重大新药创制科技重大专项资助项目(No. 2011ZX09201-101-05)

作者单位:杭州师范大学生物医药与健康研究中心(杭州 310012)

通讯作者:谢恬,Tel:0571-28868269,E-mail:xbs@dljg.sina.net

DOI: 10.7661/CJIM.2014.04.0507

此外,杨骅等<sup>[5]</sup>研究证实,榄香烯能明显地选择性抑制白血病细胞株 HL-60 和 K562 的生长,对 HL-60 细胞的  $IC_{50}$  为  $27.5 \mu\text{g/mL}$ ,对 K562 细胞的  $IC_{50}$  为  $81 \mu\text{g/mL}$ ,而对正常人外周血白细胞的  $IC_{50}$  为  $254.3 \mu\text{g/mL}$ ;流式细胞术检测表明榄香烯能阻滞肿瘤细胞从 S 期进入 G2-M 期。苏影等<sup>[6]</sup>通过体外研究发现,肝癌 HT-29 细胞和 HepG-2 细胞增殖具有显著的抑制作用。龚敏等<sup>[7]</sup>的进一步研究发现,榄香烯抑制 HepG-2 细胞增殖的作用具有时间和剂量依赖性,并且其抑制作用与影响 DNA 拓扑异构酶 I (topoisomerase I, TOPO I) 的表达与活性有关。庄彦等<sup>[8]</sup>研究发现,榄香烯对慢性粒细胞白血病急变的细胞株 K562 细胞生长和凋亡具有明显的抑制作用,呈量效和时效关系。徐希等<sup>[9]</sup>的研究表明, B 细胞淋巴瘤 Raji 细胞生长具有明显的抑制作用,呈量效和时效关系,并能诱导 Raji 细胞凋亡,呈量效关系;细胞周期分析显示 G0/ G1 期细胞相对增多、S 期和 G2/ M 期细胞均相对减少,表明榄香烯抑制肿瘤细胞增殖的作用与细胞周期阻滞有关。其他研究表明,榄香烯对膀胱癌<sup>[10]</sup>、胃癌<sup>[11]</sup>、结肠癌<sup>[6, 12]</sup>、舌癌<sup>[13]</sup>、食管癌<sup>[14]</sup>、宫颈鳞癌<sup>[15]</sup>和喉癌<sup>[16]</sup>等肿瘤细胞也具有很好的抑制作用。

### 3 诱导肿瘤细胞凋亡

诱导肿瘤细胞凋亡是许多抗肿瘤药物的重要作用机制之一。秦叔逵等<sup>[2]</sup>报道榄香烯可以通过诱导肺癌细胞株凋亡发挥抑瘤和抗转移作用。周兴芹等<sup>[17]</sup>研究发现,榄香烯对人肺腺癌 A549 细胞株有明显的增殖抑制作用,可引起 A549 细胞 G2/M 期阻滞及诱导其凋亡,且呈时间和剂量依赖性。王小晓等<sup>[18]</sup>报道  $\beta$ -榄香烯可阻滞人胃癌 BAC823 细胞于 S 期并诱导细胞凋亡。周洪语等<sup>[19]</sup>的研究发现,榄香烯可以诱导鼠源性胶质细胞瘤 C6 和人源性胶质细胞瘤 SHG-44 细胞凋亡。陈龙邦等<sup>[20]</sup>研究发现  $\beta$ -榄香烯能够显著地诱导小鼠黑色素瘤株 B16 细胞凋亡,凋亡指数测定结果显示  $\beta$ -榄香烯诱导 B16 细胞凋亡具有明显的时间效应及剂量反应关系。邹丽娟等<sup>[21]</sup>报道  $\beta$ -榄香烯乳对人红白血病细胞株 K562 细胞具有杀伤作用,主要机制是诱导细胞凋亡,且随着药物浓度的增加和作用时间的延长,细胞凋亡的数目随之增多,说明药物浓度大小与细胞凋亡数目呈正相关。刘丽霞等<sup>[22]</sup>通过小鼠的体内实验研究发现榄香烯能促进肿瘤细胞凋亡,且能提高荷瘤鼠的免疫功能。

另外,还有学者报道榄香烯对胃癌细胞<sup>[23]</sup>、卵巢癌细胞<sup>[24]</sup>、甲状腺癌细胞<sup>[25]</sup>、膀胱癌<sup>[26]</sup>以及喉癌细

胞<sup>[16]</sup>等均具有诱导凋亡的作用。

在诱导肿瘤细胞凋亡的机制方面,目前认为主要与榄香烯能够增加细胞内  $Ca^{2+}$  浓度有关。黄富春等<sup>[12]</sup>发现  $\beta$ -榄香烯能诱导结肠癌株 LoVo 细胞凋亡,并且发现在凋亡过程中细胞质内游离  $Ca^{2+}$  浓度明显升高,以凋亡早期更为明显。说明  $Ca^{2+}$  在  $\beta$ -榄香烯诱导结肠癌细胞凋亡信号传递过程中起着一定的作用。李传刚等<sup>[26]</sup>发现,榄香烯对人膀胱癌 BIU-18 细胞内钙稳态具有明显影响,使胞内游离  $Ca^{2+}$  浓度升高,呈现明显的药物浓度依赖性关系 ( $P < 0.01$ )。但是,肿瘤细胞凋亡是一个非常复杂的过程,除了与细胞内  $Ca^{2+}$  浓度有关之外,也有学者<sup>[27-29]</sup>发现榄香烯诱导凋亡的作用机制与调节肿瘤细胞内癌基因和抑癌基因的表达与活性等多种因素有关。

### 4 抑制肿瘤远处转移

#### 4.1 抑制肿瘤细胞浸润、转移

恶性肿瘤的主要特征之一是能够发生浸润和远处转移,肿瘤细胞浸润和转移与瘤细胞运动、黏附能力密切相关,细胞发生转移首先必须突破其周围的基底膜及细胞外间质。汪志明等<sup>[30]</sup>应用 Walker256 癌肉瘤细胞制备 Wistar 大鼠胃癌及腹腔转内淋巴结转移的动物模型。并分别给予榄香烯注射液胃浆膜面注射或口服治疗,其研究发现,榄香烯口服或局部注射可以使肠系膜根部淋巴结转移程度明显减轻,并能使淋巴结中凋亡调控基因 Fas 表达水平上调而 bcl-2 表达水平下调。郑瑾等<sup>[31]</sup>通过划痕试验及 Transwell 细胞侵袭实验分析榄香烯对肝癌细胞迁移和侵袭能力的影响。结果发现  $\beta$ -榄香烯作用的肝癌细胞中基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase-2, MMP2) mRNA 表达低于对照组,  $\beta$ -榄香烯组穿膜细胞数及迁移数明显低于对照组,说明  $\beta$ -榄香烯可以降低肝癌细胞的侵袭、迁移能力。冯利等<sup>[32]</sup>通过实验证实,榄香烯对 Lewis 肺癌小鼠基底膜及细胞外间质屏障具有保护作用,从而起到抗肿瘤转移的作用。陈龙邦等<sup>[33]</sup>通过实验证实,  $20 \sim 40 \mu\text{g/mL}$  的  $\beta$ -榄香烯可显著抑制 B16 细胞对纤维结合蛋白和层粘连蛋白两种基质的黏附,抑制 B16 细胞运动,提示  $\beta$ -榄香烯对 B16 细胞黏附和运动能力的抑制可能是其抗转移的机制之一。

#### 4.2 抑制肿瘤血管生成

肿瘤的血管生成是肿瘤发生、发展和远处转移的形态学基础。肿瘤血管生成是一个复杂的过程,是由促进和抑制肿瘤血管生成两方面因素共同作用的结果。陶磊等<sup>[34, 35]</sup>研究发现,榄香烯可以显著抑制喉癌细胞株 Hep-2 增殖、诱导其凋亡。并且具有抑制碱性纤维母细胞生长因子 (bas-

ic fibroblast growth factor, bFGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达从而抗肿瘤血管生成的作用。通过进一步的动物实验,发现榄香烯可引起荷瘤体积和重量的减少,剂量越高越明显;榄香烯乳作用组真核细胞翻译起始因子(eukaryotic initiation factor, eIF)家族成员(eIF4E、eIF4G)、bFGF 和 VEGF 的表达也较空白对照组明显降低( $P < 0.05$ )。由此认为榄香烯的作用机制与通过 eIF 家族成员引起相关蛋白 bFGF 和 VEGF 表达下降,抑制肿瘤血管生成有关。张志锋等<sup>[36]</sup>通过实验证实,榄香烯可明显降低 Lewis 肺癌小鼠 VEGF 的生成,抑制瘤体 VEGF 受体(VEGFR-1、VEGFR-2)的表达。另外,周昆等<sup>[37]</sup>研究了经榄香烯作用后的人肺腺癌 SPC-A-1 细胞 VEGF-C 及其受体 VEGFR-3 的水平,结果发现,榄香烯能够明显抑制 SPC-A-1 的生长并降低 VEGF-C、VEGFR-3 的表达水平,从而起到抑制肿瘤血管、淋巴管转移的作用。郭建忠等<sup>[38]</sup>通过实验证实,小剂量(10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) $\beta$ -榄香烯作用 24 h 即可诱导人脐静脉内皮细胞(ECV-304)细胞早期凋亡,而大剂量(100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )则可表现明显的细胞毒作用。

## 5 榄香烯脂质体联合化疗、放疗协同增效作用

### 5.1 化疗协同作用

郝立宏等<sup>[39]</sup>发现,榄香烯与阿霉素联合应用,可以显著增强阿霉素对 CEM/ADM 细胞的生长抑制和诱导凋亡作用,并且在一定范围内呈现时间和浓度的依赖性。Li QQ 等<sup>[40]</sup>报道  $\beta$ -榄香烯具有化疗增敏作用,其研究发现  $\beta$ -榄香烯主要通过诱导细胞凋亡显著增强肺癌 H460 和 A549 细胞株对顺铂的敏感性。通过检测凋亡相关蛋白发现  $\beta$ -榄香烯联合顺铂组 Bcl-2 和 IAPs 蛋白明显低于对照组,揭示了  $\beta$ -榄香烯对肺癌细胞株的顺铂增敏作用机制主要是通过线粒体介导的内在凋亡途径,包括下调 Bcl-2 和 IAPs 蛋白。文献报道证实,在体外实验中  $\beta$ -榄香烯对耐阿霉素的人肝癌细胞株 BEL-7402/DOX 细胞仍有较强的杀伤作用,同时  $\beta$ -榄香烯与多药耐药基因(MDR1)表达关系不密切<sup>[41]</sup>,不易产生耐药性。王利等<sup>[42]</sup>报道  $\beta$ -榄香烯能够逆转胃癌细胞的多药耐药性,其机理与促使多药耐药相关蛋白(multidrug resistance-associated protein, MRP)和多药耐药基因 *mdr-1* 基因编码的 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)表达减少有关。这些研究为  $\beta$ -榄香烯联合化疗治疗恶性肿瘤提供了理论依据。高金荣等<sup>[43]</sup>研究发现,低剂量榄香烯可诱导人卵巢癌 HO-8910 和人宫颈癌 HeLa 细胞对紫杉醇的反应性和显著增加紫杉醇的细胞毒作用,尤其对紫杉醇极不

敏感的 HeLa 细胞具有较高的选择性。

### 5.2 逆转肿瘤细胞耐药

肿瘤细胞对化疗药物的耐受性是化疗失败的最主要原因之一,防止多药耐药(MDR)的发生,或者逆转多药耐药是提高化疗疗效的途径之一。胡军等<sup>[44]</sup>使用非细胞毒性剂量的  $\beta$ -榄香烯作用于对阿霉素(Adriamycin, ADM)耐药的人乳腺癌细胞 MCF-7/ADM,可诱导其耐药性发生逆转,即提高该耐药细胞对阿霉素的敏感性。进一步的研究表明,榄香烯能够使细胞内的 ADM 浓度明显升高。郝立宏等<sup>[45]</sup>研究发现,非细胞毒性剂量的  $\beta$ -榄香烯可显著降低 ADM 对 K562/ADM 细胞的  $\text{IC}_{50}$  ( $P < 0.01$ ),明显增强 ADM 对 K562/ADM 细胞的诱导凋亡作用。其逆转耐药性的机制具有异质性,主要以抑制 bcl-2 的表达从而诱导细胞凋亡来逆转多药耐药。郝立宏等<sup>[46]</sup>报道,  $\beta$ -榄香烯逆转 K562/ADM 细胞的 MDR,可能与榄香烯下调 K562/ADM 细胞的 P-gp 的表达有关。此外,王利等<sup>[42]</sup>报道  $\beta$ -榄香烯能够逆转人胃癌耐药细胞系 SGC7901/VCR 对 VCR、ADM 的耐药性。陈春美等<sup>[47]</sup>报道,榄香烯可以逆转人脑胶质瘤 U251/ADM 细胞耐药性的作用,并推测可能与其抑制耐药基因 *mdr-1*、MRP 和 GST- $\pi$  的表达有关。Li X 等<sup>[48]</sup>发现  $\beta$ -榄香烯在体外可明显抑制人类卵巢癌顺铂耐药细胞株的增生,而对人类正常卵巢细胞则作用不明显,提示其对肿瘤细胞具有选择性;进一步研究发现  $\beta$ -榄香烯与顺铂联用时,可显著提升顺铂对人类卵巢癌顺铂耐药细胞株的生长抑制作用,主要表现为对 G2-M 期阻滞作用的增强。杨爱珍等<sup>[49]</sup>从人肺腺癌细胞株 SPC-A1 中诱导分离出对紫杉醇耐药的细胞亚株 SPC-A1/Taxol,其对紫杉醇的半数抑制浓度是亲代 SPC-A1 细胞的 759.46 倍,对多西他赛、长春瑞滨和阿霉素均呈现高度耐药,而对榄香烯仍敏感,表明榄香烯对紫杉醇耐药的人肺腺癌细胞仍具有显著的抑杀作用。Zhao YF 等<sup>[50]</sup>发现非小细胞肺癌细胞对分子靶向药吉非替尼的敏感性依赖于 p21 蛋白的高表达,在吉非替尼耐药细胞株 PC9-ZD 中 p21 表达则显著降低,而联合应用  $\beta$ -榄香烯则可上调 PC9-ZD 中 p21 的表达,从而逆转其对吉非替尼的耐药性。

### 5.3 放疗增敏作用

Jiang H 等<sup>[51]</sup>报道榄香烯对人肺腺癌 A549 细胞具有明显的放射增敏作用,其机制可能与榄香烯上调肿瘤细胞 p53 和下调 bcl-2 的表达有关。程伟等<sup>[52]</sup>体外实验证明,  $\beta$ -榄香烯对肾癌细胞株 GRC-1 具有放射增敏作用,其作用机制可能与下调 bcl-2 基因表达,诱导 GRC-1 细胞凋亡和对细胞

G2-M 期阻滞有关。吴大鹏等<sup>[53]</sup>报道无细胞毒浓度的  $\beta$ -榄香烯(40  $\mu\text{mol/L}$ )对舌鳞癌细胞株 Tca-8113 具有明显的放射增敏作用。进一步的研究证实其放射增敏的作用机制可能与诱导肿瘤细胞凋亡和促使肿瘤细胞 G2-M 期阻滞有关<sup>[54]</sup>。余军军等<sup>[55]</sup>发现低剂量  $\beta$ -榄香烯乳剂对兔 VX2 肾移植癌具有放射增敏作用,并可诱导肿瘤细胞凋亡。进一步的实验证实, $\beta$ -榄香烯乳剂对兔 VX2 肾移植癌的放射增敏作用主要是通过 Caspase-3 途径促进肿瘤细胞凋亡来实现的<sup>[56]</sup>。邹丽娟等<sup>[57]</sup>通过体内实验再次证实,低剂量的榄香烯合并放疗能明显提高放疗疗效,榄香烯具有明显的放射增敏作用。

## 6 激活抗肿瘤免疫

官成浓等<sup>[58]</sup>用榄香烯乳配合化疗药物治疗进展期胃癌,可使患者外周血中的白细胞及淋巴细胞总数和红细胞免疫功能无明显下降,保护了机体的免疫功能,为机体抵抗肿瘤,抑制肿瘤的发生、发展起积极的作用。姚淑娟等<sup>[59]</sup>报道,榄香烯对荷瘤 C57BL/6 小鼠化疗所引起的免疫功能低下具有明显的恢复作用,可显著提高化疗荷瘤鼠 T 细胞转化能力,明显促进化疗荷瘤鼠自然杀伤细胞(NK)活性和白细胞介素-2(IL-2)产生能力。张思奋等<sup>[60]</sup>应用术前动脉灌注榄香烯乳治疗直肠癌,结果发现榄香烯介入治疗后患者的外周 T 细胞亚群 CD3、CD4 细胞及 CD4/CD8 比值较介入前有升高,提示术前动脉灌注榄香烯有提高患者免疫功能的影响。吴伟忠等<sup>[61]</sup>通过研究发现,使用榄香烯处理小鼠肝癌 H22 细胞后,肝癌 H22 细胞膜 HSP70 蛋白的表达率、表达强度均较对照组有显著增加( $P < 0.01$ ),用  $\beta$ -榄香烯处理的 H22 细胞免疫 C57BL/6 小鼠能诱导出很强的特异性抗肿瘤免疫。因此认为  $\beta$ -榄香烯处理的 H22 细胞具有较强的免疫原性,能激发机体产生特异性抗肿瘤免疫,从而取得优于一般瘤苗的疗效。

## 7 结语和展望

综上所述,榄香烯脂质体(注射液、口服乳)是我国原研发明并拥有自主知识产权的抗肿瘤植物药。多年来的研究表明榄香烯可以通过多途径、多通道、多分子、多靶点对多种恶性肿瘤细胞产生明显的抑杀作用,并且能激活机体抗肿瘤免疫功能,能够抑制肿瘤细胞的淋巴道转移,逆转化疗药和分子靶向药的多药耐药,联合放、化疗具有增效减毒作用。榄香烯脂质体(注射液、口服乳)是一种具有网络药理作用的抗肿瘤药物。今后对榄香烯脂质体增强放化疗疗效以及逆转化疗药和分子靶向药的多药耐药机制研究尚需进一步深入研究。

## 参 考 文 献

- [1] 陆彬. 药物新剂型与新技术[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 120 - 186.
- [2] 秦叔逵, 钱军, 杨爱珍, 等. 榄香烯乳抗肺癌细胞的实验研究[J]. 肿瘤防治研究, 1996, 23(4): 251 - 255.
- [3] Wang G, Li X, Huang F, et al. Antitumor effect of b-elemene in non-small-cell lung cancer cells is mediated via induction of cell cycle arrest and apoptotic cell death[J]. Cell Molec Life Sci, 2005, 62(7-8): 881 - 893.
- [4] 曹阳, 陈文娜, 赵丹玉, 等. 榄香烯诱导人肺癌细胞株 A549 凋亡研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 10(4): 146 - 147.
- [5] 杨骅, 王仙平. 榄香烯抗癌作用与诱发肿瘤细胞凋亡[J]. 中华肿瘤杂志, 1996, 18(3): 169 - 173.
- [6] 苏影, 王成昆, 彭波.  $\beta$ -榄香烯对 HepG2 和 HT-29 细胞体外抗癌作用的实验研究[J]. 当代医学, 2008, 14(22): 1 - 3.
- [7] 龚敏, 梁鑫森, 崔晓楠. 榄香烯对人肝癌 HepG-2 细胞增殖及拓扑异构酶 I 的影响[J]. 中国癌症杂志, 2011, 21(5): 321 - 325.
- [8] 庄彦, 徐希, 章圣辉, 等. 榄香烯对 K562 细胞株的体内外抑制作用[J]. 温州医学院学报, 2011, 41(5): 454 - 458.
- [9] 徐希, 庄彦, 章圣辉, 等. 榄香烯对 B 细胞淋巴瘤 Raji 细胞株的体内外抑制作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2011, 16(8): 874 - 879.
- [10] 李传刚, 李墨林, 周琴, 等.  $\beta$ -榄香烯对人膀胱癌 BIU-87 细胞磷脂膜功能及 Bcl-2 表达的影响[J]. 中草药, 2007, 38(6): 886 - 889.
- [11] 刘静, 李朝晖, 刘云鹏, 等.  $\beta$ -榄香烯对胃癌 MGC803 细胞凋亡的影响及机制探讨[J]. 山东医药, 2011, 51(14): 1 - 2.
- [12] 黄富春, 范钰, 林庚金, 等.  $\beta$ -榄香烯诱导结肠癌 LOVO 细胞凋亡的作用[J]. 复旦学报(医学版), 2003, 30(1): 49 - 51.
- [13] 张莉, 张茹慧.  $\beta$ -榄香烯对 Tca8113 细胞株诱导分化的研究[J]. 口腔医学杂志, 2002, 18(5): 307 - 309.
- [14] 付艳忠, 陈奎生. 榄香烯对人食管癌 EC9706 细胞中 eIF4E 表达的影响[J]. 医药论坛杂志, 2008, 29(1): 52 - 53.
- [15] 陈小军, 顾立刚, 李佩文, 等. 榄香烯乳对人宫颈癌 HeLa 细胞转录因子 ELK1 及其靶基因的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(1): 26 - 27.
- [16] 李文秀, 周梁, 金晓杰. 榄香烯诱导人喉癌 Hep-2 细胞凋亡的研究[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2003, 3(5): 284 - 286.
- [17] 周兴芹, 仇晓军, 赵洪瑜, 等. 榄香烯乳对人肺腺癌

- A549 细胞株细胞周期及凋亡的影响[J]. 交通医学, 2010, 24(3): 233-235.
- [18] 王小晓, 瞿延晖, 姚金成, 等.  $\beta$ -榄香烯诱导人胃癌 BAC823 细胞凋亡的实验研究[J]. 中南药学, 2005, 3(6): 329-331.
- [19] 周洪语, 沈建康, 侯菊生, 等. 榄香烯诱导神经胶质瘤细胞凋亡的实验研究[J]. 癌症, 2003, 22(9): 959-964.
- [20] 陈龙邦, 王靖华, 臧静, 等.  $\beta$ -榄香烯诱导小鼠黑色素瘤 B16 细胞凋亡的研究[J]. 金陵医院学报, 1999, 12(1): 48-49.
- [21] 邹丽娟, 李杰, 于丽敏, 等.  $\beta$ -榄香烯抗癌作用与诱发肿瘤细胞凋亡的研究[J]. 大连医科大学学报, 1998, 20(2): 9-11.
- [22] 刘丽霞, 李冰, 王玉萍. 中药榄香烯在宫颈癌新辅助化疗中的应用研究[J]. 河北医药, 2011, 33(7): 993-994.
- [23] 范钰, 林庚金, 钱立平, 等. 榄香烯乳对胃癌 SGC-7901 细胞株端粒酶活性及细胞凋亡的影响[J]. 复旦学报(医学科学版), 2001, 28(1): 5-8.
- [24] 刘明远, 张春斌, 候霞, 等. 榄香烯诱导卵巢癌细胞株 COC1 细胞凋亡的研究[J]. 中国临床医药研究杂志, 2003, 98, 9933-9935.
- [25] 刘跃明, 孙立群, 王义. 榄香烯诱导 Hep-2 细胞凋亡及其对细胞周期各时相的影响[J]. 中国老年学杂志, 2008, 28(9): 868-869.
- [26] 李传刚, 刘用楫, 冯秉安, 等.  $\beta$ -榄香烯对人 BIU-87 细胞诱导凋亡的实验研究[J]. 中国中西医结合外科杂志, 1999, 5(6): 388-390.
- [27] 邹丽娟, 刘伟先, 于丽敏, 等.  $\beta$ -榄香烯诱导 K562 白血病细胞凋亡[J]. 中华肿瘤杂志, 2001, 23(3): 196-198.
- [28] 于荣, 柳庆玲, 赵冬梅. 榄香烯对人宫颈癌 HeLa 细胞株的体外抑瘤效应[J]. 滨州医学院学报, 2006, 29(2): 106-107.
- [29] 左云飞, 张耀铮, 魏巍, 等.  $\beta$ -榄香烯对肝癌腹水瘤细胞系 Hca-F25 /CL-16A3 的抗肿瘤作用及对细胞周期的影响[J]. 中国药理与临床, 1999, 15(5): 24-25.
- [30] 汪志明, 罗奋, 陈浩. 榄香烯乳淋巴吸收途径对进展期胃癌淋巴转移的作用[J]. 中国肿瘤临床, 2004, 31(24): 1396-1400.
- [31] 郑瑾, 刘强, 任凯夕, 等.  $\beta$ -榄香烯对肝癌细胞 SK-hep-1 的迁移和侵袭力的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(11): 2054-2058.
- [32] 冯利, 林洪生. 榄香烯对 Lewis 肺癌小鼠基底膜及细胞外间质影响的实验研究[J]. 中国肿瘤临床, 2005, 32(15): 891-894.
- [33] 陈龙邦, 臧静, 王靖华, 等.  $\beta$ -榄香烯对小鼠 B16 黑色素瘤细胞黏附、运动和间隙连接通讯功能的影响[J]. 肿瘤防治研究, 1999, 26(3): 195-196.
- [34] Tao L, Zhou L, Zheng L, et al. Elemene display anti-cancer ability on laryngeal cancer cells *in vitro* and *in vivo* [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2006, 58(1): 24-34.
- [35] 陶磊, 周梁, 郑璐滢, 等. 榄香烯对真核细胞翻译起始因子家族表达和血管生成的抑制作用[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2005, 40(11): 840-845.
- [36] 张志锋, 陈金水, 林小燕, 等. 榄香烯联合紫杉醇抗 Lewis 肺癌血管生成的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(30): 4685-4687.
- [37] 周昆, 崔黎, 闫焱, 等. 榄香烯对人肺腺癌 SPC-A-1 细胞 VEGF-C 及 VEGFR-3 表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2008, 28(6): 551-553.
- [38] 郭建忠, 张世渊, 吉宏明, 等.  $\beta$ -榄香烯诱导 ECV-304 细胞早期凋亡的实验研究[J]. 内蒙古民族大学学报, 2009, 15(5): 24-26.
- [39] 郝立宏, 卢步峰, 于丽敏, 等.  $\beta$ -榄香烯吗素与阿霉素联合应用对 CEM /ADM 细胞生长的影响[J]. 大连医科大学学报, 2002, 22(3): 165-167.
- [40] Li QQ, Wang G, Zhang M, et al. beta-elemene, a novel plant-derived anti-neoplastic agent, increases cisplatin chemosensitivity of lung tumor cells by triggering apoptosis [J]. Oncol Rep, 2009, 22(1): 161-170.
- [41] 王宝成, 郭军, 狄剑时. 榄香烯乳剂与肿瘤多药耐药的基础研究[J]. 中国肿瘤临床, 1996, 23(2): 143-146.
- [42] 王利, 魏品康, 秦志丰, 等. 榄香烯对耐药胃癌细胞的逆转实验研究[J]. 成都中医药大学学报, 2005, 28(2): 51-53.
- [43] 高金荣, 黄建鸣, 张国楠, 等. 榄香烯增加人卵巢癌和宫颈癌细胞对紫杉醇反应性的研究[J]. 现代妇产科进展. 2010, 19(8): 565-568.
- [44] 胡军, 金伟, 杨佩满.  $\beta$ -榄香烯逆转人乳腺癌 MCF-7 /ADM 细胞对阿霉素耐药性的研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2004, 26(5): 268-270.
- [45] 郝立宏, 赵瑾瑶, 丁艳芳, 等.  $\beta$ -榄香烯逆转 K562 /ADM 细胞 MDR 机制的探讨[J]. 中国肿瘤临床, 2005, 32(10): 548-550.
- [46] 郝立宏, 赵瑾瑶, 高船舟, 等.  $\beta$ -榄香烯对 K562/阿霉素细胞多药耐药性的逆转及其对 P-糖蛋白表达的影响[J]. 解剖学报, 2006, 37(1): 48-51.
- [47] 陈春美, 杨卫忠, 王春华, 等. 榄香烯对人脑胶质瘤 U251 /ADM 耐药细胞株多药耐药性的逆转作用[J]. 中华实验外科杂志, 2006, 23(4): 601-603.
- [48] Li X, Wang G, Zhao J, et al. Anti-proliferative effect of beta-elemene in chemoresistant ovarian carcinoma cells is mediated through arrest of the cell cycle at the G<sub>2</sub>-M phase [J]. Cell Molec Life Sci, 2005, 62(7-8): 894-904.

[49] 杨爱珍, 钱军, 秦叔逵, 等. 人肺腺癌紫杉醇耐药细胞株的建立及其生物学特性研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2006, 11(9): 657-661.

[50] Zhao YF, Wang CR, Wu YM, et al. P21 (waf1/cip1) is required for non-small cell lung cancer sensitive to Gefitinib treatment[J]. Biomed Pharmacotherapy, 2011, 65(3): 151-156.

[51] Jiang H, Ma SL, Feng JG. *In vitro* study of radiosensitization by  $\beta$ -elemene in A549 cell line from adenocarcinoma of lung[J]. Chin German J Clin Oncol, 2009, 8(1): 12-15.

[52] 程伟, 乔哲, 石涛.  $\beta$ -榄香烯对肾癌细胞的体外放射增敏作用[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2004, 25(2): 182-185.

[53] 吴大鹏, 李新明, 赵军方, 等.  $\beta$ -榄香烯乳对舌鳞癌细胞株 Tca-8113 体外放射增敏观察[J]. 肿瘤基础与临床, 2006, 19(2): 116-117.

[54] 吴大鹏, 姜睿斌, 赵德强, 等.  $\beta$ -榄香烯对体外培养 Tca-8113 细胞放射增敏、细胞周期、凋亡及 Bcl-2、Bax 蛋白表达的影响[J]. 郑州大学学报(医学版), 2009, 44(2): 414-417.

[55] 余军军, 王子明, 车向明, 等.  $\beta$ -榄香烯对兔 VX2 肾移植瘤的放射增敏作用[J]. 中西医结合学报, 2006, 4(4): 392-396.

[56] 余军军, 王子明, 车向明, 等.  $\beta$ -榄香烯对兔 VX2 肾癌放疗增敏作用中 Caspase-3 及 Bcl-2 的表达[J]. 第四军医大学学报, 2006, 27(24): 2285-2287.

[57] 邹丽娟, 孙秀华, 徐晓颖, 等. 榄香烯对小鼠移植瘤 U14 放疗增敏的实验研究[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2004, 24(3): 254-255.

[58] 官成浓, 何国章, 银正民, 等. 榄香烯乳配合化疗对进展期胃癌患者免疫功能的影响[J]. 中国肿瘤临床, 2001, 28(2): 123-124.

[59] 姚淑娟, 刘伯阳, 吕丽艳. 榄香烯提高肿瘤化疗药物疗效及抗免疫抑制作用的研究[J]. 中医药学刊, 2006, 24(3): 456-457.

[60] 张思奋, 任东林, 罗湛滨, 等. 动脉灌注榄香烯乳与直肠癌细胞的凋亡和增殖[J]. 肿瘤学杂志, 2002, 8(5): 264-265.

[61] 吴伟忠, 刘康达.  $\beta$ -榄香烯诱导的抗肿瘤免疫保护作用机理初探[J]. 中华肿瘤杂志, 1999, 21(6): 405-408.

(收稿:2012-10-31 修回:2013-07-03)

## 第十八次全国儿科中西医结合学术会议征文通知

由中国中西医结合学会儿科专业委员会主办、贵州省人民医院承办的第十八次全国儿科中西医结合学术会议拟于2014年8月15—17日在贵州省贵阳市召开,届时将邀请儿科全国知名专家进行专题报告,并进行学术论文交流。现将征文要求通知如下:

**征文内容** (1) 中西医结合及中医、西医儿科的临床论著、实验研究和专题综述;(2) 临床儿科疑难、重症、少见病例报道;(3) 中西医结合药理或诊断研究;(4) 儿科中西医结合理论及方法研究等。(5) 对儿科中西医结合工作的建议等。

**征文要求** (1) 尚未公开发表的学术论文,具有科学性、先进性和实用性;(2) 稿件应为全文并附400~800字摘要,摘要必须包括目的、方法、结果和结论4项要素;(3) 稿件中请注明作者单位、通信地址、邮政编码、电子邮箱及电话等联系信息;(4) 一律采用 Microsoft Word 文档投稿;(5) 稿件或意向参会者的信息,请发至电子邮箱:cuiyuxia1969@163.com。(6) 征文截止日期:2014年6月30日。

**联系方式** 联系人:贵州省人民医院儿科崔玉霞,电话:0851-5923907;手机:13985105620,电子邮箱:cuiyuxia1969@163.com