



榄香烯抗肿瘤的作用机制及临床应用研究进展

陈楠 张新* (1 辽宁中医药大学 110032 2 辽宁省肿瘤医院 110042)

摘要: 榄香烯是从姜科植物温郁金中提取的 β -榄香烯为主要成分的化合物, 是一种新型的、低毒的、具有广谱抗癌作用的天然药物, 可以诱发肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤细胞的生长。现将榄香烯抗肿瘤的作用机制及临床应用研究进展的综述如下。

关键词: 榄香烯 作用机制 临床应用

中图分类号: R73-36 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-5187 (2018) 02-383-03

上世纪 70 年代, 首次发现莪术挥发油治疗局部晚期宫颈癌获得良好疗效^[1], 基于此有学者从莪术油中分离提取出以 β -榄香烯为主要成分的倍半萜类化合物^[2], 榄香烯是我国自主研发的二类非细胞毒性的抗肿瘤药。近年来, 榄香烯被广泛的运用到临床恶性肿瘤治疗中, 其毒副作用小, 值得临床广泛应用与推广。本文现就榄香烯抗肿瘤的作用机制及临床应用研究进展做如下综述。

1 榄香烯临床应用

1.1 卵巢癌

叶元芬^[3]等利用榄香烯腹腔注射给药 46 例卵巢癌腹水患者为实验组 (同时加卡铂治疗), 对照组 40 例单药卡铂治疗, 结果发现实验组有效率 (82.65%), 对照组有效率 (52.5%), 副作用包括胃肠道反应、骨髓抑制均低于对照组。说明腹腔灌注榄香烯乳后, 腹水明显减少, 可协同卡铂化疗起到抗癌作用, 并且明显减少化疗所带来的副反应。王晶等^[4]研究发现榄香烯联合化疗药不仅能有效控制卵巢癌腹水生成、减轻化疗药物的毒副作用, 还可以提高患者生活质量, 单用榄香烯患者 Karnofsky 评分上升 86.8%, 单用顺铂组 Karnofsky 评分上升 10.0%。

1.2 宫颈癌

胡芝等^[5]发现榄香烯联合放疗治疗宫颈癌具有协同作用, 放疗联合榄香烯乳 29 例 (观察组), 单纯放疗 29 例 (对照组), 结果证明观察组肿瘤的缩小时间明显少于对照组, 肿瘤消退情况也优于对照组。闫涛^[6]等观察晚期宫颈癌患者 60 例, 发现榄香烯乳联合根治性放疗 (实验组) 治疗宫颈癌有协同作用, 实验组的肿瘤消失及缩小时间均比对照组 (单纯根治性放疗) 少, 明显优于对照组, 两组 $P < 0.01$ 。

1.3 肺癌

秦淑涛^[7]等应用榄香烯静脉注射液治疗 53 例中晚期肺癌, 近期有效率为 32.1%, 生活质量改善率为 54.7%, 认为榄香烯乳是治疗肺癌的一种新的有效药物。王京等^[8]采用多中心、随机实验对照法, 将患者随机分试验组 (CBP+ 榄香烯) 对照组 (CBP) 各 15 例, 试验组有效率为 92.3%, 对照组为 73.3%, 且毒副反应明显低于对照组, 提示榄香烯乳能显著增强 CE 方案疗效, 提高患者生存质量, 对抗化疗骨髓抑制。周蕾^[9]等观察榄香烯联合紫杉醇化疗方案治疗 84 例晚期非小细胞肺癌患者。治疗组给予榄香烯联合紫杉醇, 对照组单纯紫杉醇化疗, 癌灶总有效率分别为 29.54% 和 17.50%, 两组间 $P < 0.05$, 骨髓抑制及肝功能变化治疗组均显著优于对照组 ($P < 0.01$)。

1.4 肝癌

万旭英等^[10]发现榄香烯治疗肝癌腹水有效率为 70%, 榄香烯可以延长患者的生存期以及改善患者的生活质量, 且毒性和不良反应少。苏瑾等^[11]在研究肝动脉灌注榄香烯乳联合化疗药物治疗原发性中晚期肝癌时发现, 榄香烯乳联合化疗药具有较好的近期客观疗效, 延长患者的生存期, 具有较高的安全性。陈金杰等^[12]研究发现榄香烯注射液联合化疗治疗原发性肝癌临床疗效对比单纯化疗效果显著, 综合治疗组的肝区疼痛缓解率、食欲不振缓解率、疲乏无力缓解率、腹胀

及尿少缓解率、一年生存率均高于单纯化疗组。

1.5 胃癌、大肠癌

陈国宁等^[13]研究 52 例胃癌晚期癌性腹水患者, 随机分为对照组 26 例 (腹腔灌注紫杉醇 + 奥沙利铂) 和观察组 26 例 (紫杉醇 + 奥沙利铂 + 榄香烯腹腔灌注), 结果发现观察组患者总有效率、临床获益率、1 年生存率均显著高于对照组, 死亡患者中位生存期显著长于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。卜金钟等^[14]观察榄香烯注射液腹腔灌注联合 5-FU、奥沙利铂化疗治疗晚期大肠癌合并恶性腹水, 可增强化疗药物疗效, 提高患者生活质量, 减轻化疗副作用, 明显减少腹水。由此可以推断, 化疗联合榄香烯腹腔灌注治疗胃癌晚期、大肠癌晚期癌性腹水的疗效和安全性均较好。

1.6 脑转移性肿瘤

榄香烯被证明可以通过血脑屏障, 然而血脑屏障则是许多颅内肿瘤的重要影响因素。沈德美等^[15]报道了 20 例颈动脉灌注榄香烯乳剂治疗脑转移病例, 结果发现有效率达 50%。侯伟等^[16]在研究榄香烯注射液联合放疗治疗非小细胞肺癌脑转移时发现, 联合组有效率 12.76%, 对照组 8.69% ($P = 0.178$); 联合组卡氏评分提高率 46.80%, 对照组 13.04% ($P = 0$), 因此推论榄香烯能提高非小细胞肺癌脑转移患者的放疗疗效及生活质量。

1.7 其他肿瘤

1.7.1 膀胱癌: 李传刚等^[17]通过浅表性膀胱癌术后患者, 进行膀胱内灌注榄香烯 63 例, 卡介苗 45 例后发现, 榄香烯组平均随访 19.7 个月, 复发率为 7.94%; BCG 组平均随访 14.4 个月, 复发率为 15.6%, 两者之间差异具有统计学意义 ($P = 0.018$)。可以推断, 对于浅表性膀胱癌术后患者膀胱内灌注榄香烯对于术后复发具有良好疗效, 值得临床广泛应用。

1.7.2 白血病: 郑翠萍等^[18]在评价榄香烯乳联合化疗治疗 120 例难治性急性非淋巴细胞白血病中发现, 治疗组 (榄香烯乳静脉注射 + 化疗) 总体有效率 80.8%, 单纯化疗组 52.9%, 差异有统计学意义 $P < 0.05$, 结果表明: 榄香烯联合化疗对治疗难治性急性非淋巴细胞白血病有较好的临床疗效。

1.7.3 胰腺癌: 孙珏等^[19]报道, 榄香烯灌注与化疗灌注治疗晚期胰腺癌各 11 例, 结果发现临床受益榄香烯组高于化疗组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 生存期及中位生存期榄香烯组均多于化疗组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 毒副作用榄香烯组明显小于化疗组。由此证明榄香烯介入治疗晚期胰腺癌具有很好的应用前景。

2 榄香烯作用机制

2.1 诱导肿瘤细胞凋亡

秦淑涛^[20]等首次发现榄香烯乳明显抑制多种肺癌细胞株的生长。邹丽娟^[21]等发现 β -榄香烯明显抑制 K562 细胞的生长并诱导其凋亡, 呈一定的浓度和时间依赖性, 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。可以推断, β -榄香烯诱导及促进肿瘤细胞凋亡是抗肿瘤作用的重要机制之一。黄富春等^[22]等采用光镜、电泳、流式细胞技术发现, β -榄香烯对结肠癌细胞有明显抑制作用, 可诱导细胞凋亡, 在凋亡早期细胞内 Ca^{2+} 浓度增加, 暗示 Ca^{2+} 浓度在 β -榄香烯诱导结肠癌细胞凋亡的过程中起到一定作用。陈春美^[23]等利

* 通讯作者: 张新。



用榄香烯诱导人脑胶质瘤 U251 细胞凋亡, 亦呈剂量和时间依赖性, 榄香烯还可抑制 U251 细胞端粒酶的活性, 可能通过抑制 bcl-2 表达及下调 hTERT 基因两种方式, 降低端粒酶的活性, 诱导细胞凋亡。提示榄香烯抑制端粒酶的活性可能是抗肿瘤机制之一。

2.2 诱导肿瘤细胞分化

钱军等^[24]发现经榄香烯乳作用后的人肺癌细胞, 其生长受到抑制。流式细胞分析发现该药作用 72 小时后 G₀/G₁ 期细胞比例上升, S 期比例下降; 光镜及电镜可见癌细胞增殖减慢, 细胞缩小变圆, 核浆比例下降, 异染色质同时增多。由此可知, 榄香烯乳在分子生物学水平诱导细胞分化, 逆转癌细胞分化。胡守友等^[25]报道 β-榄香烯抑制小鼠黑色素瘤 B16 细胞的生长, 呈浓度依赖性, B16 细胞形态上出现分化改变, 例如细胞变大、变长, 多数细胞具有树突样结构。B16 细胞出现分化改变, 表现为黑色素生成能力的增高, 及酪氨酸酶活力的增强。

2.3 抗肿瘤转移

冯利^[26]等研究发现中药榄香烯可以抗肺癌细胞浸润与转移, 其部分作用机制是保护基底膜和细胞外基质屏障, 及降低肿瘤细胞外基质成分的表达。据陈龙邦^[27]、左云飞^[28]等报道 β-榄香烯可以降低小鼠血清中 LN (中层粘连蛋白) 的含量, 抑制肿瘤细胞对 LN 的粘附, 从而降低 B16 细胞的运动能力。说明这可能是榄香烯抗肿瘤作用的机理之一。

2.4 抗血管生成作用 (VEGF: 血管内皮生长因子)

Pisano 等^[29]报道, 在疾病炎症、机体创伤及肿瘤发展过程中, VEGF 均有升高。因此控制 VEGF 的表达, 对于肿瘤疾病的发展有重要作用。龚敏等^[30]应用免疫组化方法发现, 50mg·kg⁻¹ 浓度的 β-榄香烯联合放疗组和单用 50mg·kg⁻¹ 浓度的 β-榄香烯均可有效降低 VEGF 和 MVD (微血管密度) 的表达, 从而抑制肿瘤内微血管的形成, 联合组效果更加, P < 0.01。陶磊等^[31]使用免疫组织化法分析榄香烯治疗人喉鳞癌细胞荷瘤过程中 eIF4E、eIF4G、bFGF、VEGF 及 MVD 的表达变化, 结果发现榄香烯使 eIF 家族成员相关蛋白 bFGF 和 VEGF 的表达下降, 可推断榄香烯与抑制肿瘤血管生成有关。

2.5 逆转肿瘤耐药

肿瘤细胞对多种化疗药物产生耐药性, 导致临床化疗失败, 因此找到有效逆转肿瘤耐药的药物至关重要。有学者研究发现榄香烯可以逆转肿瘤多药耐药 (multidrug resistance, MDR)。郝立宏等^[32]就发现非细胞毒性的 β-榄香烯可降低 ADM 对 K56/ADM 细胞的逆转倍数, 明显增强 ADM 对 K56/ADM 细胞的凋亡率, 降低耐药细胞 Bcl-2、P-gp 的表达率, β-榄香烯可部分逆转 K56/ADM 细胞的耐药性, 是通过抑制 Bcl-2 及 P-gp 的表达诱导细胞凋亡来实现的。这一发现无疑是对肿瘤多药耐药取得的突破性进展, 值得临床推广及广泛应用。

2.6 放化疗增敏

程伟等^[33]通过体外实验证明 β-榄香烯对肾癌细胞株有放射增敏作用, 同时诱导其凋亡, 使癌细胞在 G₂-M 期阻滞。邹丽娟等^[34]报道了榄香烯联合放疗治疗小鼠移植瘤 U14, 结果发现榄香烯明显提高了放疗疗效, 具有放射增敏作用。张沐香等^[35]报道了 33 例肺癌患者, 随机分成榄香烯组 (榄香烯 + 化疗)、对照组 (化疗) 进行临床疗效观察, 根据 WHO 实体瘤疗效评价标准, 其中榄香烯组 CR+PR 有效率 75%; 对照组有效率为 41.2%, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。

2.7 提高机体免疫力

恶性肿瘤的发生、发展往往与机体的免疫功能低下密切相关。因此提高机体免疫力为治疗肿瘤提供了一种途径。姚淑娟等^[36]报道了榄香烯可以明显改善荷瘤鼠化疗所引起的免疫功能低下, 显著提高化疗期间荷瘤鼠 T 细胞的转化能力, 可以协同化疗药物杀伤肿瘤细胞。

3 结语

β-榄香烯是姜科植物温郁金的主要成分, 具有广谱抗癌功效^[37], 疗效确切, 毒副反应小^[38]等优势, 有着非常广阔的应用前景。综上所述, 榄香烯在治疗各种恶性肿瘤已经得到广泛应用, 包括卵巢癌、宫颈癌、肺癌、肝癌、消化系统、白血病等。榄香烯抗肿瘤机制包括促进细胞凋亡、分化, 还可以协同放化疗增强疗效, 提高机体

免疫力, 抗肿瘤转移, 有效减少多药耐药等。但是关于榄香烯抗肿瘤的基因层面及相关信号通路, 缺乏更有利的证据。榄香烯配合临床治疗恶性肿瘤疾病也缺乏系统的治疗方案, 这些都是亟待解决的问题。因此, 榄香烯的现代化研究值得进一步探究。

参考文献

- [1] 旅大市治疗防治研究协作组. 手术治疗子宫颈癌的临床观察 [J]. 医学研究杂志, 1972, 1 (7): 12-14.
- [2] 郭永湘, 吴秀英, 陈玉仁等. 温莪术挥发油中榄香烯的分离与鉴定 [J]. 中药通报, 1983, 8 (3): 31.
- [3] 叶元芬, 沈依信, 刘玉环等. 榄香烯乳治疗卵巢癌腹水 86 例 [J]. 宁波大学学报, 2001, 14 (2): 110.
- [4] 王晶, 隋丽华, 姜阁等. 榄香烯治疗卵巢癌腹水疗效观察 [J]. 中医药学报, 1999, 1: 36-36.
- [5] 胡芝, 李胡斌, 黄一统等. 放化疗联合榄香烯乳治疗宫颈癌 29 例 [J]. 肿瘤学杂志, 2009, 15 (4): 367.
- [6] 闫涛, 黄惠珍, 杨栓雀等. 榄香烯乳和放疗联合治疗晚期宫颈癌疗效观察 [J]. 山西肿瘤医学, 1999, 3 (3): 167-169.
- [7] 秦叔逵, 钱军, 王琳等. 榄香烯乳治疗肺癌的临床观察 [J]. 中国肿瘤临床, 1997, 27 (3): 231-233.
- [8] 王京, 胡健, 龚民等. 榄香烯乳联合 CE 方案治疗小细胞肺癌临床观察 [J]. 中国肿瘤临床, 2000, 27 (4): 312-313.
- [9] 周蕾, 刘福全, 张红梅等. 榄香烯联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌的临床疗效观察 [J]. 中药药理与临床, 2009, 25 (2): 113-115.
- [10] 万旭英, 陈哲. 榄香烯乳治疗晚期原发性肝癌腹水 20 例 [J]. 安徽中医学院学报, 2002, 21 (1): 22-23.
- [11] 苏瑾, 南飞飞, 刘超等. 经肝动脉灌注榄香烯乳联合化疗药物治疗原发性中晚期肝癌的疗效及其对生存期的影响 [J]. 中华临床防治杂志, 2016, DOI: 263-265.
- [12] 陈乃杰, 全源, 刘鑫珠等. 榄香烯为主治疗原发性肝癌 43 例临床观察 [J]. 福建医药杂志, 1996, 18 (5): 79-80.
- [13] 陈国宇, 蔡茂怀. 紫杉醇奥沙利铂联合榄香烯腹腔灌注治疗胃癌晚期癌性腹水的临床观察 [J]. 中国药房, 2016, 27 (36): 5095-5097.
- [14] 卜金钟, 钟春生. 腹腔灌注榄香烯注射液辅助化疗治疗大肠癌合并恶性腹水的临床疗效评价 [J]. 临床医药文献杂志, 2017, 4 (36): 7047.
- [15] 沈德美. 榄香烯与鬼臼噻吩武治疗脑转移瘤的临床对比观察 [J]. 中国肿瘤临床, 1997, 24 (8): 630-631.
- [16] 侯伟, 林洪生. 榄香烯乳联合放疗治疗非小细胞肺癌脑转移临床研究 [J]. 中国肿瘤, 2007, 16 (12): 1021-1022.
- [17] 李传刚, 刘用楫, 范治璐等. 榄香烯与 BCG 膀胱灌注预防浅表性膀胱癌术后复发的临床观察 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2006, 13 (7): 546-547.
- [18] 郑翠萍, 范玉芳, 吴圣豪等. 榄香烯乳联合化疗治疗非急性难治性白血病 120 例疗效观察 [J]. 中国地方病防治杂志, 2014, 29 (1): 213-214.
- [19] 孙珏, 范忠泽, 赵泽华等. 榄香烯介入治疗胰腺癌的临床研究 [J]. 中华实用医药杂志, 2003, 3 (21): 11-12.
- [20] 秦叔逵, 钱军, 杨爱珍. 榄香烯乳抗肺癌细胞的实验研究 [J]. 肿瘤防治研究, 1996, 23 (4): 251-254.
- [21] 邹丽娟, 李杰, 于丽敏等. β-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): 9-12.
- [22] 黄富春, 范钰, 林庚金等. β-榄香烯诱导结肠癌 Lovo 细胞凋亡的作用 [J]. 复旦学报, 2003, 30 (1): 49-51.
- [23] 陈春美, 杨卫忠, 王春华等. 榄香烯诱导人脑胶质瘤 U251 细胞凋亡及对端粒酶活性和 hTERT 表达影响的研究 [J]. 中国肿瘤临床, 2006, 33 (5): 280-283.

(下转第 386 页)



胡甲素可达到改善心血管系统状态的效果,如可以治疗心律失常、心肌缺血等疾病,同时还可以达到保护心肌细胞的效果^[9]。总之,前胡具有改善心脏功能的药理作用。

3) 保护心肌,抗心肌缺血。有研究发现,白花前胡提取液能够有效调节因腹主动脉狭窄所致的心肌细胞凋亡相关基因的表达,能够对心肌重塑产生理想的抑制效果,对心脏衰竭产生治疗效果。与此同时,白花前胡提取液还有可以对细胞信号转导通路的 C-JUN 蛋白这一重要核转录因子的表达产生抑制作用,从而达到保护心肌、抗心肌缺血的效果。

2.3 前胡对其他疾病的药理作用

前胡的药理作用研究中,近年来有诸多研究报道发现,其还有着抗炎、解痉、镇静、抑菌等药理作用。甲醇总提取物,在炎症初期,可以对血管通透性起到抑制效果,从而可以缓解炎症反应,能够治疗胃溃疡等疾病,还可以发挥解痉作用。同时,甲醇总提取物,还可以延长二乙基巴比土酸的睡眠时间,从而起到镇静效果。前胡的化学成分挥发油,也有抑菌效果。有研究报道指出,分别用石油醚提取的(60-90 摄氏度条件下)前胡挥发油样品及 95% 乙醇对多种常见病原菌进行试验,包括金黄色葡萄球菌、弗氏志贺菌、伤寒杆菌以及大肠杆菌,结果发现,前胡挥发油样品的抑菌效果、杀菌效果更为显著^[10]。还有研究发现,白花前胡中的化学成分,角型吡喃香豆素 APC,能够诱导白血病细胞 HL-60 分化,推测角型吡喃香豆素 APC 可以当作白血病的潜在治疗药物,但其有效性尚未明确证实,仍需要进一步深入研究。前胡中的化学成分,即 Pb-Ia 邪蒿素样香豆素、Pb-II 邪蒿素样香豆素以及 Pb-III 邪蒿素样香豆素,有研究报道指出,其肿瘤抑制作用十分显著,可起到抗癌效果。

3 讨论

本文通过对现阶段中医药研究领域关于前胡化学成分及其药理作用的研究报道进行整合分析发现,前胡的化学成分主要包括:①香豆素类化合物。主要包括白花前胡甲素、白花前胡乙素、白花前胡丙素、白花前胡丁素以及白花前胡 E 素;②挥发油类。主要包括烷烃、酮、脂、芳香类、倍半萜、萜类;③无机元素类。主要包括磷、钡、铈、铈、钇、钆、铈、镍、锡、铁、钛、铬、硒、铷、锰、锌、铬、铝、钼、铜、镧、锆、硅、硫;④苷类化合物、脂肪酸类、苯甲酸类以及甾醇类成分。对前胡的化学成分进行分析的时候,可以采取色谱技术,包括 GC (Gas Chromatography, 气相色谱技术)、IC (Ion Chromatography, 离子色谱技术)、UPLC (Ultra Performance Liquid Chromatography, 高效液相色谱技术),还可以联合应用色谱、光谱技术,如 GC-MS (Gas Chromatography-Mass Spectrometer, 气相色谱-质谱联用)、ICP-MS (Inductively coupled plasma mass spectrometry,

电感耦合等离子体质谱)、LC-MS (Liquid Chromatography-Mass Spectrometry, 液相色谱-质谱联用)等。

前胡药理作用一直是中医药研究领域的热点问题,目前,中医药研究领域对前胡药理作用的研究正在不断深入,并不断对研究思路、方法及质量范围进行改进与创新,为实现前胡的临床合理用药提供了良好的理论支持。概括来说,前胡主要有解热、祛痰、平喘、镇咳、镇静、解痉等药理作用。

我国中医药源远流长,前胡作为一种常用中药,在我国诸多中医理论著作中均有涉及,长久的研究与应用历史,使得我国前胡药材资源十分丰富,而现代医学检测设备及技术的不断完善,又给前胡药材化学成分、药理作用的研究提供了技术支持。凭借现代仪器、现代技术及数据分析技术,对前胡化学成分进行准确鉴定,深入研究前胡的药理作用,从而可以对前胡药材进行更好地开发与利用。

参考文献

- [1] 徐正阳,任瑞平,万鹏,袁祖国.欧前胡素通过上调细胞表面死亡受体 5 的数量增强 TRAIL 对乳腺癌细胞的杀伤活性[J].中国病理生理杂志,2018,34(01):81-86.
- [2] 曹朴琼,杨必浩,熊文清.高效液相色谱法同时测定舒筋活络丸中蛇床子素、异欧前胡素的含量[J].海峡药学,2017,29(12):88-90.
- [3] 姜帅帅,曹成茂,丁冉,詹超,胡梦柯.自走式前胡除草机的设计与试验[J].农机化研究,2017,39(09):91-97+106.
- [4] 朱利霞,王茹静,黄青,张汉扬,李鸿翔,谭玉柱,董小萍.紫花前胡药材的质量标准研究[J].时珍国医国药,2017,28(05):1088-1092.
- [5] 田玉路,王宏侠,高萌,赵丽丽,张兰桐,王巧.高效液相色谱法测定前胡中白花前胡甲素和白花前胡乙素的含量[J].河北医科大学学报,2017,38(03):331-335.
- [6] 岳婧怡,张玲,邱晓霞,张楠.气相色谱-质谱联用法测定野生和栽培前胡中挥发油成分[J].安徽中医药大学学报,2017,36(01):67-73.
- [7] 王笃军,王硕,严峰,王国斌,许海玉,欧阳臻,魏渊.欧前胡素和异欧前胡素对小鼠肝 CYP450 的影响[J].中成药,2017,39(01):14-20.
- [8] 张双伟,张军,刘宁宁,刘彬,李爱群,刘慰华,刘世明.异紫花前胡内酯对离体大鼠胸主动脉的舒张作用及机制[J].中药新药与临床药理,2016,27(05):637-643.
- [9] 徐倩,胡云飞,汪电雷,徐国兵,汪宁.前胡香豆素类提取物的 UPLC/Q-TOF-MS 分析及其初步药效学研究[J].中草药,2015,46(24):3637-3642.

(上接第 384 页)

- [24] 钱军,秦叔逵,杨爱珍等.榄香烯逆转人肺癌细胞的实验研究[J].肿瘤防治研究,1996,23(5):299-301.
- [25] 胡守友,陈龙邦,王靖华等. β -榄香烯对小鼠黑色素瘤细胞的分化诱导作用[J].南京大学学报,1998,34(5):550-553.
- [26] 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.
- [27] 陈龙邦,臧静,王靖华等. β -榄香烯对小鼠 B16 黑色素瘤细胞粘附、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.
- [28] 左云飞,魏巍,张耀铮等.榄香烯诱导肝癌腹水瘤细胞系 Hca-F25/CL-16A3 凋亡的实验研究[J].中药药理与临床,1998,14(2):20-22.
- [29] Pisano ED, Yaffe MJ. Breast cancer screening: should tomosynthesis replace digital mammography? [J]. JAMA, 2014, 311(24):2488-2497.
- [30] 龚敏,任庆兰. β -榄香烯对小鼠乳腺癌移植瘤放疗的增敏效果及对血管形成的影响[J].中国临床药理学杂志,2015,31(18):

1859-1862.

- [31] 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.
- [32] 郝立宏,赵瑾瑶,丁艳芳等.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.
- [33] 程伟,乔哲,石涛等. β -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,2004,25(2):182-185.
- [34] 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.
- [35] 张沐香.1997 榄香烯对肺癌化疗增敏作用的临床观察[J].安徽医学,1997,18(1):42.
- [36] 姚淑娟,刘伯阳,吕丽艳等.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].中医杂志,2006,24(3):456-457.
- [37] 时继慧.温莪术挥发油的实验药理研究 β -榄香烯抗肿瘤作用的研究[J].中药通报,1981,6:361.
- [38] 傅乃武,全兰萍,郭永油等. β -榄香烯的抗肿瘤作用和药理学研究[J].中药通报,1984,9(2):35.