

## β-榄香烯脂质体体内外对消化系统肿瘤的抑制作用

王士勇, 杨振君, 于环, 杜微丽, 刘飒, 张哲, 张远, 邓英杰

王士勇, 于环, 杜微丽, 刘飒, 张哲, 张远, 中国医科大学附属第四医院生物治疗科 辽宁省沈阳市 110032  
杨振君, 中国医科大学附属第二医院信息科 辽宁省沈阳市 110004  
邓英杰, 沈阳药科大学药学院 辽宁省沈阳市 110016  
王士勇, 博士后, 副教授, 主要从事肿瘤生物治疗和干细胞移植。  
教育部归国博士启动课题资助项目, No. 2004-527  
作者贡献分布: 王士勇与杨振君对此论文所作贡献均等; 此课题由王士勇与杨振君设计; 研究过程由王士勇、于环、杜微丽、刘飒、张哲及张远操作完成; 研究所用的新试剂由邓英杰提供; 数据分析由王士勇、杨振君完成; 本论文写作由王士勇、杨振君及于环完成。  
通讯作者: 王士勇, 110032, 辽宁省沈阳市于洪区崇山东路4号, 中国医科大学附属第四医院生物治疗科。  
sywang66@yahoo.com  
电话: 024-62043763 传真: 024-62571119  
收稿日期: 2008-02-02 修回日期: 2008-03-19

### *In vivo* and *in vitro* anti-tumor effects of β-elemene liposome

Shi-Yong Wang, Zhen-Jun Yang, Huan Yu, Wei-Li Du, Sa Liu, Zhe Zhang, Yuan Zhang, Ying-Jie Deng

Shi-Yong Wang, Huan Yu, Wei-Li Du, Sa Liu, Zhe Zhang, Yuan Zhang, Department of Cancer Biotherapy, the Fourth Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110032, Liaoning Province, China  
Zhen-Jun Yang, Department of Communication, the Second Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China  
Ying-Jie Deng, School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, Liaoning Province, China

Supported by: the Scientific Research Foundation of State Education Ministry for the Returned Overseas Chinese Scholars, No. 2004-527

Correspondence to: Dr. Shi-Yong Wang, Department of Cancer Biotherapy, the Fourth Affiliated Hospital of China Medical University, 4 Chongshan Eastern Road, Yuhong District, Shenyang 110032, Liaoning Province, China. sywang66@yahoo.com

Received: 2008-02-02 Revised: 2008-03-19

### Abstract

**AIM:** To investigate the inhibitory effects of β-elemene liposome on digestive tumors *in vitro* and *in vivo*.

**METHODS:** Five digestive tumor cell lines and one human lung embryonic fibroblast cell line were used to test the IC<sub>50</sub> values of β-elemene liposome *in vitro* by cell culture. H22-bearing Kunming mice were treated with injection of

β-elemene liposome through the tail vein at 20, 40 or 80 mg/kg to establish solid and ascites tumor models. Mice treated with glucose or elemene emulsion served as negative or positive controls, respectively. The anti-tumor effects, survival and side effects of β-elemene liposome observed and compared between different groups.

**RESULTS:** IC<sub>50</sub> values of β-elemene liposome and elemene emulsion for the five digestive tumor cell lines were from 34.1 ± 4.5 to 51.4 ± 4.2 mg/L and 41.5 ± 4.7 mg/L to 82.3 ± 8.8 mg/L, respectively, and IC<sub>50</sub> of the former was half of the later. In solid tumor models, the inhibitory rates of 80-, 40- or 20-mg/kg β-elemene liposome and elemene emulsion were 47.4%-50.8%, 38.2%-45.0%, 23.2%-28.2% and 21.8%-43.0%, respectively, and the average tumor weights were lower than those in the glucose control group ( $t > 4.09, P < 0.05$ ). In ascites tumor models, the survival time was 51.3%-153.0% longer in β-elemene liposome or emulsion group than that in the glucose control group ( $t > 7.92, P < 0.05$ ). Furthermore, the survival time in 80- or 40-mg/kg β-elemene liposome group was longer than that in elemene emulsion group ( $t > 4.64, P < 0.05$ ). The stimulating symptoms and phlebitis of tail vein generated by injection of β-elemene liposome were slighter than those by elemene emulsion.

**CONCLUSION:** β-elemene liposome has greater ability to inhibit tumor growth and relieve side effects than elemene emulsion.

**Key Words:** Digestive system tumor; β-Elemene; Liposome; Anti-tumor effect

Wang SY, Yang ZJ, Yu H, Du WL, Liu S, Zhang Z, Zhang Y, Deng YJ. *In vivo* and *in vitro* anti-tumor effects of β-elemene liposome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(10): 1059-1063

### 摘要

**目的:** 评价β-榄香烯脂质体注射剂实验性治疗消化系统肿瘤的作用。

**方法:** 用细胞培养方法测定β-榄香烯脂质体

**背景资料**  
榄香烯乳注射液主要成分为中药莪术中提取的β-榄香烯, 在临床上应用于各种肿瘤的治疗。但乳剂对血管的刺激及发热等不良反应影响临床应用。为增加疗效和减少副作用, 本研究将β-榄香烯用脂质体包裹后研究其疗效和副作用。

同行评议者  
万军, 主任医师,  
中国人民解放军  
总医院消化内科

研发前沿  
如何从复合方剂中找到和提纯抗肿瘤药物成分, 并采用合适的剂型, 使提纯成分稳定、有效, 且副作用少, 是亟待解决的问题。

及其乳剂对5株人消化系癌细胞株和1株人胚肺成纤维细胞的半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>); 建立肝癌H22昆明鼠实体瘤和腹水模型, 尾静脉注射高(80 mg/kg)、中(40 mg/kg)、低(20 mg/kg)剂量β-榄香烯脂质体, 测定其在动物体内的抑瘤率和生命延长率, 注射葡萄糖和40 mg/kg β-榄香烯乳剂注射液作为阴性和阳性对照。

结果: β-榄香烯脂质体及乳剂对5株人消化系癌细胞株的IC<sub>50</sub>分别为34.1±4.5 mg/L-51.4±4.2 mg/L和41.5±4.7 mg/L-82.3±8.8 mg/L, 前者约为后者的1/2。在实体瘤鼠, 高、中、低剂量β-榄香烯脂质体和乳剂的抑瘤率分别为47.4%-50.8%、38.2%-45.0%、23.2%-28.2%和21.8%-43.0%, 平均瘤质量明显低于葡萄糖组( $t>4.09$ ,  $P<0.05$ )。在腹水瘤鼠, 脂质体和乳剂较葡萄糖组生存期延长51.3%-153.0%( $t>7.92$ ,  $P<0.05$ ), 中、高剂量脂质体组较乳剂组明显延长( $t>4.64$ ,  $P<0.05$ )。β-榄香烯脂质体的刺激症状、尾静脉炎明显低于乳剂组。

结论: β-榄香烯脂质体较乳剂有明显抗肿瘤作用和较低的副作用。

关键词: 消化系统; 肿瘤; β-榄香烯; 脂质体; 抗肿瘤作用

王士勇, 杨振君, 于环, 杜微丽, 刘斌, 张哲, 张远, 邓英杰. β-榄香烯脂质体内外对消化系统肿瘤的抑制作用. 世界华人消化杂志 2008; 16(10): 1059-1063

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/1059.asp>

## 0 引言

榄香烯乳注射液(elemene emulsion)是我国自行研制的二类抗肿瘤药, 其主要成分为中药莪术中提取的β-榄香烯, 经过乳化剂特殊处理后和癌细胞有强力亲和性, 属于挥发性油类, 脂溶性强, 对血管的刺激作用大。几年来, 榄香烯乳剂在临床上取得了较为广泛的应用, 但由于药物本身的特点及不良反应影响了临床的使用<sup>[1]</sup>。为了增加疗效和减少副作用, 研究者尝试进行各种剂型的改造<sup>[2]</sup>。本研究是将β-榄香烯用脂质体包裹, 通过体外药敏实验和静脉注射予移植了肝癌H22的昆明鼠, 观察其抗肿瘤作用、生命延长率和副作用, 为β-榄香烯脂质体进入临床试验提供依据。

## 1 材料和方法

1.1 材料 β-榄香烯脂质体注射剂由沈阳药科大学药学院提供<sup>[2-3]</sup>, 每支2 mL, 浓度为5.0 g/L, 乳

白色液体, 无沉淀, 冰箱4℃保存。阳性对照药物为榄香烯乳注射液, 由大连金港制药有限公司生产, 规格5 g/L。四氮唑兰(MTT)为Sigma产品。5株人传代消化系癌细胞株为: 肝癌(BEL7402)、胃癌(MG803和SGC7901)、胰腺癌(BXCP-3)和结肠癌(CX-1), 为中国医科大学各实验室保存的细胞株, 人胚胎肺成纤维细胞(WI83)购自上海中科院细胞库。用RPMI 1640完全培养液(含100 g/L小牛血清、100 kU/L青霉素和100 mg/L链霉素), 在37℃、50 mL/L CO<sub>2</sub>条件下培养, 2.5 g/L胰酶消化、传代。18-22 g昆明鼠, 购自中国医科大学动物中心, 饲养于中国医科大学动物中心动物层流系统中。

### 1.2 方法

1.2.1 体外实验: 采用MTT法, 取对数生长期细胞, 每孔加入 $8\times 10^3$ - $1\times 10^4$ 细胞数, 培养4 h, 再加入480 mg/L至7.5 mg/L共7个浓度的药物, 每浓度至少设3个复孔, 每块培养板设12孔溶剂对照组和3孔空白对照组, 继续培养64 h, 离心去上清, 加入5 g/L MTT溶液200 μL, 继续培养4 h; 再离心去上清, PBS洗2次, 加入200 μL的二甲基亚砷(DMSO), 振荡10 min, 充分溶解。用酶标仪在检测波长为570 nm, 参比波长450 nm, 测定吸光度值(A值)。每株细胞的药敏实验重复3-4次。

1.2.2 体内抑瘤实验和生命延长率实验: 将生长良好的H22肝癌腹水细胞于昆明鼠右腋皮下或腹腔接种, 每只鼠接种细胞数为 $2\times 10^6$ 。接种后, 将动物随机分为5组, 每组10只; 分组后称体质量, 次日给药, 每次试验用同一种性别。榄香烯脂质体注射液按20、40、80 mg/kg尾静脉注射给药, 每日1次, 连续7-10 d; 阳性对照组榄香烯乳剂给药浓度为40 mg/kg, 使用方法和天数同榄香烯脂质体组。对照组给同体积的50 g/L葡萄糖注射液。于停药后次日处死动物, 分别称体质量和瘤质量, 计算抑瘤率<sup>[4]</sup>: 抑瘤率(%) = (1-实验组平均瘤质量/对照组平均瘤质量)×100%。在生命延长实验时, 停药后每日继续观察, 详细记录每组的死亡情况, 并测量死亡动物的体质量; 实验以开始日计算, d 60结束; 生命延长率(%) = (给药组平均存活天数/葡萄糖对照组平均存活天数-1)×100%。

统计学处理 数据用mean±SD表示, 将药物浓度及其抑制率用MicroCal Origin软件作图, 并用该软件中的四参数Logistic程序拟合β-榄香烯脂质体和乳剂对肿瘤细胞生长的抑制曲线, 求出半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)。用 $t$ 检验比较瘤质量及生

表 1  $\beta$ -榄香烯脂质体和乳剂对人癌细胞株的 $IC_{50}$ 值(mg/L)

药物	BEL7402	BXCP-3	SGC7901	MG803	CX-1	WI83
乳剂	80.1 ± 3.2	41.5 ± 4.7	72.5 ± 6.8	82.3 ± 8.8	62.5 ± 4.1	240
脂质体	34.1 ± 4.5	38.2 ± 4.0	34.8 ± 3.5	51.4 ± 4.2	32.9 ± 3.7	>240.0
比值 <sup>1</sup>	0.5	0.9	0.5	0.6	0.5	>1.0

<sup>1</sup>为脂质体组 $IC_{50}$ 值/乳剂组 $IC_{50}$ 值。

表 2 榄香烯脂质体对H22荷瘤昆明鼠的抗肿瘤作用( $n = 10$ )

药物 (mg/kg)	体质量(g)		瘤质量(g)	抑瘤率(%)
	治疗前	治疗后		
葡萄糖组	20.68 ± 1.32	20.17 ± 1.73	2.07 ± 0.81	
LP(20)	20.15 ± 1.99	19.85 ± 2.28	1.59 ± 0.35 <sup>b</sup>	23.2
LP(40)	19.99 ± 1.34	20.41 ± 2.20	1.28 ± 0.65 <sup>b</sup>	38.2
LP(80)	20.60 ± 1.90	20.54 ± 3.12	1.09 ± 0.75 <sup>b</sup>	47.4
RP(40)	20.58 ± 1.74	21.32 ± 2.29	1.64 ± 0.68 <sup>a</sup>	21.8

LP: 脂质体榄香烯; RP: 乳剂榄香烯; <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 葡萄糖组。

存时间的差异, 以 $P < 0.05$ 为有统计学差异。

## 2 结果

**2.1 体外药敏结果** 除 $\beta$ -榄香烯脂质体对胰腺癌BXCP-3的 $IC_{50}$ 值基本等于榄香烯乳剂外, 另4株癌细胞株的 $\beta$ -榄香烯脂质体 $IC_{50}$ 值均明显地低于榄香烯乳剂, 约为后者的0.5倍左右, 而对人胚胎肺纤维细胞的 $IC_{50}$ 值均等于和大于240 mg/L(表1)。

**2.2  $\beta$ -榄香烯脂质体对荷肝癌H22昆明鼠的抑瘤作用** 实验共进行了3次, 均为独立实验, 表2给出了1次的实验结果。尾静脉注射榄香烯脂质体给H22荷瘤昆明鼠, 均有明确的抗肿瘤作用, 高、中、低剂量的抑瘤率分别是: 47.4%-50.8%、38.2%-45.0%、23.2%-28.2%, 乳剂组抑瘤率为21.8%-43.0%。将高、中、低剂量脂质体组和乳剂组平均瘤质量与葡萄糖组相比,  $t$ 值分别为9.27、10.60、18.85和4.09, 各治疗组平均瘤质量均明显低于葡萄糖组( $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$ )。进一步将高、中、低剂量脂质体组与乳剂组平均瘤质量相比,  $t$ 值为0.62-1.24, 两组间未见统计学差异( $P > 0.05$ )。榄香烯各治疗组与葡萄糖组相比, 体质量未见明显减轻, 但在尾静脉注射过程中, 榄香烯乳剂组动物呈现明显的刺激症状, 鸣叫、撕咬、活动过于活跃, 尾部末梢在注射3-4 d后即明显地坏死, 未坏死处也明显肿胀。实验过程中无动物死亡。

**2.3 生命延长率的结果** 尾静脉注射低、中、高

剂量的脂质体和乳剂均明显地延长了生存期( $P < 0.05$ ),  $t$ 值分别为7.92、13.31、16.64和10.77。与乳剂组相比, 低剂量脂质体组未能延长生存期, 中、高剂量脂质体组明显地延长了生存期( $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$ ),  $t$ 值分别为4.64和11.2。体质量和尾部的改变同上述2.2实验(表3)。

## 3 讨论

消化系肿瘤在世界各国均为常见的肿瘤, 但除了结肠癌, 因奥沙利铂或伊力替康联用5氟尿嘧啶和醛氢四氢叶酸、再加上抗表皮生长因子受体单克隆抗体治疗, 疗效有明显的提高外<sup>[5-7]</sup>, 其他各种肿瘤包括肝癌、胃癌、食道癌和胰腺癌缺乏有效的化疗药物或方案<sup>[8-9]</sup>。目前有多种药物用于消化系肿瘤的治疗, 包括用特殊方法从中药中筛选有效的抗肿瘤药物, 如榄香烯、鸭胆子油、康莱特等。但总体上来说, 消化系肿瘤的疗效有待于进一步提高<sup>[10-12]</sup>, 研制更为适合消化系肿瘤的药物和方案是当务之急。

榄香烯乳剂被广泛地应用于各种实体瘤、恶性胸、腹水及脑转移瘤等的治疗<sup>[13-14]</sup>。从这些国内的研究结果来看, 均有一定的治疗效果, 但是由于大多研究设计上不是随机、多中心的对照研究, 难以进行荟萃分析; 从现有的Meta分析结果, 榄香烯乳剂配合放疗、化疗等能增强治疗效果<sup>[15-16]</sup>。但是, 在临床应用过程中, 发热和肺炎等主要副作用限制了榄香烯乳剂的应用。

### 创新盘点

本研究将 $\beta$ -榄香烯用脂质体包裹, 提高药物的体外细胞毒性作用,  $IC_{50}$ 约为乳剂的1/2。动物实验证明 $\beta$ -榄香烯脂质体抑瘤作用增强, 小鼠生存期明显延长, 对静脉刺激作用也较乳剂明显减轻。

## 应用要点

本文为 $\beta$ -榄香烯脂质体进入临床试验提供直接的依据,药效高,毒、副作用少,此剂型将会替乳剂,在抗肿瘤治疗中得到更为广泛的应用。

表 3  $\beta$ -榄香烯脂质体两次对H22腹水瘤昆明鼠生存期的影响

药物(mg/kg)	给药前的 体质量(g)	平均生 存天数(d)	延长 率(%)
第1次			
葡萄糖组	18.50 ± 1.71	10.0 ± 2.7	
LP(20)	18.72 ± 1.54	16.3 ± 6.5 <sup>a</sup>	63.0
LP(40)	18.06 ± 1.37	19.3 ± 2.7 <sup>b</sup>	93.0
LP(80)	18.98 ± 1.67	25.3 ± 7.4 <sup>b</sup>	153.0
RP(40)	18.39 ± 1.55	18.4 ± 5.8 <sup>a</sup>	84.0
第2次			
葡萄糖组	18.69 ± 1.61	11.3 ± 2.1	
LP(20)	18.52 ± 1.53	17.1 ± 8.5 <sup>a</sup>	51.3
LP(40)	18.24 ± 1.73	19.5 ± 2.7 <sup>a</sup>	72.6
LP(80)	18.79 ± 1.59	26.6 ± 10.4 <sup>b</sup>	135.4
RP(40)	18.92 ± 1.35	17.9 ± 7.8 <sup>a</sup>	58.4

LP: 脂质体榄香烯; RP: 乳剂榄香烯; <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 葡萄糖组瘤质量。

榄香烯乳剂主要成分为 $\beta$ -榄香烯,同时含有 $\gamma$ 、 $\delta$ 榄香烯。乳剂作为传统的药物赋型形式,具有制备容易、给药方便等特点。但也有不利的方面,在热力学上属不稳定的体系,随着时间的延长,乳剂会破裂分层;乳剂颗粒较大,分布不均,易致病灶对乳剂的吸收缓慢<sup>[17]</sup>。脂质体是磷脂类等分子的自组装体,是一个或多个脂质双层中间包覆水相结构的微囊,作为药物载体已经商业化,也被应用于抗肿瘤制剂的剂型改造,并提高了疗效<sup>[17-22]</sup>。沈阳药科大学邓英学领导的课题组,用各种脂质体包裹榄香烯<sup>[23]</sup>,并进行了深入研究;本文是普通榄香烯脂质体临床前药效研究的部分结果,这方面的研究尚无文献报道。

在本研究中, $\beta$ -榄香烯脂质体显示出良好的抗肿瘤活性。在体外的药敏实验中,除了胰腺癌 $\beta$ -榄香烯脂质体的 $IC_{50}$ 值等于榄香烯乳剂外,其他癌细胞株的 $\beta$ -榄香烯脂质体 $IC_{50}$ 值均明显地低于榄香烯乳剂,约为后者的0.5倍, $\beta$ -榄香烯脂质体显示出更高的细胞毒性,但两者对人胚胎肺纤维细胞细胞的 $IC_{50}$ 值均等于和大于240 mg/L,说明这些药物对肿瘤细胞有较高的选择性,对正常细胞的伤害作用较小。在昆明鼠的体内动物实验中,3次独立实验证明尾静脉注射榄香烯脂质体给H22荷瘤昆明鼠,均有明确的抗肿瘤作用,高、中、低剂量的抑瘤率分别是:47.4%-50.8%、38.2%-45.0%、23.2%-28.2%,呈现出剂量相关性;而且高于乳剂组抑瘤率。但是,从平均瘤质量上,两组未见明显的统计学差异。

## 名词解释

脂质体: 是磷脂类分子的自组装体,是一个或多个脂质双层中间包覆水相结构的微囊,作为药物载体也被应用于抗肿瘤制剂的剂型改造,能显著提高疗效。

实验组与葡萄糖对照组相比,体质量未见明显减轻。而且,特别要强调的是在尾静脉注射过程中,榄香烯乳剂组动物呈现明显的刺激症状,如鸣叫、撕咬、活动过于活跃,尾部末梢在注射3-4 d后即明显地坏死,未坏死处也明显肿胀。相比较, $\beta$ -榄香烯脂质体组上述这些副作用明显减少。同样,在生命延长率的2次独立实验中,证明尾注射 $\beta$ -榄香烯脂质体给H22腹水瘤昆明鼠,均能明显地延长生存期,尤以低、中剂量组为明显,延长了92.3%-104.3%,统计学处理有显著差异( $P < 0.01$ ),这些结果进一步证明了 $\beta$ -榄香烯脂质体疗效和优势,有可能经过脂质体包封后毒性明显减低,从而可以给更高的剂量,取得更为满意的疗效。

榄香烯的作用机制呈现出多样性,可直接杀伤肿瘤细胞,可通过抑制 $c-myc$ 基因和 $Bcl-2$ 基因的活性、端粒酶活性,使肿瘤细胞凋亡<sup>[24-28]</sup>;可抑制细胞从S期进入 $G_2/M$ 期,进而抑制细胞分裂<sup>[29-30]</sup>;榄香烯单独或联合疫苗,有增强机体免疫功能,包括T淋巴细胞和红细胞免疫功能等作用<sup>[31]</sup>。榄香烯有逆转肿瘤细胞多药抗药的作用<sup>[32-35]</sup>,也能抑制肿瘤血管的形成和转移<sup>[36]</sup>等。

总之, $\beta$ -榄香烯脂质体无论在体内还是体外,均增加了药物的作用,降低了副作用,是一种良好的剂型,有望进入临床试验治疗。

## 4 参考文献

- 1 花文峰, 蔡绍晖.  $\beta$ -榄香烯抗肿瘤作用的基础与临床研究. 中药材 2006; 29: 93-97
- 2 张春宇, 邓英杰, 赵春杰, 王秀敏, 李喆, 高晓非. PVP包封 $\beta$ -榄香烯口服脂质体大鼠体内药物动力学研究. 中药材 2006; 2: 157-160
- 3 王秀英, 邓英杰, 郝艳丽, 陈妍, 钟海军, 赵春杰. 微柱离心-气相色谱法测定 $\beta$ -榄香烯脂质体包封率. 沈阳药科大学学报 2004; 21: 416-419
- 4 徐淑云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 178-179
- 5 Labianca R, La Verde N, Garassino MC. Development and clinical indications of cetuximab. *Int J Biol Markers* 2007; 22: S40-S46
- 6 Giuliani F, Colucci G. Cetuximab in colon cancer. *Int J Biol Markers* 2007; 22: S62-S70
- 7 Field K, Lipton L. Metastatic colorectal cancer-past, progress and future. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3806-3815
- 8 Siersema PD. Pathogenesis, diagnosis and therapeutic possibilities of esophageal cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 456-461
- 9 Layke JC, Lopez PP. Esophageal cancer: a review and update. *Am Fam Physician* 2006; 73: 2187-2194
- 10 Del Pozo AC, Lopez P. Management of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 305-321
- 11 Gill S, Blackstock AW, Goldberg RM. Colorectal

- cancer. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 114-129
- 12 Blackstein ME, Blay JY, Corless C, Driman DK, Riddell R, Soulieres D, Swallow CJ, Verma S. Gastrointestinal stromal tumours: consensus statement on diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol* 2006; 20: 157-163
- 13 Rui D, Xiaoyan C, Taixiang W, Guanlian L. Elemene for the treatment of lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD006054
- 14 Tan G, Wang ZY, Wang XG, Cheng L, Yin S. Immunotherapeutic effects of beta-elemene combined with interleukin-23 gene-modified dendritic cells on murine pancreatic carcinoma. *Ai Zheng* 2006; 25: 1082-1086
- 15 Peng X, Zhao Y, Liang X, Wu L, Cui S, Guo A, Wang W. Assessing the quality of RCTs on the effect of beta-elemene, one ingredient of a Chinese herb, against malignant tumors. *Contemp Clin Trials* 2006; 27: 70-82
- 16 吴大鹏, 李新明, 赵军方, 王海斌, 赵德强.  $\beta$ -榄香烯对舌鳞癌细胞株Tca-8113体外放射增敏观察. *肿瘤基础与临床* 2006; 19: 116-117
- 17 黄汉昌, 朱宏吉, 张名贤, 李庆武, 林强, 兰天路.  $\beta$ -榄香烯脂质体的制备工艺研究. *中草药* 2006; 37: 1799-1802
- 18 Maeda N, Miyazawa S, Shimizu K, Asai T, Yonezawa S, Kitazawa S, Namba Y, Tsukada H, Oku N. Enhancement of anticancer activity in antineovascular therapy is based on the intratumoral distribution of the active targeting carrier for anticancer drugs. *Biol Pharm Bull* 2006; 29: 1936-1940
- 19 Sun DS, Chen JH, Ling R, Yao Q, Wang L, Ma Z, Li Y. Treatment of hepatoma with liposome-encapsulated adriamycin administered into hepatic artery of rats. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4741-4744
- 20 Shmeeda H, Mak L, Tzemach D, Astrahan P, Tarshish M, Gabizon A. Intracellular uptake and intracavitary targeting of folate-conjugated liposomes in a mouse lymphoma model with up-regulated folate receptors. *Mol Cancer Ther* 2006; 5: 818-824
- 21 Drummond DC, Noble CO, Guo Z, Hong K, Park JW, Kirpotin DB. Development of a highly active nanoliposomal irinotecan using a novel intraliposomal stabilization strategy. *Cancer Res* 2006; 66: 3271-3277
- 22 Li S, Yu B, An P, Chen G, Lu W, Cai H, Guo W, Zuo F. Combined liposome-mediated cytosine deaminase gene therapy with radiation in killing rectal cancer cells and xenografts in athymic mice. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 3574-3578
- 23 Wang Y, Deng Y, Mao S, Jin S, Wang J, Bi D. Characterization and body distribution of beta-elemene solid lipid nanoparticles (SLN). *Drug Dev Ind Pharm* 2005; 31: 769-778
- 24 Zhou HY, Hou JS, Wang Y. Dose- and time-dependence of elemene in the induction of apoptosis in two glioma cell lines. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2006; 28: 270-271
- 25 Xu YH, Dong B, Luo QZ, Zhou HY, Jia YC, Yang YF, Wang YZ. Influence of elemene on the expression of Bcl-2 family genes in rat C6 glioma cells. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2005; 85: 1700-1703
- 26 Tao L, Zhou L. Study on the expression of eIF families after elemene treatment. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2004; 18: 367-369, 375
- 27 陈春美, 杨卫忠, 王春华, 石松生, 易海波, 黄勇, 王瑞, 杨贤义. 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. *中国肿瘤临床* 2006; 33: 280-283
- 28 陈光, 丁晓飞, 肖晋芳, 韩重, 王敏伟, 徐丽英, 董金华. 榄香烯衍生物诱导HeLa细胞凋亡的实验研究. *中国药理学通报* 2007; 23: 246-250
- 29 Li X, Wang G, Zhao J, Ding H, Cunningham C, Chen F, Flynn DC, Reed E, Li QQ. Antiproliferative effect of beta-elemene in chemoresistant ovarian carcinoma cells is mediated through arrest of the cell cycle at the G2-M phase. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 894-904
- 30 Wang G, Li X, Huang F, Zhao J, Ding H, Cunningham C, Coad JE, Flynn DC, Reed E, Li QQ. Antitumor effect of beta-elemene in non-small-cell lung cancer cells is mediated via induction of cell cycle arrest and apoptotic cell death. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 881-893
- 31 Guo L, Shi G, Gao Z, Shen J, Xing R, Qian Z. Response to hepatocarcinoma Hca-F of mice immunized with heat shock protein 70 from elemene combo tumor cell vaccine. *Cell Mol Immunol* 2006; 3: 291-295
- 32 Hu J, Jin W, Yang PM. Reversal of resistance to adriamycin in human breast cancer cell line MCF-7/ADM by beta-elemene. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2004; 26: 268-270
- 33 赵瑾瑶, 杨佩满, 邵淑娟. 榄香烯对多药耐药人红白血病细胞株的影响. *大连医科大学学报* 2006; 28: 184-186
- 34 陈春美, 杨卫忠, 王春华, 杨贤义, 石松生. 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. *中华实验外科杂志* 2006; 23: 601-603
- 35 郝立宏, 赵瑾瑶, 高船舟, 丁艳芳, 杨佩满.  $\beta$ -榄香烯对K562/ADM细胞多药耐药性的逆转及其对P-糖蛋白表达的影响. *解剖学报* 2006; 37: 48-51
- 36 Tao L, Zhou L, Zheng L, Yao M. Elemene displays anti-cancer ability on laryngeal cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 58: 24-34

同行评价  
本文研究方法得当, 有一定的科学性和可读性.

编辑 程剑侠 电编 何基才