

β-榄香烯治疗结直肠癌作用机制研究进展

孙清秀¹, 蒲风华^{2*}

1. 川北医学院附属医院, 四川 南充 637000

2. 南部县人民医院, 四川 南充 637300

摘要: 结直肠癌具有较高的发病率和病死率, 药物治疗可延长生存期, 但会出现不同程度的耐药。β-榄香烯是从温郁金中提取的活性成分, 具有广谱的抗肿瘤活性, 可抑制肿瘤细胞生长和增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞侵袭和转移、逆转肿瘤药物耐药、联合化疗增效减毒、同步放疗增敏、改善免疫功能。综述了 β-榄香烯治疗结直肠癌的作用机制研究进展, 以为 β-榄香烯临床治疗结直肠癌提供参考。

关键词: β-榄香烯; 结直肠癌; 细胞凋亡; 细胞侵袭; 耐药; 增敏; 免疫

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2024)05 - 1354 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.05.046

Progress on mechanism of β-elemene in treatment of colorectal cancer

SUN Qingxiu¹, PU Fenghua²

1. Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

2. Nanbu County People's Hospital, Nanchong 637300, China

Abstract: Colorectal cancer has a high incidence rate and mortality. Drug treatment can prolong the survival period of patients, but there will be different degrees of drug resistance. β-Elementene is an active ingredient extracted from *Curcumae Radix*, which has a broad-spectrum anti-tumor activity. It can inhibit the growth and proliferation of tumor cells, induce tumor cell apoptosis, inhibit tumor cell invasion and metastasis, reverse tumor drug resistance, enhance the efficacy and toxicity of combined chemotherapy, increase sensitization with simultaneous radiotherapy, and improve immunization. This article provides an overview of research progress on mechanism of β-elemene in treatment of colorectal cancer, hoping to provide reference for β-elemene in clinical treatment of colorectal cancer.

Key words: β-elemene; colorectal cancer; cell apoptosis; cell invasion; drug resistance; sensitization; immunization

根据世界卫生组织癌症中心 GLOBOCAN 数据显示, 结直肠癌是全球发病率第 3 位、病死率第 2 位的恶性肿瘤^[1]。我国是结直肠癌疾病高发区域, 2016 年全国结直肠癌发病数仅次于肺癌排名第 2 位, 近 10 年来发病率增长了约 1 倍^[2]。结直肠癌早期无明显症状, 多数患者发现时已经处于中晚期, 且有 15%~25% 的患者在诊断或接受手术时已经发生肝、肺等部位转移。我国结直肠癌患者的平均 5 年生存率仅为 56.9%^[3]。虽然以西妥昔单抗、贝伐珠单抗等靶向药物的应用在一定程度上增加了患者手术机会, 延长了生存期, 但研究显示, 仅有 10%~

20% 的患者对药物敏感, 且在治疗 3~18 个月后会 出现不同程度的耐药, 耐药严重制约了患者用药效和适用范围^[4]。β-榄香烯属于倍半萜烯类化合物, 是从郁金中提取的活性成分, 具有广谱的抗肿瘤活性, 广泛用于肺癌、乳腺癌、胃癌、脑瘤等治疗中^[5]。β-榄香烯可抑制肿瘤细胞生长和增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞侵袭和转移、逆转肿瘤药物耐药、联合化疗增效降毒、同步放疗增敏、改善免疫功能。本文综述了 β-榄香烯治疗结直肠癌的作用机制研究进展, 以为 β-榄香烯临床治疗结直肠癌提供参考。

收稿日期: 2024-02-06

基金项目: 吴阶平医学基金会临床科研专项 (HK8203521)

作者简介: 孙清秀 (1995—), 女, 药师, 本科, 从事处方审核和药品养护工作。E-mail: 18428302636@163.com

*通信作者: 蒲风华 (1995—), 女, 主管药师, 硕士, 从事处方审核和药品养护工作。E-mail: 838624729@qq.com

1 抑制肿瘤细胞生长和增殖

β -榄香烯对多种肿瘤细胞均有很好的抑制作用,且抑制效应与给药浓度呈现剂量相关性^[6]。 β -榄香烯抑制结直肠癌细胞涉及多个方面,与阻滞肿瘤细胞 DNA、RNA 和蛋白质的合成,调控肿瘤基因表达,降低肿瘤细胞有丝分裂等相关。Deng 等^[7]通过 lncRNA-miRNA-mRNA 网络系统探讨 β -榄香烯抑制结直肠癌作用机制,结果共鉴定出差异常表达 lncRNA 上调基因 607 个,下调基因 599 个,差异表达 miRNAs 上调基因 12 个,下调基因 24 个,差异表达 mRNAs 上调基因 3 153 个,下调基因 3 248 个,发现 3 个 miRNA (*miR-7109-3p*、*miR-4506* 和 *miR-3182*)、7 个预后 mRNA (*ALPG*、*DTX1*、*HOXD13*、*RIMS3S3*、*SLC16A8*、*SYT1*、*TITNNT1*) 和 2 个关键 mRNA (*RIMS3*、*SLC16A8*) 参与了 β -榄香烯抑制结直肠癌作用过程。HCT116 细胞是人结直肠癌细胞,能产生癌胚抗原及角蛋白,多项研究证实, β -榄香烯能显著抑制结直肠癌 HCT116 细胞。陈果等^[8]研究显示, β -榄香烯能抑制人结直肠癌 HCT116 细胞,且随着给药浓度增加,处理时间增长,抑制细胞增殖活性越明显。进一步研究显示, β -榄香烯抑制人结直肠癌细胞系 HCT116 是通过降低神经钙黏蛋白 (N-cadherin)、波形蛋白 (vimentin)、 β -连环蛋白 (β -catenin) 表达,升高 E 钙黏蛋白 (E-cadherin) 蛋白表达。Zhang 等^[9]研究发现,经 100 $\mu\text{g/mL}$ β -榄香烯处理后,人结直肠癌细胞 HCT116 显著凋亡,并阻断 G_1/G_0 细胞周期,抑制了细胞侵袭、集落形成和上皮间质转化进展。进一步研究显示, β -榄香烯降低了热疗诱导的磷酸化的细胞外信号调节激酶 (ERK) 1/2 水平,并通过降低热休克蛋白 70 (HSP70) 诱导肿瘤凋亡。 β -榄香烯对其他结直肠癌细胞也表现出很好的抑制生长的作用。沈展等^[10]构建一种转铁蛋白修饰的 β -榄香烯-雷公藤红素共传递微乳,对荷 Lovo 大肠癌裸鼠的肿瘤生长抑制率显著,同时在肿瘤阻滞中 HE 染色切片出现大量的细胞坏死,免疫组化切片显示细胞增殖被明显抑制,提示其具有协调靶向抗结直肠癌的作用。Gu 等^[11]从郁金中提取的 4 种挥发油类成分 (含 β -榄香烯),能显著抑制小鼠结直肠癌细胞 CT-26 生长;体内研究显示,可抑制结直肠癌细胞向肝、脾转移,减少病理组织损伤。活性成分能通过肠道微生物群修饰,进一步介导肠道基质细胞衍生因子-1/CXC 趋化因子受体 4 (SDF-1/CXCR4)

信号通路修复肠道屏障的完整性,降低 *Cyclin D1*、*C-myc* 的基因表达,最终有效抑制结直肠癌的生长和转移。

2 诱导肿瘤细胞凋亡

诱导肿瘤细胞凋亡作为抗肿瘤的方式通过调控基因表达水平诱导肿瘤细胞发生凋亡,在肿瘤疾病发展中起具有关键作用。 β -榄香烯诱导肿瘤细胞凋亡,且发挥抗肿瘤作用是通过多途径共同作用完成的。Wang 等^[12]研究显示, β -榄香烯能抑制结直肠癌细胞 DLD-1、HT-29 增殖,并诱导细胞周期阻滞在 G_2/M 期。 β -榄香烯通过降低细胞线粒体膜电位,促进 caspase-3、caspase-9 和多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (PARP) 蛋白裂解,诱导结直肠癌细胞凋亡。进一步研究显示, β -榄香烯能增加结直肠癌细胞中活性氧 (ROS) 水平,促进 AMP 依赖的蛋白激酶 (AMPK) 的磷酸化,抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 的磷酸化,显著诱导结直肠癌细胞凋亡和自噬。Wang 等^[13]研究显示, β -榄香烯能阻滞肿瘤细胞从 G_0 、 G_1 期进入 S 期, S 期为 DNA 合成期,细胞活性相对较高,其能阻滞 S 期进入 G_2 期、M 期。汪国玉等^[14]研究显示, β -榄香烯能诱导人结直肠癌细胞 DLD-1 细胞增殖、凋亡,可使细胞出现细胞核聚缩和致密浓染的表现,其作用机制与调控 PARP、Caspase-3、Caspase-9 活化以及上调 ROS 水平升高相关,且随着 β -榄香烯给药浓度增加对人结直肠癌细胞 DLD-1 细胞增殖、诱导凋亡逐渐增强。

3 抑制肿瘤细胞侵袭和转移

细胞的迁移和侵袭是生物学常见现象,是细胞通过接受迁移信号而发生的移动。肿瘤细胞侵袭、转移主要包括肿瘤细胞增生、肿瘤血管生成、肿瘤细胞逸出循环系统、肿瘤细胞继发部位定位生长等多个步骤。肿瘤细胞的侵袭、转移与疾病的发生、发展密切相关,也是影响癌症患者预后的关键因素,因此抑制肿瘤细胞迁移和侵袭是治疗肿瘤的有效手段。 β -榄香烯可以通过多种方式有效抑制肿瘤细胞的侵袭和转移。 β -榄香烯能够通过下调基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、尿激酶型纤溶酶原激活剂 (uPA)、抑制血管内皮生长因子 (VEGF) 介导的血管生成和 CD34 的表达抑制肿瘤细胞侵袭和转移^[15]。miR-155 过表达与多种恶性肿瘤发生、生物表型密切相关,且已经发现在肠癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤中检测出其高表达现象。毛镇伟等^[16]研究显示, β -榄香烯能显著抑

制 HCT-116 细胞迁移和侵袭力,且呈现剂量相关性。经 β -榄香烯处理后 *miR-155* mRNA 水平明显下调,其抑制结直肠癌侵袭、迁移作用机制是通过下调 *miR-155* 水平。桂林等^[17]研究显示, β -榄香烯能显著抑制结直肠癌 SW480 细胞迁移、侵袭能力,经 β -榄香烯处理的肿瘤细胞迁移率、穿透基底膜的细胞数量显著减少。 β -榄香烯通过抑制磷酸酰肌醇 3-激酶/丝苏氨酸蛋白激酶 (PI3K/Akt) 信号通路下调 Afadin 蛋白磷酸化水平抑制细胞迁移的,同时 β -榄香烯能抑制 Akt 的活化,也是抑制结直肠癌细胞迁移、侵袭的作用关键。视网膜母细胞瘤结合蛋白 4 (RBBP4) 被认为是治疗结直肠癌潜在靶点,能导致肿瘤抑癌基因的转录抑制,而章波等^[18]研究显示, β -榄香烯能抑制人结直肠癌细胞系 HT-29 细胞增殖、克隆和侵袭,且能抑制结直肠癌发生肝脏转移,其作用机制与调控 RBBP4 和蛋白 H3 第 27 位赖氨酸三甲基化 (H3K27me3) 活性相关,并且随着 β -榄香烯给药剂量的增加,抑制结直肠癌细胞的生长、迁移和侵袭能力逐渐增强。 β -榄香烯抑制肿瘤细胞侵袭、转移是其治疗结直肠癌的重要途径,提示 β -榄香烯具有控制肿瘤发展和转移的潜力。

4 逆转肿瘤药物耐药

肿瘤耐药直接导致药物疗效明显下降或失活,是肿瘤治疗失败的主要原因。肿瘤耐药根据其特点可分为原药耐药和多药耐药。原药耐药是对 1 种抗肿瘤药物产生耐药性后,对其他非同类型药物仍旧敏感。多药耐药是对 1 种抗肿瘤药物耐药后,对结构不同、作用机制不同其他抗癌药物也产生耐药性。多药耐药一旦产生,其治疗效果就会明显下降。研究显示, β -榄香烯可以逆转多种机制导致的多药耐药,对人肺腺癌耐药顺铂 A549 细胞株、人乳腺癌耐药细胞 MCF-7、人白血病耐药多西他赛 K562 细胞株均有很好逆转耐药作用^[19-21]。Guo 等^[22]研究显示, β -榄香烯能降低人结直肠癌 HCT116、HT29 细胞活力,并诱导细胞凋亡。 β -榄香烯联合应用 5-氟尿嘧啶能增强其敏感性,其作用机制是通过下调 *miR-191* 表达降低关键激酶 Wnt3a 和 β -catenin 水平。Zhang 等^[23]研究发现,对于 P53 野生型结直肠癌细胞,应用 40 $\mu\text{g/mL}$ β -榄香烯联合 20 $\mu\text{g/mL}$ 5-氟尿嘧啶处理人直肠癌 HCT-116/P53 耐药细胞,比单用 5-氟尿嘧啶杀伤效果更好; β -榄香烯能增强 5-氟尿嘧啶敏感性,并显著提高 *LCB3*、*Beclin-1* 基因的表达,可见 β -榄香烯通过诱导促死亡自噬逆转耐

药性,两药联合促进了自噬溶酶体的含量增加。吴敏等^[24]研究显示, β -榄香烯可以诱导耐长春新碱结直肠癌 SW-480 细胞凋亡,且呈剂量、时间相关性地抑制 SW-480 细胞中 WEE1 激酶的表达,增强长春新碱对结直肠癌细胞化疗敏感性的能力。

靶向药物是治疗结直肠癌重要手段,能精准富集于病变部位和肿瘤细胞,持续释放有效成分,抑制肿瘤细胞的生长和扩散^[25-26]。靶向药物虽然能杀伤肿瘤细胞,控制疾病进展,但随着药物的不断应用会产生耐药性。 β -榄香烯能协同靶向药物增强疗效,延长患者的生存期。Chen 等^[27]应用西妥昔单抗联合 β -榄香烯应用于鼠类肉瘤病毒癌基因 (KRAS) 突变型结直肠癌细胞 HCT-116 和 LoLo,结果经 β -榄香烯处理能明显提高抑制癌细胞活性,能显著抑制 N-cadherin、vimentin、 β -catenin 表达和锌指转录因子,提高 E-钙黏蛋白表达水平。进一步研究显示, β -榄香烯逆转西妥昔单抗耐药是通过诱导铁死亡相关蛋白如谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4)、质载体家族 7 成员 11 (SCF7M11)、铁载体蛋白 1 (FTH1) 的下调抑制上皮间质转化,增加西妥昔单抗对 KRAS 突变结直肠癌细胞敏感性。Li 等^[28]研究发现, β -榄香烯能协同增强贝伐单抗抗结直肠癌 HCT-116 细胞能力,作用机制为下调 ki-67 蛋白表达,抑制肿瘤细胞增殖和凋亡,降低微血管密度和 VEGF 的表达,从而抑制肿瘤血管生成。

5 联合化疗增效减毒

化疗是结直肠癌临床常用手段,尤其是对于中晚期不能手术或复发伴有远处转移的患者,应用化疗能改善患者生存,延长患者的生存期。结直肠癌治疗常用化疗药物有铂类药物、伊立替康、5-氟尿嘧啶等。 β -榄香烯联合应用化疗药物具有协同增效的作用,可缓解疼痛,降低化疗药物皮疹、恶心、呕吐等不良反应^[29-30]。联合用药的骨髓抑制、食欲不振、口腔溃疡等发生率更低。周志坚等^[31]将榄香烯联合顺铂/紫杉醇治疗晚期结直肠癌患者,结果单用化疗药物总有效率为 23.1%,显著低于联合用药总有效率为 43.6%,且能降低化疗药物应用中恶心、呕吐、骨髓移植等不良反应。董印权等^[32]应用紫杉醇联合榄香烯治疗晚期结直肠癌,单用紫杉醇治疗的总有效率为 73.33%,显著低于紫杉醇联合榄香烯的总有效率 93.33%。腹水是晚期结直肠癌严重并发症,发病病因复杂,严重影响患者的生活质量,且预后较差,缩短患者生存时间,而榄香烯通过腹腔

灌注、静脉滴注、术中淋洒等给药途径均能很好地控制腹水，直接杀灭肿瘤细胞。陈铁军等^[33]应用榄香烯联合洛铂治疗结直肠癌伴有恶性腹水，结果显示，经过 4 周化疗后，与单用洛铂治疗相比，联合用药能明显提高患者的客观缓解率，改善患者体力状况，降低消化道不良反应发生率。卜金钟等^[34]研究显示，应用腹腔灌注榄香烯辅助 5-氟尿嘧啶、奥沙利铂治疗结直肠癌合并恶性腹水，可增强化疗药物疗效，提高患者的生活质量，改善腹胀、减少腹水症状。榄香烯在与多种化疗药物联合应用治疗结直肠癌，不仅能增强化疗药物抗肿瘤效果，还能降低其不良反应，进而延长患者的生存期，值得临床推广和应用。

6 同步放疗增敏

结直肠癌临床常用放疗包括术前新辅助放疗、根治性放疗、转化性放疗等，能缩小肿瘤体积。 β -榄香烯作为放疗增敏剂，能降低放疗剂量和不良反应，其低细胞毒性、不良反应小、耐受性良好等特点使 β -榄香烯联合放疗用于多种肿瘤^[35]。张明等^[36]研究显示， β -榄香烯对结直肠癌细胞 SW480 具有放疗增敏作用， β -榄香烯 (10 $\mu\text{mol/L}$) 联合放疗 (4 Gy 辐照) 能增强抑制效果，其作用机制是通过抑制 PI3K/Akt 信号通路激活，阻滞 G₂/M 期，促进诱导细胞凋亡。陈进才等^[37]研究发现，与单用放疗相比， β -榄香烯 (20 $\mu\text{g/mL}$) 联合放疗对体外培养人直肠癌 Colo320 细胞株诱导凋亡率增加，且具有一定的放射增敏作用。通过进一步研究证实， β -榄香烯联合放疗增敏的作用机制可能与 Fas 基因介导的肿瘤细胞凋亡有关^[38]。

7 改善免疫功能

在大多数恶性肿瘤中，当肿瘤抗原不能有效地呈现给 T 细胞以诱导抗原特异性免疫反应时，就会发生进行性生长和免疫逃逸。 β -榄香烯联合免疫治疗时会增强树突状细胞抗原呈递，这可能是 β -榄香烯发挥抗肿瘤和抑制肿瘤免疫逃逸的机制之一^[39]。研究显示，当用小鼠 IL-23 基因修饰的骨髓源性树突状细胞联合 β -榄香烯用于胰腺癌模型小鼠时，联合治疗显著增加对肿瘤的抑制，并增强了特异性的 Th1 和细胞毒性 T 淋巴细胞反应^[40]。刘学军等^[41]应用榄香烯联合化疗用于结直肠癌患者，结果显示，与单用化疗相比，联合用药能明显改善白细胞、红细胞、淋巴细胞亚群，并能减轻化疗导致的消化道反应、骨髓抑制、手足综合征等不良反应，提高

患者免疫力。结直肠癌手术患者会因手术创伤导致免疫系统异常和抑制，在炎症微环境中，肿瘤细胞也会分泌多种免疫抑制因子，如白细胞介素-10、白细胞介素-2、肿瘤坏死因子- α 等。桂林等^[42]对比结直肠癌患者术中腹腔灌注榄香烯、生理盐水，结果显示与灌注生理盐水相比，榄香烯能明显提升 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞、NK 细胞，降低白细胞介素-10、肿瘤坏死因子- α 水平，提示榄香烯从细胞、体液免疫两个方面均能很好地改善机体免疫功能。

8 结语

β -榄香烯是从植物中提取的有效的抗肿瘤活性成分，以 β -榄香烯为主要成分经现代科技制备而成的榄香烯乳状注射液、榄香烯口服乳已在临床上广泛应用多年。 β -榄香烯对肺癌、乳腺癌、鼻咽癌、胃癌、肝癌、恶性肿瘤引起胸腹水等均有很好的临床疗效，是广谱的抗肿瘤小分子、低毒性化学药。 β -榄香烯对于结直肠癌细胞杀伤是通过多种途径实现的，能有效抑制肿瘤细胞生长和增殖、诱导肿瘤细胞的凋亡、抑制肿瘤细胞侵袭和转移、逆转耐药性等。 β -榄香烯与化疗药物联合应用能协同增强疗效，降低化疗药物的不良反应。与放疗联合应用可增强其敏感性，有效控制疾病进展，延长患者的生存期。多项研究证实， β -榄香烯能重塑肿瘤微环境，阻滞肿瘤细胞免疫逃逸，改善机体免疫力。目前对于结直肠癌免疫治疗主要针对高度微卫星不稳定/错配修复缺陷患者可应用免疫检查点抑制剂治疗，但结直肠癌患者检出率仅占比 15%，严重影响患者预后。 β -榄香烯作为从中药中提取的活性成分，具有多靶点、多途径、多通路抗肿瘤的效果，未来可以将 β -榄香烯与免疫治疗药物联合应用，开展大样本、多中心随机对照研究，为结直肠癌的临床治疗提供更多方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] Zheng R S, Zhang S W, Zeng H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. *J Natl Cancer Center*, 2022, 2(1): 1-9.
- [3] Bertocchi A, Carloni S, Ravenda P S, et al. Gut vascular barrier impairment leads to intestinal bacteria dissemination

- and colorectal cancer metastasis to liver [J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(5): 708-724.
- [4] Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E, *et al.* Rechallenge for patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer with acquired resistance to first-line cetuximab and irinotecan: A phase 2 single-arm clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(3): 343-350.
- [5] Liang Y, Li S. β -Elemene suppresses migration of esophageal squamous cell carcinoma by modulating expression of MMP9 through the PI3K/Akt/NF- κ B pathway [J]. *Comb Chem High T Scr*, 2023, 26(13): 2304-2320.
- [6] Wang Z, Chen Y, Yang L, *et al.* Combinative effects of β -elemene and propranolol on the proliferation, migration, and angiogenesis of hemangioma [J]. *PeerJ*, 2023, 12(11): 1-18.
- [7] Deng H, Chen S, Yuan X, *et al.* Transcriptome sequencing analysis of the effect of β -elemene on colorectal cancer from the lncRNA-miRNA-mRNA perspective [J]. *Genet Res (Camb)*, 2022, 13(2022): 1-13.
- [8] 陈果, 夏黎明, 邓恒, 等. β -榄香烯调节上皮间质转化抑制结直肠癌细胞侵袭转移研究 [J]. *中医药导报*, 2022, 28(12): 1-4.
- [9] Zhang C, Li S, Zhao Z. β -Elemene promotes apoptosis induced by hyperthermia via inhibiting HSP70 [J]. *Dis Markers*, 2022: 7313026.
- [10] 沈展, 陈文斌. 转铁蛋白功能化的 β -榄香烯-雷公藤红素共传递微乳协同靶向抗结直肠癌研究 [J]. *中草药*, 2019, 50(2): 471-480.
- [11] Gu J, Sun R, Wang Q, *et al.* Standardized *Astragalus mongholicus* Bunge-*Curcuma aromatica* Salisb. extract efficiently suppresses colon cancer progression through gut microbiota modification in CT26-bearing mice [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 31(12): 1-12.
- [12] Wang G Y, Zhang L, Geng Y D, *et al.* β -Elemene induces apoptosis and autophagy in colorectal cancer cells through regulating the ROS/AMPK/mTOR pathway [J]. *Chin J Nat Med*, 2022, 20(1): 9-21.
- [13] Wang L, Zhao Y, Wu Q, *et al.* Therapeutic effects of β -elemene via attenuation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway in cervical cancer cells [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(3): 4299-4306.
- [14] 汪国玉, 张蕾, 耿亚迪, 等. β -榄香烯诱导人结直肠癌细胞 DLD-1 的增殖抑制和凋亡研究 [J]. *安徽医科大学学报*, 2018, 53(4): 491-497.
- [15] Bai Z, Yao C, Zhu J, *et al.* Anti-tumor drug discovery based on natural product β -elemene: Anti-tumor mechanisms and structural modification [J]. *Molecules*, 2021, 26(6): 1-24.
- [16] 毛镇伟, 满昌峰, 彭辉勇, 等. 榄香烯乳对大肠癌 HCT-116 细胞侵袭及 miR-155 表达的影响 [J]. *中国当代医药*, 2012, 19(34): 7-11.
- [17] 桂林, 梁春慧, 于溯洋, 等. β -榄香烯通过下调 Afadin 蛋白磷酸化水平抑制结直肠癌 SW480 细胞的迁移与侵袭 [J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(7): 712-715.
- [18] 章波, 林恒军, 邱学科, 等. β -榄香烯通过调控 RBBP4/H3K27 通路抑制结直肠癌肝转移 [J]. *中国现代医生*, 2023, 61(16): 86-90.
- [19] Yao C, Jiang J, Tu Y, *et al.* β -Elemene reverses the drug resistance of A549/DDP lung cancer cells by activating intracellular redox system, decreasing mitochondrial membrane potential and P-glycoprotein expression, and inducing apoptosis [J]. *Thorac Cancer*, 2014, 5(4): 304-312.
- [20] Daddy J C K A, Chen M, Raza F, *et al.* Co-encapsulation of mitoxantrone and β -elemene in solid lipid nanoparticles to overcome multidrug resistance in leukemia [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(2): 191-201.
- [21] Tang C Y, Zhu L X, Yu J D, *et al.* Effect of β -elemene on the kinetics of intracellular transport of d-luciferin potassium salt (ABC substrate) in doxorubicin-resistant breast cancer cells and the associated molecular mechanism [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 30(120): 20-29.
- [22] Guo Z, Liu Z, Yue H, *et al.* Beta-elemene increases chemosensitivity to 5-fluorouracil through down-regulating microRNA-191 expression in colorectal carcinoma cells [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(8): 7032-7039.
- [23] Zhang R, Pan T, Xiang Y, *et al.* β -Elemene reverses the resistance of p53-deficient colorectal cancer cells to 5-fluorouracil by inducing pro-death autophagy and cyclin D3-dependent cycle arrest [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8(8): 378-399.
- [24] 吴敏, 李丽, 顾文燕. β -榄香烯对结直肠癌细胞耐长春新碱的影响 [J]. *西部中医药*, 2020, 33(7): 28-32.
- [25] Zhao H, Ming T, Tang S, *et al.* Wnt signaling in colorectal cancer: Pathogenic role and therapeutic target [J]. *Mol Cancer*, 2022, 14, 21(1): 1-34.
- [26] Cepero A, Luque C, Cabeza L, *et al.* Antibody-functionalized nanoformulations for targeted therapy of colorectal cancer: A systematic review [J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, 31(17): 5065-5080.
- [27] Chen P, Li X, Zhang R, *et al.* Combinative treatment of β -elemene and cetuximab is sensitive to KRAS mutant colorectal cancer cells by inducing ferroptosis and inhibiting epithelial-mesenchymal transformation [J]. *Theranostics*, 2020, 10(11): 5107-5119.

- [28] Li J N, Xie F, Wang Y. Synergistic effects of bevacizumab in combination with β -elemene on subcutaneous xenografts derived from HCT-116 human colon cancer cells [J]. *Transl Cancer Res*, 2020, 9(2): 1001-1011.
- [29] Li Y, Zhu Y, Chen J, *et al.* Thermo-sensitive injectable hydrogel loading with elemene-loaded liposomes for enhanced anti-tumor effect [J]. *J Biomater Appl*, 2023, 37(10): 1847-1857.
- [30] Li W, Mai J, Lin L, *et al.* Combination of microbial and chemical synthesis for the sustainable production of β -elemene, A promising plant-extracted anticancer compound [J]. *Biotechnol Bioeng*, 2023, 120(12): 3612-3621.
- [31] 周志坚, 孙继勇. 榄香烯联合顺铂和紫杉醇治疗晚期结直肠癌的临床观察 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(90): 155-156.
- [32] 董印权, 卢国华, 张英卫, 等. 紫杉醇联合榄香烯在晚期结直肠癌患者中应用价值研究 [J]. 中国社区医师, 2017, 33(28): 44-45.
- [33] 陈铁军, 张志杰, 罗凯, 等. 榄香烯乳联合洛铂腹腔热灌注治疗中晚期结直肠癌恶性腹水的临床研究 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2021, 26(3): 309-313.
- [34] 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]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(36): 7047-7049.
- [35] Balavandi Z, Neshasteh-Riz A, Koosha F, *et al.* The use of β -elemene to enhance radio sensitization of A375 human melanoma cells [J]. *Cell J*, 2020, 21(4): 419-425.
- [36] 张明, 杜东杰, 石金苓, 等. β -榄香烯对结直肠癌 SW480 细胞放疗增敏作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(23): 2719-2722.
- [37] 陈进才, 余军军, 王光辉, 等. β -榄香烯对体外培养人直肠癌细胞株 Colo320 的放射增敏作用 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2013, 34(3): 346-348.
- [38] 陈进才, 余军军, 王光辉, 等. β -榄香烯对裸鼠直肠癌的放射增敏作用 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2014, 35(3): 394-398.
- [39] Xie Q, Li F, Fang L, Liu W, *et al.* The antitumor efficacy of β -elemene by changing tumor inflammatory environment and tumor microenvironment [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 19: 1-13.
- [40] Pan Y, Wan P, Zhang L, *et al.* Clinical benefit and risk of elemene in cancer patients undergoing chemotherapy: A systematic review and meta-analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 2(14): 1185987.
- [41] 刘学军, 刘佳, 董一帆. 榄香烯对结直肠癌辅助化疗患者免疫功能的影响 [J]. 河北医药, 2021, 43(20): 3092-3095.
- [42] 桂林, 卞红磊, 于溯洋, 等. 结直肠癌根治术中腹腔灌注榄香烯的安全性分析及其对免疫功能的影响 [J]. 山东医药, 2020, 60(10): 5-8.

[责任编辑 解学星]