

β -榄香烯抗肿瘤药理作用机制及药物递送系统研究进展

郭金苗, 孙玉姣*, 付 慧*

天津中医药大学, 天津 301617

摘要: β -榄香烯作为肿瘤治疗的辅助药物, 其注射液和口服乳剂已被广泛用于治疗包括肺癌、肝癌、脑癌、乳腺癌在内的多种肿瘤。就 β -榄香烯诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞迁移和侵袭、抑制肿瘤血管生长、逆转多药耐药和提高放化疗敏感性几方面的分子机制及其新型递药系统的开发进行综述, 为 β -榄香烯的抗肿瘤临床应用提供参考。

关键词: β -榄香烯; 抗肿瘤; 药理机制; 药物递送系统; 细胞凋亡; 多药耐药

中图分类号: R285.5; R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 10-2133-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.10.026

Research progress on antitumor pharmacological mechanism and drug delivery system of β -elemene

GUO Jinmiao, SUN Yujiao, FU Hui

Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: β -elemene is used as an adjuvant drug in tumor therapy, and its injections and oral emulsions have been used to treat a variety of tumors including lung cancer, liver cancer, brain cancer and breast cancer. This article reviews the molecular mechanism of β -elemene in inducing tumor cell apoptosis, inhibiting tumor cell migration and invasion, inhibiting tumor vascular growth, reversing multidrug resistance and improving chemoradiotherapy sensitivity, as well as the development of novel drug delivery systems, providing reference for the further development and clinical application of β -elemene as antitumor therapy.

Key words: β -elemene; anticancer; pharmacological mechanism; drug delivery system; cell apoptosis; multidrug resistance

肿瘤是威胁人类健康和生活质量最严重的疾病之一。据国际癌症研究机构(IARC)统计, 2020年全球新增癌症病例和癌症死亡人数分别达到1 929万和996万, 呈逐年上升趋势, 其中中国癌症死亡人数居全球第一^[1]。现阶段肿瘤治疗以放化疗及手术治疗为主, 以免疫治疗、靶向治疗等其他补充和替代疗法为辅。化疗适用面广、疗效明显, 但选择性低, 不良反应、毒副作用较多, 并且机体易产生耐药性^[2]。中药具有多成分、多靶点、多通路的协同调控作用, 且副作用小、安全性高, 在肿瘤生长和转移的各个阶段都有疗效, 能有效缓解临床症状, 提高患者的生存质量、延长生存期^[3]。因此, 从中药中提取有效成分治疗肿瘤的思路近年来得到广泛尝试。 β -榄香烯是从温郁金、温莪术、姜黄等中药提

取分离得到的倍半萜烯类化合物, 对人肺癌、肝癌等恶性肿瘤抑瘤作用强、细胞毒活性大^[4]。 β -榄香烯(化学名为2,4-二异丙烯基-1-甲基-1-乙基环己烷)是榄香烯3种同分异构体(β -榄香烯、 γ -榄香烯、 δ -榄香烯)中抗肿瘤活性最高的, 近年来有关其抗癌活性的研究逐渐成为热点, 相继发现 β -榄香烯能够诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞迁移和侵袭、抑制肿瘤微血管生成、逆转耐药及增敏等多种作用^[5]。本文从药理作用机制与新型递药系统改良两方面对 β -榄香烯的研究现状做出总结, 以期对中药抗肿瘤机制探讨和临床治疗提供研究思路 and 理论依据。

1 β -榄香烯的抗肿瘤作用机制

随着对 β -榄香烯研究的不断深入, 药理学研究表明 β -榄香烯可以通过诱导凋亡、抑制迁移和侵

收稿日期: 2022-05-17

基金项目: 国家自然科学基金青年资助项目(82104568); 天津中医药大学研究生科研创新项目(YJSKC-20212014)

第一作者: 郭金苗(2001—), 女, 本科生, 研究方向为中药药理。E-mail: qaz_guo@163.com

*共同通信作者: 孙玉姣(1988—), 女, 讲师, 博士, 研究方向为中药药剂学。E-mail: yjsharon@163.com

付 慧(1988—), 女, 副教授, 博士, 研究方向为中西医结合免疫。E-mail: fuh0050@tjutcm.edu.cn

衰、抑制血管生成、逆转多药耐药以及提高放化疗敏感性等多种途径起到抗肿瘤作用。

1.1 诱导肿瘤细胞凋亡

凋亡是由基因控制的细胞主动性死亡过程,β-榄香烯可通过影响酶活性、阻滞细胞周期、调控基因表达等方式促进肿瘤细胞凋亡。单独顺铂用药与联用(-)-β-榄香烯对照的非小细胞肺癌(NSCLC)体外细胞实验结果表明,β-榄香烯通过上调细胞周期检测点激酶2(CDK2)的表达和降低周期蛋白依赖性蛋白激酶(CDC2)活性,即促进CDC2蛋白上Tyr15的磷酸化和抑制Thr161的磷酸化,使细胞周期停滞在G₂/M期,阻断细胞周期进程^[6](图1-A)。同时,与化疗药联合用药也能明显降低细胞周期蛋白B1和周期蛋白依赖性蛋白激酶25C(CDC25C)的蛋白质表达水平^[7](图1-A),促使细胞周期停滞,当细胞检测机制发现无法修复的错误时,细胞就会启动凋亡程序,促使肿瘤细胞凋亡。

细胞凋亡过程还受到各种衰老相关基因的严密调控,用0、100、200、300 μg·mL⁻¹ β-榄香烯处理的人脑胶质瘤细胞对比实验中发现,随着β-榄香烯浓度升高,生存素(survivin)、B淋巴细胞瘤-2基因(Bcl-2)等与衰老相关的基因的表达降低,进而促使细胞发生凋亡^[8]。低浓度β-榄香烯(10 μg·mL⁻¹)还可以诱导胶质瘤细胞衰老,通过上调衰老相关基因如p16、p53和NF-κB的表达,抑制核纤层蛋白B1

的表达,从而使肿瘤细胞加快衰老^[9]。此外,β-榄香烯能逆转癌细胞中DNA损伤修复基因谷胱甘肽S-转氨酶P1(GSTP1)基因的甲基化,从而使GSTP1正常表达,促进肝癌细胞凋亡^[10]。

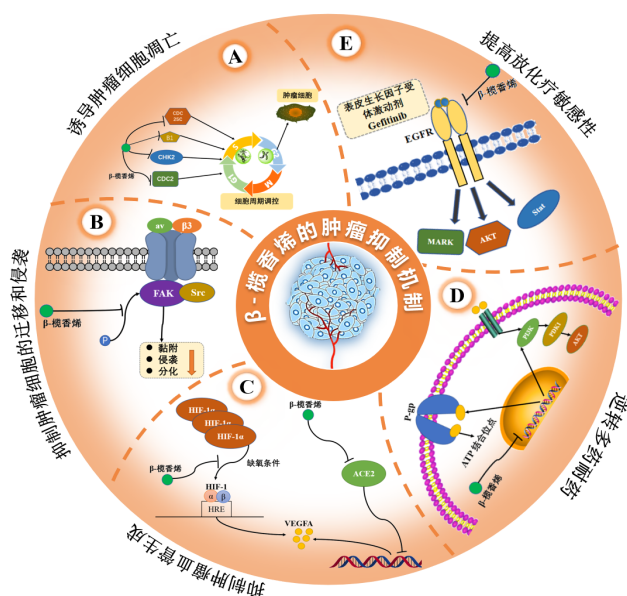
1.2 抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭

肿瘤侵袭和转移是一个复杂的多步骤过程,抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭是β-榄香烯发挥抗癌活性的重要机制之一。肿瘤转移取决于细胞运动能力,其中黏着斑激酶(FAK)通过与酪氨酸专一性蛋白激酶(Src)形成复合物是介导肿瘤细胞迁移和侵袭的关键^[11]。

Zhang等^[12]体外培养细胞并通过蛋白质印迹法证明β-榄香烯能够降低FAK和Src的活性(图1-B),从而抑制人肺癌A549细胞和人NSCLC NCI-H1299细胞的迁移和侵袭。另有体外细胞实验表明,β-榄香烯通过调节FAK/紧密连接蛋白(Claudin-1)通路抑制胃癌的腹膜转移,具体机制为β-榄香烯通过下调FAK磷酸化水平,抑制紧密连接蛋白Claudin-1的表达,从而抑制肿瘤细胞的转移^[13]。

1.3 抑制肿瘤血管生成

肿瘤血管可持续不断地为肿瘤细胞提供营养及氧气,排出肿瘤代谢产物,而且血管中含有促进肿瘤生长的肿瘤生长启动因子^[14]。如果没有建立起血管供给系统,原位和转移的肿瘤细胞增殖速度会受到明显抑制。小鼠sc给予β-榄香烯后,与未注



(A)诱导肿瘤细胞的凋亡;(B)抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭;(C)抑制肿瘤血管的生成(D)逆转肿瘤细胞的多药耐药;(E)提高放化疗敏感性
(A) induce apoptosis of tumor cells; (B) inhibit migration and invasion of tumor cells; (C) inhibit tumor angiogenesis; (D) reverse multidrug resistance of tumor cells; (E) improve sensitivity to radiotherapy and chemotherapy

图1 β-榄香烯的抗肿瘤作用机制

Fig. 1 Antitumor mechanism of β-elemene

射药物小鼠相比,低剂量($20\sim 50\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) β -榄香烯可显著抑制小鼠黑色素瘤高转移细胞B16F10中血管内皮细胞生长因子(VEGF)的表达,表明 β -榄香烯对VEGF诱导的血管生成有明显的抑制作用。此外,血管生成的重要分子标志物(高度糖基化的I型跨膜糖蛋白CD34)在 β -榄香烯治疗组中比原发性黑色素瘤中的表达更少^[15]。

另有实验研究发现,高浓度 β -榄香烯($40\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)可通过低氧诱导因子-1- α (HIF-1- α)信号通路抑制血管内皮生长因子A(VEGFA)的表达, β -榄香烯抑制血管紧张素转换酶2(ACE2)在mRNA和蛋白质水平的表达,进一步抑制血管生成的血管瘤(图1-C)^[16]。

1.4 逆转肿瘤细胞多药耐药

多药耐药(MDR)即对不同靶点和化学结构的不同药物同时产生耐药性,是肿瘤化疗失败的重要原因之一。目前的研究表明, β -榄香烯可以通过抑制ATP结合盒(ABC)转运蛋白的表达,减少由ABC转运蛋白介导的各种疏水性细胞毒性药物的流出,从而有效逆转MDR^[17]。而且与化疗药物单独用药相比, β -榄香烯 $100\ \text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 可以增加紫杉醇、秋水仙碱及长春碱等多种化疗药物在体外ABCB1转运蛋白细胞系(真核免疫细胞KB-C2、人胚胎肾细胞HEK293和人非小细胞肺癌细胞NCI-H460)中的细胞毒活性^[18]。

在耐顺铂(DDP)的人肺腺癌A549/DDP细胞中,实验组在加入DDP的基础上给予 $20\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ β -榄香烯处理,结果显示实验组线粒体膜电位降低、P糖蛋白(P-gp)的表达减少,有效逆转耐药性^[19]。小鼠荷人胃癌耐阿霉素细胞SGC7901/ADR肿瘤模型药效学实验结果表明, β -榄香烯($25\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,每3天给药1次,共7次)可通过上调泛素连接酶E3(c-Cbl和Cbl-b),抑制磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(AKT)信号通路,下调P-gp的表达(图1-D),从而抑制异种肿瘤移植物的生长^[20]。此外,在体外细胞实验中, β -榄香烯还可以通过下调细胞分裂周期基因2(CDC2)以及上调由细胞增殖抑制基因编码的蛋白(p21WAF1/CIP1和p53蛋白)表达,抑制顺铂耐药的人卵巢癌细胞系(A2780/CP)的增殖,使细胞周期停滞在G₂/M期^[21-22],以到达逆转肿瘤细胞耐药的效果。

1.5 提高放化疗敏感性

在联合放化疗法增强对肿瘤细胞杀伤作用方面, β -榄香烯可提高体外培养的人多形性胶质母细

胞瘤(GBM)细胞系U87MG、T98、U251和LN229对替莫唑胺的化疗敏感性,主要通过ATM、AKT和细胞外调节蛋白激酶(ERK)信号通路抑制DNA损伤修复,从而增强替莫唑胺的抗肿瘤效果(图1-E)^[22]。 β -榄香烯 $40\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 还通过抑制表皮生长因子受体(EGFR)信号通路增强EGFR抑制剂吉非替尼对U87MG和U251细胞的疗效^[23]。在耐药的卵巢癌A2780/CP细胞中, β -榄香烯能通过抑制切除修复交叉互补组1(ERCC-1)和诱导细胞凋亡、提高表达c-Jun氨基末端激酶(JNK)的基因磷酸化水平、抑制X连锁凋亡抑制蛋白(XIAP)的表达、调节DNA修复活性,从而提高治疗卵巢癌的敏感性^[24-25]。

2 β -榄香烯的药物递送系统

目前,榄香烯脂质体注射液和口服乳剂已获得国家药品监督管理局批准,用于治疗NSCLC等多种癌症。 β -榄香烯存在水溶性低、生物利用度差、临床上容易引起血管刺激等缺点。为解决其成药性问题,研究人员开发了多种新型递药系统,如基于脂质体系统的固体脂质纳米颗粒(SLN)、纳米结构脂质载体(NLC)、长循环脂质体、活性靶向脂质体和多药负载脂质体,以及基于乳剂系统的微乳液、自乳化药物递送系统(SEDDS)和活性靶向微乳液^[26]。

Wang等^[27]结合探针超声和膜挤出技术成功开发了 β -榄香烯SLN。该制剂能够稳定存放8个月,其中 β -榄香烯的体外释放缓慢而稳定,并遵循Higuchi释药方程。静脉内给药5 min后,SLN中 β -榄香烯在肝脏、脾脏和肾脏中的浓度分别是 β -榄香烯乳剂的1.5、2.9和1.4倍,预示着 β -榄香烯SLN在肝癌治疗方面具有广阔的应用前景^[27-28]。NLC在SLN的基础上研发而来,Shi等^[29]使用高压均质法制备负载 β -榄香烯的NLC。相比于榄香烯注射液, β -榄香烯NLC的消除速率常数、稳态分布容积、表观清除率和药时曲线下面积(AUC)分别高出1.5、1.8、3.5和2.5倍。此外,由于生物利用度的增加, β -榄香烯NLC的抗肿瘤效果显著增强。同时,NLC也减少了 β -榄香烯对静脉的刺激。

β -榄香烯微乳液易于制备,具有高稳定性、低表面张力等特性^[30]。Zeng等^[31]用超声法制备了 β -榄香烯水包油(O/W)微乳液, β -榄香烯微乳液的药物峰浓度(C_{max})、生物利用度分别是市售 β -榄香烯乳剂的1.3、1.6倍。Hu等^[32]采用简单的水滴定法制备了 β -榄香烯微乳,微乳剂能稳定释放药物12 h。Chen等^[33]利用自乳化技术设计制备的 β -榄香烯

SEDDS 软胶囊,由油相、表面活性剂和助表面活性剂组成,当它们在胃肠道蠕动提供的轻微搅动时,自发乳化形成O/W纳米颗粒或微乳液,其生物利用度是传统乳剂的1.2倍。

3 结语

中药具有多成分、多靶点、多通路的协同调控作用,且副作用小、安全性高。 β -榄香烯用来辅助肿瘤治疗的思路近年来在临床上得到广泛应用,为了使其在临床上发挥更好的效果,深入的作用机制和剂型研究必不可少。本文汇总了 β -榄香烯的抗肿瘤分子机制和新型药物递送系统开发的研究进展。(1)药理机制方面,研究结果发现 β -榄香烯作为一种抗肿瘤中药单体,其抗癌机制集中于多个靶点,主要涉及激酶、转录因子、生长因子及其受体等。尽管 β -榄香烯的抗肿瘤作用已被证实,但其具体机制探讨尚不够全面,已有研究中探讨抑制细胞凋亡的机制为多,提示 β -榄香烯在此方面的突出作用,日后可以从该方面入手详细分析其临床应用效果。已有实验证明 β -榄香烯还对免疫应答具有调节作用,可以增强癌细胞对放化疗的敏感性,并表现出逆转肿瘤多药耐药的效果。后续可从 β -榄香烯在免疫应答的调节机制方面入手,深入挖掘 β -榄香烯的抗肿瘤作用机制。据报道 β -榄香烯具有广泛的抗肿瘤作用机制,但有关 β -榄香烯的临床应用研究相对较少。(2)新型递药系统方面,虽然已有不少 β -榄香烯新型递药系统研究,通过新剂型设计改善了 β -榄香烯的溶解性、增强了其抗肿瘤活性、降低了其毒副作用,但这些研究大多源自细胞和动物,与临床实际应用尚有一定距离。

综上所述, β -榄香烯能通过多个分子靶点、多种分子机制发挥抗肿瘤作用。相信随着未来研究的不断深入,对 β -榄香烯抗肿瘤机制的了解会更加全面,同时会有更好的递送系统被开发,以推动其在治疗肿瘤方面的临床应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Zhou Q, Zhang L, Yang T H, et al. Stimuli-responsive polymeric micelles for drug delivery and cancer therapy [J]. Int J Nanomed, 2018, 13: 2921-2942.
- [3] Zhang R Z, Zhu X, Bai H, et al. Network pharmacology databases for traditional Chinese medicine: Review and assessment [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 123.
- [4] 朱琳芳, 王秋岩, 吴慧丽, 等. 榄香烯抗肿瘤活性机理及其衍生物活性研究进展 [J]. 杭州师范大学学报: 自然科学版, 2018, 17(2): 170-176.
- [5] Zhu L F, Wang Q Y, Wu H L, et al. Research progress on the antitumor mechanism of elemene and its derivatives [J]. J Hangzhou Normal Univ: Nat Sci Ed, 2018, 17(2): 170-176.
- [6] Zhai B T, Zhang N N, Han X M, et al. Molecular targets of beta-elemene, a herbal extract used in traditional Chinese medicine, and its potential role in cancer therapy: A review [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 114: 108812.
- [7] Li Q Q, Wang G D, Huang F R, et al. Sensitization of lung cancer cells to cisplatin by beta-elemene is mediated through blockade of cell cycle progression: antitumor efficacies of beta-elemene and its synthetic analogs [J]. Med Oncol, 2013, 30(1): 488.
- [8] Jiang Z Y, Jacob J A, Loranathachetti D S, et al. Beta-elemene: Mechanistic studies on cancer cell interaction and its chemosensitization effect [J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 105.
- [9] Zhang H, Xu F, Xie T, et al. Beta-elemene induces glioma cell apoptosis by downregulating survivin and its interaction with hepatitis B X-interacting protein [J]. Oncol Rep, 2012, 28(6): 2083-2090.
- [10] Yang D L, Xu X X, Wang X, et al. Beta-elemene promotes the senescence of glioma cells through regulating YAP-CDK6 signaling [J]. Am J Cancer Res, 2021, 11(2): 370-388.
- [11] Wu B Q, Jiang Y, Zhu F, et al. Demethylation effects of elemene on the GSTP1 gene in HCC cell line QGY7703 [J]. Oncol Lett, 2016, 11(4): 2545-2551.
- [12] Graham Z A, Gallagher P M, Cardozo C P. Focal adhesion kinase and its role in skeletal muscle [J]. J Muscle Res Cell Motil, 2015, 36(4/5): 305-315.
- [13] Zhang H B, Li S B, Bao J, et al. Beta-elemene inhibits non-small cell lung cancer cell migration and invasion by inactivating the FAK-Src pathway [J]. Exp Therap Med, 2021, 22(4): 1095.
- [14] Deng M, Zhang Y, Liu B, et al. β -Elemene inhibits peritoneal metastasis of gastric cancer cells by modulating FAK/Claudin-1 signaling [J]. Phytother Res: PTR, 2019, 33(9): 2448-2456.
- [15] Cao Y H. Therapeutic potentials of angiostatin in the treatment of cancer [J]. Haematologica, 1999, 84(7): 643-650.
- [16] Chen W X, Lu Y, Wu J M, et al. Beta-elemene inhibits

- melanoma growth and metastasis via suppressing vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 67(4): 799-808.
- [16] Wang Z Y, Wang Z X, Du C Y, et al. Beta-elemene affects angiogenesis of infantile hemangioma by regulating angiotensin-converting enzyme 2 and hypoxia-inducible factor-1 alpha [J]. *J Nat Med*, 2021, 75(3): 655-663.
- [17] Szakacs G, Paterson J K, Ludwig J A, et al. Targeting multidrug resistance in cancer [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5(3): 219-234.
- [18] Guo H Q, Zhang G N, Wang Y J, et al. Similar to β -elemene, a compound derived from *Rhizoma zedoariae*, reverses multidrug resistance mediated by the ABCB1 transporter [J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(2): 858-866.
- [19] Yao C C, Tu Y R, Jiang J, et al. Beta-elemene reverses the drug resistance of lung cancer A549/DDP cells via the mitochondrial apoptosis pathway [J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(5): 2131-2138.
- [20] Zhang Y, Mu X D, Li E Z, et al. The role of E3 ubiquitin ligase Cbl proteins in beta-elemene reversing multi-drug resistance of human gastric adenocarcinoma cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(5): 10075-10089.
- [21] Lee R X, Li Q Q, Reed E. Beta-elemene effectively suppresses the growth and survival of both platinum-sensitive and resistant ovarian tumor cells [J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(8): 3103-3113.
- [22] Li X, Wang G, Zhao J, et al. Antiproliferative effect of beta-elemene in chemoresistant ovarian carcinoma cells is mediated through arrest of the cell cycle at the G₂-M phase [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2005, 62(7-8): 894-904.
- [23] Mu L, Wang T J, Chen Y W, et al. Beta-Elemene enhances the efficacy of gefitinib on glioblastoma multiforme cells through the inhibition of the EGFR signaling pathway [J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(4): 1427-1436.
- [24] Li Q T Q, Lee R X, Liang H S, et al. Beta-Elemene enhances susceptibility to cisplatin in resistant ovarian carcinoma cells via downregulation of ERCC-1 and XIAP and inactivation of JNK [J]. *Int J Oncol*, 2013, 43(3): 721-728.
- [25] Li Q Q, Lee R X, Liang H S, et al. Enhancement of cisplatin-induced apoptosis by beta-elemene in resistant human ovarian cancer cells [J]. *Med Oncol*, 2013, 30(1): 424.
- [26] Zhai B T, Zeng Y Y, Zeng Z W, et al. Drug delivery systems for elemene, its main active ingredient beta-elemene, and its derivatives in cancer therapy [J]. *Int J Nanomed*, 2018, 13: 6279-6296.
- [27] Wang Y Z, Deng Y H, Mao S R, et al. Characterization and body distribution of beta-elemene solid lipid nanoparticles (SLN) [J]. *Drug Devel Indus Pharm*, 2005, 31(8): 769-778.
- [28] 王秀敏. β -榄香烯脂质体的研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2005: 61-64.
Wang X M. Study on β -elemene liposomes [D]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University, 2005: 61-64.
- [29] Shi F, Yang G, Ren J, et al. Formulation design, preparation, and *in vitro* and *in vivo* characterizations of beta-elemene-loaded nanostructured lipid carriers [J]. *Int J Nanomed*, 2013, 8: 2533-2541.
- [30] Xavier F H, Vauthier C, Morais A R V, et al. Microemulsion systems containing bioactive natural oils: an overview on the state of the art [J]. *Drug Devel Indus Pharm*, 2017, 43(5): 700-714.
- [31] Zeng Z W, Zhou G L, Wang X L, et al. Preparation, characterization and relative bioavailability of oral elemene o/w microemulsion [J]. *Int J Nanomed*, 2010, 5: 567-572.
- [32] Hu C J, Zhao X L, Li J Z, et al. Preparation and characterization of beta-elemene-loaded microemulsion [J]. *Drug Devel Indus Pharm*, 2011, 37(7): 765-774.
- [33] Aboufotouh K, Allam A A, El-Badry M, et al. Role of self-emulsifying drug delivery systems in optimizing the oral delivery of hydrophilic macromolecules and reducing interindividual variability [J]. *Colloid Surf B-Biointerf*, 2018, 167: 82-92.
- [34] 任英杰, 曹彦刚, 张贝贝, 等. 怀山药茎叶化学成分及抗癌活性筛选研究 [J]. *中草药*, 2020, 51(4): 918-924.
Ren Y J, Cao Y G, Zhang B B, et al. Chemical constituents and antitumor activity from stems and leaves of *Dioscorea opposita* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2020, 51(4): 918-924.

[责任编辑 李红珠]