

柑橘黄酮川陈皮素的抗肿瘤作用研究

王光凤¹, 王小晨¹, 肖 瑛¹, 周自桂², 郭彦飞², 刘珉宇¹, 刘 英¹, 刘全海^{1*}

(1. 上海医药工业研究院, 上海 200437; 2. 南京神州佳美药物研究有限公司, 江苏 南京 210016)

摘 要:目的 研究橘皮中提取的黄酮化合物川陈皮素的抗肿瘤作用:抑制小鼠移植瘤生长、与化疗药物的协同及抗肿瘤转移作用。方法 采用多种肿瘤模型,川陈皮素 ig 给药。结果 川陈皮素 8~32 mg/kg 剂量对小鼠黑色素瘤 B16 的抑瘤率为 42.24%~65.95%;对小鼠 Lewis 肺癌的抑瘤率为 38.84%~59.09%;对小鼠 S₁₈₀肉瘤的抑瘤率为 36.02%~45.98%。川陈皮素与小剂量的紫杉醇、丝裂霉素(MMC)、5-氟尿嘧啶(5-Fu)、顺铂(DDP)和阿霉素(ADR)联合用药时,表现明显的协同效应。川陈皮素对小鼠 Lewis 肺癌皮下接种肺转移的抑制率为 33.63%~38.94%;对小鼠 Colon26 结肠瘤腹腔接种腹膜转移的抑制率为 37.74%~43.40%。结论 川陈皮素具有一定的抗肿瘤生长作用,与临床常用化疗药物有协同作用,并可有效抑制实验性肿瘤转移。

关键词:川陈皮素;抗肿瘤作用;协同作用

中图分类号:R286.91

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2007)11-1694-04

Anti-tumor effects of citrus flavonoid nobiletin

WANG Guang-feng¹, WANG Xiao-chen¹, XIAO Lin¹, ZHOU Zi-gui², GUO Yan-fei²,LIU Min-yu¹, LIU Ying¹, LIU Quan-hai¹

(1. Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437, China; 2. Nanjing Shenzhoujiamei Pharmaceutical Research Co., Ltd., Nanjing 210016, China)

Key words: nobiletin; anti-tumor activity; synergism

川陈皮素(nobiletin)是从芸香科柑桔属橘子 *Citrus reticulata* Blanco 果皮中提取的一种黄酮化合物。具有抗炎^[1]、抗氧化^[1,2]、抗病毒^[3]等作用。有研究表明川陈皮素在体外试验中对肿瘤细胞的生长表现一定的抑制作用^[4~11],但在体内抗肿瘤研究方面未见详尽报道。本实验旨在研究川陈皮素对小鼠移植瘤生长的抑制作用、与抗癌药物联合使用的协同作用及其抗肿瘤转移作用,以揭示川陈皮素抗肿瘤的多方面活性。

1 材料

1.1 药品:川陈皮素,南京神州佳美药物有限公司提供,批号 021216,质量分数 99.2%,体内实验中用 0.5% 羧甲基纤维素钠(CMCNa)配制为所需浓度给药。注射用环磷酰胺(CTX),上海华联制药有限公司,批号 040606;紫杉醇(Taxol),海南轻骑海药股份有限公司海口市制药厂,批号 030905;注射用丝裂霉素(MMC),上海新亚药业有限公司,批号 040501;5-氟尿嘧啶注射液(5-Fu),上海旭东海普药业有限公司,批号 040903;注射用顺铂(DDP),齐鲁制药有限公司,批号 04090261;阿霉素

(ADR),上海华联制药有限公司,批号 040901;生理盐水配制为所需浓度。

1.2 动物:昆明种小鼠,体重 18~20 g;C₅₇BL/6 小鼠,体重 18~22 g;Balb/C-DBA-F1 小鼠,体重 18~20 g;中国科学院实验动物中心提供,许可证号:SCXK(沪)2003-0003。

1.3 瘤株:小鼠 S₁₈₀肉瘤、B16 黑色素瘤、Lewis 肺癌和结肠癌 Colon 26 系,由本院药理室传代提供。

2 方法

2.1 对黑色素瘤 B16、Lewis 肺癌和小鼠 S₁₈₀肉瘤的抑制作用:取生长良好 S₁₈₀腹水(昆明种小鼠)、黑色素瘤 B16 (C₅₇BL/6 小鼠)或 Lewis 肺癌 (C₅₇BL/6 小鼠)用生理盐水按 1:5 稀释,每只小鼠腋下接种 0.2 mL,随机分组,设溶剂对照组(模型组)和 CTX 阳性对照组(30 mg/kg, ip, 7 d),川陈皮素(8、16、32 mg/kg)组,次日起给药,连续 ig 7 d (黑色素瘤 B16 连续 ig 10 d),第 10 天(黑色素瘤 B16 第 16 天)脱颈椎处死,取瘤块,称质量,计算抑瘤率:抑瘤率=(1-给药组平均瘤质量/对照组平均瘤质量)×100%。

收稿日期:2006-12-03

作者简介:王光凤(1975—),女,博士研究生,研究方向为肿瘤分子药理学。

Tel: (021) 55514600-332 E-mail: wang-guangfeng@163.com

*通讯作者 刘全海 Tel: (021) 55514600-333 Fax: (021) 65179533 E-mail: liuquanhai-lqh@163.com

2.2 与抗癌药物的协同作用:取生长良好的 S_{180} 腹水,用生理盐水 1:5 稀释后,调整细胞浓度为 $1 \times 10^7 \sim 2 \times 10^7$ 个/mL,每只小鼠腋皮下接种 0.2 mL,随机分组,每组 10 只,设溶剂对照组,单独用药组和联合用药组。各组剂量设置如下:川陈皮素组:4 mg/kg, ig, 7 d;紫杉醇组:5 mg/kg, ip, 7 d;MMC 组:1 mg/kg, ip, 7 d;5-Fu 组:12.5 mg/kg, ip, 7 d;DDP 组:1 mg/kg, ip, 7 d;ADR 组:1.5 mg/kg, ip, 7 d;川陈皮素+紫杉醇组:4 mg/kg, ig+5 mg/kg, ip, 7 d;川陈皮素+MMC 组:4 mg/kg, ig+1 mg/kg, ip, 7 d;川陈皮素+5-Fu 组:4 mg/kg, ig+12.5 mg/kg, ip, 7 d;川陈皮素+DDP 组:4 mg/kg, ig+1 mg/kg, ip, 7 d;川陈皮素+ADR 组:4 mg/kg, ig+1.5 mg/kg, ip, 7 d。接种次日起给药,第 10 天脱颈椎处死,解剖取瘤块,比较各组瘤质量大小,计算各组抑瘤率。

合并用药的效应根据 Webb 氏分数乘法计算: $(fa)_{1,2} = 1 - [1 - (fa)_1][1 - (fa)_2]$, $(fa)_1$ 和 $(fa)_2$ 分别为两药抑瘤率, $(fa)_{1,2}$ 为计算的理论相加效应。如果合并用药的效应大于计算的相加效应,则表示协同。

2.3 对肿瘤转移的抑制作用

2.3.1 对小鼠 Lewis 肺癌皮下接种肺转移的抑制作用:取生长良好 Lewis 肺癌,用生理盐水按 1:5 研磨稀释,每只小鼠腋皮下接种 0.2 mL,随机分组,设溶剂对照组和 CTX 阳性对照组 (30 mg/kg, ip, 7 d),川陈皮素 (8, 16, 32 mg/kg) 组,次日起 ig 给药,连续 10 d,另设正常对照组。所有动物第 15 天脱颈椎处死,取肺脏,计数转移灶数。

2.3.2 对小鼠 (F1) 结肠癌 Colon 26 腹腔接种腹膜转移的抑制作用:参考文献方法^[7]进行,取腹腔中生长良好的 Colon 26,用生理盐水 1:5 研磨稀释后,过 100 目筛,每只小鼠腹腔接种 0.2 mL,随机分组,设溶剂对照组和 CTX 阳性对照组 (30 mg/kg, ip, 7 d),川陈皮素 (8, 16, 32 mg/kg) 组,次日起 ig 给药,连续 7 d,第 10 天脱颈椎处死,解剖取腹膜上瘤块,计数转移灶数,并称质量。

2.3.3 结果判断:转移抑制率结果判定根据以下公式:肿瘤转移抑制率 = $(1 - \text{给药组平均转移灶数} / \text{对照组平均转移灶数}) \times 100\%$ 。

2.4 数据处理:数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。

3 结果

3.1 对黑色素瘤 B16、Lewis 肺癌和小鼠 S_{180} 肉瘤

的抑制作用:川陈皮素对小鼠黑色素瘤 B16、Lewis 肺癌及 S_{180} 肉瘤均有较好的抑制作用,各剂量组瘤质量与模型组相比均显著降低 ($P < 0.05, 0.01$),结果见表 1~3。

表 1 川陈皮素对小鼠黑色素瘤 B16 的抑制作用 ($n=10$)

Table 1 Inhibition of nobiletin on melanoma B16 of mice ($n=10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	体重/g		瘤质量/ g	抑瘤率/ %
		开始	结束(不含瘤)		
模型	—	20.43±0.72	23.59±2.07	2.32±0.81	—
川陈皮素	32	20.91±1.11	23.66±1.46	0.79±0.48**	65.95
	16	20.12±1.75	22.25±2.70	1.18±0.74**	49.14
	8	20.54±1.21	23.05±1.15	1.34±0.76**	42.24
CTX	30	19.64±0.98	22.93±2.93	0.14±0.05**	93.97

与模型组比较: ** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs model group

表 2 川陈皮素对小鼠 Lewis 肺癌的抑制作用 ($n=10$)

Table 2 Inhibition of nobiletin on Lewis lung cancer of mice ($n=10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	体重/g		瘤质量/ g	抑瘤率/ %
		开始	结束(不含瘤)		
模型	—	19.22±1.00	21.79±1.92	2.42±0.36	—
川陈皮素	32	19.11±0.91	19.16±1.41	0.99±0.32**	59.09
	16	18.63±0.78	20.69±0.89	1.37±0.43**	43.39
	8	18.95±1.05	21.39±1.57	1.48±0.41**	38.84
CTX	30	18.68±1.10	19.40±0.92	0.19±0.11**	92.10

与模型组比较: ** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs model group

表 3 川陈皮素对小鼠 S_{180} 肉瘤的抑制作用 ($n=10$)

Table 3 Inhibition of nobiletin on sarcoma 180 of mice ($n=10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	体重/g		瘤质量/ g	抑瘤率/ %
		开始	结束(不含瘤)		
模型	—	19.63±2.18	23.38±2.79	2.51±0.48	—
川陈皮素	32	19.44±1.32	24.77±1.53	1.41±0.41**	45.98
	16	18.22±1.95	25.42±4.51	1.52±0.27**	41.76
	8	18.70±2.28	25.52±2.11	1.67±0.62**	36.02
CTX	30	19.49±2.00	23.15±1.43	0.26±0.12**	90.04

与模型组比较: ** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs model group

3.2 与抗癌药物的协同作用:川陈皮素在 4 mg/kg 剂量时,没有明显的抑制肿瘤作用,但与低剂量的紫杉醇、MMC、5-Fu、DDP 和 ADR 联合用药时,表现明显的抑瘤作用,抑瘤率大于 Webb 氏分数乘法计算的 $(fa)_{1,2}$,判定为有协同效应。结果见表 4。

3.3 对肿瘤转移的抑制作用

3.3.1 对小鼠 Lewis 肺癌皮下接种肺转移的抑制作用:川陈皮素 8, 16, 32 mg/kg 对小鼠 Lewis 肺癌皮下接种肺转移的抑制率分别为 33.63%、34.51%、38.94%,结果见表 5。

3.3.2 对小鼠结肠癌 Colon 26 腹腔接种腹膜转移 43.40%、37.74% 和 39.2%; CTX 组腹腔中未见肿
瘤转移灶, 结果表明, 川陈皮素 8、16、32 mg/kg 瘤转移灶, 抑制率为 100%, 结果见表 6。
对小鼠 Colon 26 接种肺转移的抑制率分别为 4 讨论

表 4 川陈皮素与抗癌药物的协同作用 ($n=10$)Table 4 Synergism of nobiletin with chemotherapeutic medicines ($n=10$)

组别	剂量/ (mg · kg ⁻¹)	体重/g		瘤质量/ g	抑瘤率/ %	(fa) _{1,2}
		开始	结束(不含瘤)			
模型	—	19.63±2.18	23.38±2.79	2.61±0.48	—	
川陈皮素	4	19.78±1.07	24.84±2.77	1.87±0.41**	28.35	
紫杉醇	5	20.83±1.82	25.21±2.72	1.70±0.69**	34.87	
川陈皮素+紫杉醇	4+5	20.80±1.70	24.14±2.66	1.18±0.42**	54.79	53.33
模型	—	21.63±2.05	22.58±3.59	2.33±0.71	—	
川陈皮素	4	21.37±1.25	24.38±2.24	1.70±0.83**	26.71	
5-Fu	12.5	20.69±1.19	24.63±3.02	1.95±0.83**	16.00	
川陈皮素+5-Fu	4+12.5	20.48±0.85	23.59±1.76	1.35±0.58**	41.81	38.44
ADR	1.5	20.78±1.11	22.97±2.81	1.59±0.84**	31.44	
川陈皮素+ADR	4+1.5	21.03±2.03	21.49±3.36	0.85±0.45**	63.40	49.75
MMC	1	21.82±2.43	24.13±3.23	1.67±0.58**	28.34	
川陈皮素+MMC	4+1	20.67±1.02	22.15±2.57	1.19±0.57**	48.69	47.48
模型	—	21.01±1.81	26.17±4.85	3.61±0.51	—	
川陈皮素	4	20.98±0.75	28.58±3.62	2.67±0.45**	25.98	
DDP	1	20.68±1.57	27.39±2.85	1.23±0.57**	65.85	
川陈皮素+DDP	4+1	21.04±1.21	27.45±4.17	0.80±0.62**	77.96	74.72

与模型组比较: ** $P<0.01$

** $P<0.01$ vs model group

表 5 川陈皮素对小鼠 Lewis 肺癌皮下接种肺转移的抑制作用 ($n=10$)Table 5 Inhibition of nobiletin on lung metastasis after sc Lewis lung cancer to mice ($n=10$)

组别	剂量/ (mg · kg ⁻¹)	体重/g		肺质量/ g	转移灶/ 个	转移抑制率/ %
		开始	结束(不含瘤)			
正常	—	19.44±0.96	21.52±2.13	0.147±0.011	—	
模型	—	19.82±0.80	19.57±2.21	0.163±0.016 [△]	11.30±8.76	—
川陈皮素	32	20.54±1.10	19.99±2.04	0.154±0.015	6.90±9.47	38.94
	16	20.16±0.84	19.90±1.96	0.150±0.014	7.40±7.65	34.51
	8	19.91±0.77	19.96±2.01	0.156±0.008	7.50±6.33	33.63
CTX	30	19.92±1.04	21.00±1.61	0.149±0.012*	0**	100.00

与模型组比较: ** $P<0.01$ 与正常组比较: $\Delta P<0.05$

** $P<0.01$ vs model group; $\Delta P<0.05$ vs normal group

表 6 川陈皮素对小鼠 Colon 26 结肠癌腹腔接种腹膜转移的抑制作用 ($n=10$)Table 6 Inhibition of nobiletin on peritoneal metastasis after ip Colon 26 ($n=10$)

组别	剂量/ (mg · kg ⁻¹)	体重/g		瘤质量/ g	转移灶/ 个	转移抑制率/ %
		开始	结束			
模型	—	19.33±1.34	19.93±2.37	0.16±0.11	5.30±4.60	—
川陈皮素	32	19.03±1.37	19.61±1.71	0.09±0.10	3.00±3.56	43.40
	16	19.43±0.94	19.96±2.63	0.12±0.13	3.30±2.71	37.74
	8	18.85±0.96	19.82±2.11	0.11±0.12	3.20±2.57	39.62
CTX	30	19.00±1.20	21.53±1.36	0**	0**	100.00

与模型组比较: ** $P<0.01$

** $P<0.01$ vs model group

川陈皮素是从橘皮中提取的一种黄酮化合物, 有研究报道川陈皮素通过诱导细胞分化^[12]、抗细胞增殖^[4,5]、影响细胞周期及诱导凋亡^[10,11]等作用抑制肿瘤生成, 但其体内抗肿瘤的确切效果和系统的研

究报道不多。因此本实验首先观察川陈皮素的体内抗肿瘤作用, 结果表明川陈皮素口服给药对黑色素瘤 B16、Lewis 肺癌、S₁₈₀肉瘤的生长均有抑制作用。

本实验中川陈皮素在 4 mg/kg 剂量时没有明

显的抑制肿瘤作用,但与低剂量的化疗药物联合用药时,具有明显的协同效应。文献报道川陈皮素体外试验中与顺铂(DDP)有协同效应^[11],本实验结果与之相符,而川陈皮素与化疗药物的协同作用是否具有选择性以及相关的机制还有待进一步研究。

Takashi 等^[8]报道,体外试验中川陈皮素具有抗转移作用,并且可以抑制基质金属蛋白酶的表达,本实验也表明川陈皮素对小鼠 Lewis 肺癌皮下接种肺转移和小鼠结肠癌 Colon 26 腹腔接种腹膜转移具有一定的抑制作用。虽然实验显示转移灶数与模型组比较没有显著差异($P>0.05$),但是实际上,给药组与模型组比较转移灶数绝对数还是明显减少的。而且本品毒性较小,如将其应用于预防肿瘤转移将是很好的选择。

References

- [1] Lin N, Sato T, Takayama Y, et al. Novel anti-inflammatory actions of nobiletin, a citrus polymethoxy flavonoid, on human synovial fibroblasts and mouse macrophages [J]. *Biochem Pharmacol*, 2003, 65: 2065-2071.
- [2] Murakami A, Nakamura Y, Torikai K, et al. Inhibitory effect of citrus nobiletin on phorbol ester-induced skin inflammation, oxidative stress, and tumor promotion in mice [J]. *Cancer Res*, 2000, 60: 5059-5066.
- [3] Iwase Y, Takemura Y, Ju-ichi M, et al. Inhibitory effect of flavonoids from citrus plants on Epstein-Barr virus activation and two-stage carcinogenesis of skin tumors [J]. *Cancer Lett*, 2000, 154: 101-105.
- [4] Ohnishi H, Asamoto M, Tujimura K, et al. Inhibition of cell proliferation by Nobiletin, a dietary phytochemical, associated with apoptosis and characteristic gene expression, but lack of effect on early rat hepatocarcinogenesis *in vivo* [J]. *Cancer Sci*, 2004, 95: 936-942.
- [5] Manthey J A, Guthrie N. Antiproliferative activities of citrus flavonoids against six human cancer cell lines [J]. *J Agric Food Chem*, 2002, 50: 5837-5843.
- [6] Rooprai H K, Kandaneartch A, Maidment S L. Evaluation of the effects of swainsonine, captopril tangeretin and nobiletin on the biological behaviour of brain tumour cells *in vitro* [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2001, 27: 29-39.
- [7] Mingagawa A, Otani Y, Kubota T, et al. The citrus flavonoid, nobiletin, inhibits peritoneal dissemination of human gastric carcinoma in SCID mice [J]. *Jpn J Cancer Res*, 2001, 92: 1322-1328.
- [8] Sato T, Koike L, Miyata Y, et al. Inhibition of activator protein-1 binding activity and phosphatidylinositol 3-kinase pathway by nobiletin, a polymethoxy flavonoid and suppression of production of matrix metalloproteinases-1 and -9 in human fibrosarcoma HT-1080 cells [J]. *Cancer Res*, 2002, 62: 1025-1029.
- [9] Iwase Y, Takemura Y, Ju-ichi M, et al. Cancer chemopreventive activity of 3, 5, 6, 7, 8, 3', 4'-heptamethoxyflavone from the peel of citrus plants [J]. *Cancer Lett*, 2001, 163: 7-9.
- [10] Yoshimizu N, Otani Y, Saikawa Y, et al. Anti-tumour effects of nobiletin, a citrus flavonoid, on gastric cancer include: antiproliferative effects, induction of apoptosis and cell cycle deregulation [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 20(Suppl 1): 95-101.
- [11] Zheng Q, Hirose Y, Yoshimi N, et al. Further investigation of the modifying effect of various chemopreventive agents on apoptosis and cell proliferation in human colon cancer cells [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2002, 128: 539-546.
- [12] Kawaii S, Tomono Y, Katase E, et al. Effect of citrus flavonoids on HL-60 cell differentiation [J]. *Anticancer Res*, 1999, 19(2A): 1261-1269.

祖师麻提取物的镇痛与抗炎作用研究

王宇华¹, 许惠琴¹, 狄留庆², 单进军², 高 钦¹

(1. 南京中医药大学 药理学教研室, 江苏 南京 210046; 2. 南京中医药大学中医药研究院, 江苏 南京 210046)

摘要:目的 观察祖师麻提取物的抗炎、镇痛和抗佐剂性关节炎的作用。方法 采用醋酸扭体法、小鼠腹腔毛细血管通透性试验、二甲苯致小鼠耳肿胀试验和弗氏完全佐剂致大鼠佐剂性关节炎试验。结果 祖师麻提取物 0.04、0.08 g/kg 可明显减少冰醋酸所致小鼠的扭体反应次数和减轻佐剂致原发性大鼠右后足跖肿胀($P<0.05$ 、 0.01); 祖师麻提取物 0.08 g/kg 能显著抑制冰醋酸致小鼠毛细血管通透性增加($P<0.05$)和明显减轻小鼠耳廓肿胀度($P<0.01$)。结论 祖师麻提取物具有较好的镇痛、抗急性炎症和抗佐剂性关节炎的作用。

关键词:祖师麻; 镇痛; 抗炎; 佐剂性关节炎

中图分类号:R285.5

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2007)11-1697-04

收稿日期:2007-02-23

作者简介:王宇华(1979—),女,吉林省通化市人,讲师,研究方向为中药药理学。

Tel: (025) 85814044 E-mail: yhwang@njutcm.edu.cn

柑橘黄酮川陈皮素的抗肿瘤作用研究

作者：[王光凤](#)，[王小晨](#)，[肖磷](#)，[周自桂](#)，[郭彦飞](#)，[刘珉宇](#)，[刘英](#)，[刘全海](#)，[WANG Guang-feng](#)，[WANG Xiao-chen](#)，[XIAO Lin](#)，[ZHOU Zi-gui](#)，[GUO Yan-fei](#)，[LIU Min-yu](#)，[LIU Ying](#)，[LIU Quan-hai](#)

作者单位：[王光凤](#)，[王小晨](#)，[肖磷](#)，[刘珉宇](#)，[刘英](#)，[刘全海](#)，[WANG Guang-feng](#)，[WANG Xiao-chen](#)，[XIAO Lin](#)，[LIU Min-yu](#)，[LIU Ying](#)，[LIU Quan-hai](#) (上海医药工业研究院, 上海, 200437)，[周自桂](#)，[郭彦飞](#)，[ZHOU Zi-gui](#)，[GUO Yan-fei](#) (南京神州佳美药物研究有限公司, 江苏, 南京, 210016)

刊名：[中草药](#) **ISTIC** **PKU**

英文刊名：[CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS](#)

年，卷(期)：2007, 38(11)

被引用次数：8次

参考文献(12条)

1. [Lin N;Sato T;Takayama Y](#) [Novel anti-inflammatory actions of nobiletin,a citrus polymethoxy flavonoid,on human synovial fibroblasts and mouse macrophages](#)[外文期刊] 2003(12)
2. [Murakami A;Nakamura Y;Torikai K](#) [Inibitory effect of citrus nobiletin on phorbol ester-induced skin inflammation,oxidative stress,and tumor promotion in mice](#) 2000
3. [Iwase Y;Takemura Y;Ju-ichi M](#) [Inibitory effect of flavonoids from citrus plants on Epstein-Barr virus activation and two-stage carcinogenesis of skin tumors](#)[外文期刊] 2000(1)
4. [Ohnishi H;Asamoto M;Tujimura K](#) [Inhibition of cell proliferation by Nobiletin,a dietary phytochemical,associated with apoptosis and characteristic gene expression,but lack of effect on early rat hepatocarcinogenesis in vivo](#)[外文期刊] 2004(12)
5. [Manthey J A;Guthrie N](#) [Antiproliferative activities of citrus flavonoids against six human cancer cell lines](#)[外文期刊] 2002
6. [Rooprai H K;Kandaneeratchi A;Maidment S L](#) [Evaluation of the effects of swainsonine,captopril tangeretin and nobiletin on the biological behaviour of brain tumour cells in vitro](#)[外文期刊] 2001(1)
7. [Mingagawa A;Otani Y;Kubota T](#) [The citrus flavonoid,nobiletin,inhibits peritoneal dissemination of human gastric carcinoma in SCID mice](#)[外文期刊] 2001(12)
8. [Sato T;Koike L;Miyata Y](#) [Inhibition of activator protein-1 binding activity and phosphatidylinositol 3-kinase pathway by nobiletin,a polymethoxy flavonoid and suppression of production of matrix metalloproteinases-land-9 in human fibrosarcoma HT-1080 cells](#) 2002
9. [Iwase Y;Takemura Y;Ju-ichi M](#) [Cancer chemopreventive activity of 3,5,6,7,8,3',4'-heptamethoxyflavone from the peel of citrus plants](#)[外文期刊] 2001
10. [Yoshimizu N;Otani Y;Saikawa Y](#) [Anti-tumour effects of nobiletin,a citrus flavonoid,on gastric cancer include:antiproliferative effects,induction of apoptosis and cell cycle deregulation](#) 2004(z1)
11. [Zheng Q;Hirose Y;Yoshimi N](#) [Further investigation of the modifying effect of various chemopreventive agents on apoptosis and cell proliferation in human colon cancer cells](#)[外文期刊] 2002(10)
12. [Kawaii S;Tomono Y;Katase E](#) [Effect of citrus flavonoids on HL-60 cell differentiation](#)[外文期刊] 1999(2A)

本文读者也读过(6条)

1. [赵妍妍](#), [马秀英](#), [周黎明](#), [ZHAO Yan-yan](#), [MA Xiu-ying](#), [ZHOU Li-ming](#) [川陈皮素对肝癌细胞的抑制作用](#) [期刊论文] - [华西药学期刊](#) 2007, 22 (2)
2. [李兰英](#), [彭蕴茹](#), [姚楠](#), [张利](#), [吴娟](#) [陈皮多甲氧基黄酮类成分对荷瘤小鼠免疫功能的影响](#) [期刊论文] - [江苏中医药](#) 2009, 41 (5)
3. [赵妍妍](#) [川陈皮素对肝癌细胞的抑制作用及其机理研究](#) [学位论文] 2007
4. [钱士辉](#), [王伯先](#), [亢寿海](#), [杨念云](#), [袁丽红](#) [陈皮提取物体内抗肿瘤作用及其对癌细胞增殖周期的影响](#) [期刊论文] - [中国中药杂志](#) 2003, 28 (12)
5. [钱士辉](#), [王伯先](#), [亢寿海](#), [杨念云](#), [袁丽红](#) [陈皮提取物体外抗肿瘤作用的研究](#) [期刊论文] - [中药材](#) 2003, 26 (10)
6. [罗刚](#), [曾云](#), [朱玲](#), [张怡先](#), [周黎明](#), [LUO Gang](#), [ZENG Yun](#), [ZHU Ling](#), [ZHANG Yi-xian](#), [ZHOU Li-ming](#) [川陈皮素对肺癌的增殖抑制作用及其机制](#) [期刊论文] - [四川大学学报 \(医学版\)](#) 2009, 40 (3)

引证文献(8条)

1. [谢悦良](#), [范景辉](#), [丁劲松](#), [裴齐](#), [张毕奎](#) [川陈皮素温敏型鼻用原位凝胶体外释药行为研究](#) [期刊论文] - [中国医药工业杂志](#) 2011 (3)
2. [吴洪](#), [陈雅婷](#), [郑建福](#), [马鹏](#) [柑橘不同部位黄酮含量对亚硝酸盐的清除作用](#) [期刊论文] - [泉州师范学院学报](#) 2009 (4)
3. [谢悦良](#), [范景辉](#), [裴奇](#), [张毕奎](#) [高效液相色谱法测定大鼠脑组织中川陈皮素含量](#) [期刊论文] - [中南药学](#) 2010 (3)
4. [曹鹏](#), [王东明](#), [顾振华](#) [川陈皮素对乳腺癌细胞的化疗增敏作用](#) [期刊论文] - [中草药](#) 2009 (9)
5. [徐旭耀](#), [王汝娟](#), [谢伟飞](#) [柑橘皮中川陈皮素超声提取工艺及含量分析](#) [期刊论文] - [食品工业科技](#) 2012 (9)
6. [王景翔](#), [于宏伟](#), [胡瑞省](#) [川陈皮素研究进展](#) [期刊论文] - [安徽农业科学](#) 2011 (13)
7. [邵俭](#), [毕彦忠](#), [徐兆森](#) [中药化学成分及提取物在抗肿瘤中的作用](#) [期刊论文] - [实用药物与临床](#) 2009 (4)
8. [田旭](#), [王鹏](#), [詹妮](#), [任媛媛](#), [明磊](#), [李平亚](#) [抗癌中草药有效成分的研究进展](#) [期刊论文] - [特产研究](#) 2010 (3)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200711035.aspx