

榄香烯注射液抗肿瘤临床应用中国专家共识

《榄香烯注射液抗肿瘤临床应用中国专家共识》编写组

通信作者: 臧远胜, 海军军医大学第二附属医院肿瘤科, 上海 200070; Email: doctorzangys@163.com

【摘要】 榄香烯注射液在多种恶性肿瘤的治疗中使用广泛, 但当前药品说明书对于其用于不同恶性肿瘤的临床应用缺乏详细指导, 临床医生对于其临床具体应用方法的把握不够。为了充分挖掘榄香烯注射液的临床优势, 来自肿瘤内科、外科和放疗领域的中西医临床专家和循证医学方法学专家共同制订了本共识。本共识梳理了榄香烯注射液用于多个恶性肿瘤的临床证据, 根据证据级别和临床用药经验推荐榄香烯注射液治疗多个恶性肿瘤的时机、用法、用量、疗程、合并用药等, 并介绍了其临床应用的安全性和注意事项, 适用于指导临床医护人员合理使用榄香烯注射液治疗多种恶性肿瘤。

【关键词】 榄香烯注射液; 非小细胞肺癌; 神经胶质瘤; 胃癌; 食管癌

Chinese expert consensus on anti-tumor clinical application of elemene injection

The drafting group of Chinese Expert Consensus on Anti-tumor Clinical Application of Elemene Injection
Corresponding author: Zang Yuansheng, Department of Oncology, Second Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200070, China; Email: doctorzangys@163.com

【 Abstract 】 Elemene injection is widely used in the treatment of various malignant tumors, but the current drug instruction lacks detailed guidance for its clinical application in different malignant tumors, and clinicians are not enough to grasp the specific clinical practice. In order to fully explore the clinical advantages of elemene injection, Chinese and Western medicine clinical experts from the fields of medical oncology, surgery and radiotherapy, as well as experts in evidence-based medical methodology, jointly developed this consensus. This consensus compiles the clinical evidence for the use of elemene injection in multiple malignancies, recommends the timing, usage, dosage, duration of treatment, and combinations of drugs for the treatment of multiple malignancies based on the level of evidence and clinical experience, and introduces the safety and precautions for its clinical application, which is suitable for guiding the clinical healthcare professionals to reasonably use elemene injection in the treatment of multiple malignancies.

【 Key words 】 Elemene injection; Non-small cell lung cancer; Glioma; Gastric cancer; Oesophageal cancer

榄香烯注射液是完全拥有我国自主知识产权的国家二类广谱抗肿瘤药物, 自上市以来, 基于指南、共识和专著推荐, 榄香烯注射液已广泛用于肺癌、肝癌、骨转移瘤等多种恶性肿瘤和恶性胸腹水的治疗^[1-4], 并已被纳入《中华人民共和国药典》^[5]。

然而, 当前榄香烯注射液说明书对不同恶性肿瘤的临床应用缺乏详细指导, 且已发布的指南、共识和专著对榄香烯注射液临床应用的用法用量、安全性等介绍不详尽, 临床应用无统一标准可依。为规范榄香烯注射液临床应用范围、用法用量和安全性,

DOI: 10.3760/cma.j.cn101548-20230927-00067

收稿日期 2023-09-27 本文编辑 江深清

引用本文:《榄香烯注射液抗肿瘤临床应用中国专家共识》编写组. 榄香烯注射液抗肿瘤临床应用中国专家共识[J]. 中华转移性肿瘤杂志, 2024, 7(1): 1-9. DOI: 10.3760/cma.j.cn101548-20230927-00067.



中国医药教育协会疑难肿瘤专业委员会相关专家基于循证医学研究和临床用药经验,并结合植物提取药物自身特点以及临床实际制定《榄香烯注射液抗肿瘤临床应用中国专家共识》(简称共识)。

本共识参考中国临床肿瘤学会制定的推荐等级和证据类别原则如下:推荐等级:I=强:专家共识度 $\geq 80\%$;II=中等:专家共识度 $60\% \sim 80\%$;III=低:专家共识度 $< 60\%$ 。证据类别:1A=严谨的Meta分析、大型随机对照研究;1B=一般质量的Meta分析、小型随机对照研究;2A=设计良好的大型回顾性研究、病例-对照研究;2B=非对照的单臂临床研究;3=病例报告或专家观点。

一、榄香烯注射液基本信息

(一)榄香烯注射液的成分

榄香烯是从温莪术中提取出来的萜烯类化合物,主要成分为 β -榄香烯、 γ -榄香烯和 δ -榄香烯3种同分异构体,其中 β -榄香烯是主要抗癌活性成分。

(二)榄香烯的药物代谢动力学

榄香烯在血浆中的动态变化属二室模型。药物在血浆消除较快,且呈线性动力学。榄香烯分布相半衰期($t_{1/2\alpha}$)为11.2 h,消除相半衰期($t_{1/2\beta}$)为10.5 h,在各组织中药物浓度降低速度较慢^[5]。静脉注射榄香烯15 min后在脑、心、肺、肾、脾、肝和脂肪中含量较多,腹腔注射后在脂肪组织含量最高。该药自尿、粪、胆汁中的排出量很小,从呼吸道排出及体内生物转化是其重要消除途径。榄香烯平均血浆蛋白结合率为 97.7% ^[5]。

二、榄香烯注射液的抗肿瘤作用机制

目前,已证实 β -榄香烯抗肿瘤作用涉及多种信号通路和酶或蛋白的调节,包括P38 MAPK、Wnt/ β -连环蛋白、PI3K-AKT-雷帕霉素靶蛋白、Bcl-2家族蛋白和半胱氨酸蛋白酶等^[6]。

(一)直接抗肿瘤作用

榄香烯的主要生物学活性包括抑制细胞生长和增殖、诱导细胞凋亡、激活保护性自噬、抑制侵袭和转移^[7-10]等。Yao等^[7]报道 β -榄香烯处理后的人胶质母细胞瘤细胞系P38 MAPK磷酸化激活,细胞周期阻滞在G0/G1期,并抑制其增殖。Wang等^[8]报道 β -榄香烯诱导非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)细胞caspase-3、caspase-7和caspase-9活性,降低Bcl-2表达,引起细胞色素C的释放,介导肿瘤细胞凋亡。

(二)增强放化疗敏感性,逆转多药耐药

榄香烯可增强放化疗敏感性,逆转多药耐药,其主要机制如下:(1)阻断P-糖蛋白的外排功能;(2)降低P-糖蛋白水平;(3)诱导细胞凋亡或细胞周期阻滞;(4)降低NF- κ B信号活性^[11]。有研究证实 β -榄香烯通过线粒体介导的凋亡途径(涉及Bcl-2家族蛋白和凋亡抑制蛋白)增加人NSCLC细胞系H460和A549对顺铂治疗的敏感性^[12]。在顺铂耐药的人肺腺癌A549细胞系中, β -榄香烯可通过降低线粒体膜电位和P-糖蛋白的表达来有效逆转耐药^[13]。上述研究均证实,榄香烯可作为增强放化疗疗效的潜在佐剂。

三、榄香烯注射液的临床研究

(一)肺癌

共识 1:不可手术的III期和IV期NSCLC,在常规化疗的同时,推荐联合榄香烯注射液提高临床疗效和生存质量,降低不良反应发生率。(推荐等级:I,证据类别:1B)

推荐用法:400~600 mg/d,连续静脉滴注7~14 d,21 d为1个疗程,共2~4个疗程。

榄香烯具有多途径、多靶点抗NSCLC的作用。Cai等^[10]发现榄香烯通过上调3号染色体开放阅读框21(C3orf21)的表达,从而降低NSCLC细胞的增殖和侵袭能力。另外,化疗药物如紫杉醇或铂类耐药,限制了晚期NSCLC患者化疗药物的疗效和临床应用^[14]。 β -榄香烯可通过介导凋亡增强人NSCLC细胞系顺铂化疗敏感性^[12],通过降低线粒体膜电位和P-糖蛋白表达逆转顺铂耐药^[13]。

常规含铂类化疗联合榄香烯注射液可提升抗肿瘤疗效并改善生存质量。一项纳入15项随机对照研究共1410例III、IV期NSCLC患者的Meta分析显示,与铂类化疗相比,榄香烯注射液联合铂类化疗可显著提高客观缓解率(objective response rate, ORR)($RR=1.62$, 95%CI为 $1.44 \sim 1.82$, $P < 0.000\ 01$)以及1、2年生存率(1年生存率: $RR=1.33$, 95%CI为 $1.11 \sim 1.59$, $P=0.002$; 2年生存率: $RR=1.73$, 95%CI为 $1.21 \sim 2.46$, $P=0.002$);同时显著改善生存质量,减轻化疗严重毒性^[15]。另一项纳入11项随机对照研究的Meta分析也证实,榄香烯注射液联合铂类化疗较单纯铂类化疗可显著提高ORR($OR=2.03$, 95%CI为 $1.43 \sim 2.88$, $P < 0.000\ 1$),并显著减少白细胞下降、血小板下降、恶心呕吐等化疗不良反应的发生风险(均 $P < 0.05$)^[16]。

另外,不含铂类化疗方案联合榄香烯注射液也

可进一步提高治疗疗效。周蕾等^[17]发现对于已失去手术机会的ⅢB、Ⅳ期的 NSCLC 患者,榄香烯注射液联合紫杉醇联合治疗能够显著提高 ORR (29.54%:17.50%, $P<0.05$),且联合治疗组骨髓抑制及肝功能损害发生比例显著低于单用紫杉醇组(均 $P<0.01$)。陈南江等^[18]也证实,对于ⅢB、Ⅳ期 NSCLC 患者,多西他赛联合榄香烯乳治疗较单用多西他赛可提高 ORR (42.4%:36.7%)和中位总生存时间(10.2 个月:7.2 个月),且联合治疗组骨髓抑制、胃肠不良反应改善比例更高。

共识 2: Ⅳ期表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 突变阳性的 NSCLC,在 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI) 治疗基础上,可联合榄香烯注射液提高临床疗效,降低不良反应发生率。(推荐等级:Ⅱ,证据类别:2A)

推荐用法:400~600 mg/d,连续静脉滴注 7~14 d, 21 d 为 1 个疗程,共 2~4 个疗程。

对于 EGFR 突变阳性的 NSCLC 患者,目前 EGFR-TKI (厄洛替尼、吉非替尼和阿法替尼) 获得性耐药性的患者比例已高达 60%^[19]。有研究指出, NSCLC 细胞对吉非替尼的反应依赖 p21, β -榄香烯可提高吉非替尼耐药细胞中 p21 水平,恢复细胞对吉非替尼的敏感性^[20]。一项随机对照研究证实,在培美曲塞+顺铂联合吉非替尼基础上,增加榄香烯注射液可进一步显著提高 ORR (77.8%:52.8%, $P<0.05$),改善免疫功能和肺癌症状量表各项评分(均 $P<0.05$),并显著降低骨髓抑制 (30.6%:58.3%) 与恶心呕吐 (30.6%:41.7%) 发生风险(均 $P<0.05$)^[21]。另一项随机对照研究表明,与吉非替尼单药治疗相比,吉非替尼联合榄香烯注射液可显著提高Ⅳ期 EGFR 突变阳性 NSCLC 患者 ORR ($P<0.05$),且两组白细胞计数下降 (13.3%:20.3%)、血小板计数下降 (20.0%:33.3%) 和恶心呕吐 (60.0%:53.3%) 发生率相当(均 $P>0.05$)^[22]。目前,中国正在进行一项前瞻性临床研究 (NCT04401059),比较榄香烯注射液联合一代、三代 EGFR-TKI 和单独使用一代、三代 EGFR-TKI 治疗ⅢB、Ⅳ期 EGFR 突变阳性 NSCLC 的疗效和安全性,未来将提供更多的临床医学证据。

(二) 胃癌

共识 3: 进展期胃癌,在常规化疗、靶向治疗基础上,推荐联合榄香烯注射液提高临床疗效,降低不良反应发生率。(推荐等级:Ⅱ,证据类别:1B)

推荐用法:400~600 mg/d,连续静脉滴注 7~14 d,

14~21 d 为 1 个疗程,共 2~4 个疗程。

榄香烯具有多重抗胃癌作用,包括激活细胞自噬、调节免疫系统、逆转耐药^[9, 23-24]等。Liu 等^[9]在用 β -榄香烯处理的胃癌细胞中观察到强烈的自噬现象,且呈剂量依赖性地抑制人胃癌 MGC803、SGC7901 细胞系的活力。活化 T 细胞表达的肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) 是肿瘤坏死因子超家族的一员,多种受体可通过 TRAIL 选择性诱导细胞凋亡。在人胃癌 BGC823、SGC7901 细胞系中, β -榄香烯通过促进脂筏中死亡诱导信号复合物的形成,增加人胃癌细胞系对 TRAIL 的敏感性^[23]。在耐药胃腺癌 SGC7901、ADR 细胞系中, β -榄香烯通过上调 E3 泛素连接酶,并抑制 PI3K/AKT 信号通路,以及下调 P-糖蛋白的表达,显著提高多柔比星的抗肿瘤疗效^[24]。

常规化疗、靶向治疗联合榄香烯注射液可提高 ORR 和生存质量,并降低不良反应。一项纳入 16 项随机对照研究共 969 例晚期胃癌患者的 Meta 分析显示,与单纯化疗相比,榄香烯注射液联合化疗可提高胃癌患者 ORR ($RR=1.41$, 95%CI 为 1.23~1.60, $P<0.0001$),降低白细胞减少、中性粒细胞减少、贫血和血小板减少等不良反应发生率(均 $P<0.05$)^[25]。另一项纳入 7 项随机对照研究的 Meta 分析也证实,与单纯化疗相比,榄香烯注射液联合化疗可显著提高 ORR 和生存质量,且能显著骨髓抑制发生率和 1~4 级神经毒性反应发生率(均 $P<0.05$)^[26]。钟敏等^[27]观察榄香烯注射液联合曲妥珠单抗及卡培他滨 (XELOX 方案) 治疗 HER2 阳性进展期胃癌患者的疗效,结果显示,与曲妥珠单抗+XELOX 组相比,榄香烯注射液联合曲妥珠单抗+XELOX 可显著提高 ORR (70%:40%, $P<0.05$) 及疾病控制率 (disease control rate, DCR) (86.67%:60.00%, $P<0.05$)。

(三) 肝癌

共识 4: 中、晚期原发性肝癌,常规经导管动脉化疗栓塞 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 治疗基础上,推荐联合榄香烯注射液提高临床疗效和生存率,降低不良反应发生率。(推荐等级:Ⅱ,证据类别:1B)

推荐用法:静脉滴注:400~600 mg/d,连续静脉滴注 14~21 d, 21 d 为 1 个疗程,共 2 个疗程;肝动脉灌注:400~600 mg/m²,共 2~3 次。

榄香烯可下调肝癌 HepG-2 细胞系 DNA 拓扑

异构酶 I 和 II 表达,进而抑制肝癌细胞增殖,诱导其凋亡^[28]。另外,榄香烯还能够影响肝癌细胞凋亡相关基因、热休克蛋白及其相关调控因子基因的表达,抑制肝癌细胞迁移、侵袭等^[29]。

TACE 是无法手术切除的中晚期肝癌的常用治疗方法,TACE 联合榄香烯注射液在提升肝癌治疗疗效的同时可降低不良反应发生率。欧志涛等^[30]进行的一项 Meta 分析评估了榄香烯注射液联合 TACE 与单纯 TACE 的有效性和安全性,结果显示:在 9 项临床试验共 487 例无法手术的中晚期原发性肝癌患者中,与常规单纯 TACE 比较,榄香烯注射液(包括静脉注射和肝动脉灌注)联合常规 TACE 可提高患者的近期疗效(ORR: $RR=1.43$, 95%CI 为 1.23~1.67, $P<0.001$; DCR: $RR=1.22$, 95%CI 为 1.11~1.32, $P<0.001$)和远期生存率(1 年生存率: $RR=1.68$, 95%CI 为 1.22~2.31, $P=0.001$; 2 年生存率: $RR=2.91$, 95%CI 为 1.44~5.87, $P=0.003$),并降低腹痛发生率($P<0.05$)。周珏伊等^[31]研究表明,与单纯使用 TACE 组相比,榄香烯注射液静脉滴注联合 TACE 可显著提高中晚期肝癌患者临床总有效率(85.72%: 53.06%, $P<0.05$)和 2 年生存率(81.63%: 53.06%, $P<0.05$),改善肝功能、降低不良反应发生率。2022 版《中国原发性肝癌诊疗指南》^[2]和《中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肝癌诊疗指南》^[32]均推荐榄香烯(I 类,2A 级)用于晚期肝癌治疗,可以改善生存质量、减轻癌痛和可能延长生存时间,同时患者的依从性、安全性和耐受性比较好。

共识 5: 晚期原发性肝癌,靶向治疗药物可联合榄香烯注射液提高临床疗效,延长生存时间,改善患者肝功能。(推荐等级: I,证据类别: 2A)

推荐用法: 600 mg/d, 连续静脉滴注 21 d, 21 d 为 1 个疗程,共 2~4 个疗程。

榄香烯逆转肝癌细胞对索拉非尼的获得性耐药,协同索拉非尼能发挥联合抗肿瘤作用,其作用机制考虑与榄香烯能够引起 Raf 激酶、p21 蛋白水平变化相关^[33]。周广磊等^[34]在一项临床研究中纳入 78 例晚期原发性肝癌患者(III 期 49 例,IV 期 29 例),与索拉非尼组相比,榄香烯注射液联合索拉非尼可显著提高 DCR(82.1%: 61.5%, $P<0.05$)、延长生存时间(中位总生存时间: 16.04 个月: 11.25 个月, $P<0.05$; 2 年生存率: 43.6%: 25.6%, $P<0.05$),改善肝功能、降低胃肠道不良反应发生率。另一项纳入 80 例肝癌患者的研究探讨榄香烯注射

液联合索拉非尼治疗肝癌的临床疗效,结果显示,与单独使用索拉非尼组相比,榄香烯注射液联合索拉非尼可显著改善 DCR(84.0%: 56.0%, $P<0.05$)^[35]。

专家认为,索拉非尼与榄香烯联合使用治疗原发性肝癌的作用机制对于其他抗血管生成靶向药物(如仑伐替尼、贝伐珠单抗)联合榄香烯具有较强参考意义,尽管目前缺乏高级别的循证医学证据,肝癌治疗的其他靶向药物(如仑伐替尼、贝伐珠单抗)仍可借鉴索拉非尼与榄香烯注射液联合使用的方法。

(四)食管癌

共识 6: 食管癌患者,在放化疗基础上,推荐联合榄香烯注射液提高临床疗效,延长生存时间,降低不良反应。(推荐等级: II,证据类别: 1B)

推荐用法: 400~600 mg/d, 静脉滴注,应用于整个放疗或放化疗期间。

榄香烯一方面可抑制食管成纤维细胞的增殖和纤维化,另一方面可抑制食管癌细胞增殖,并诱导凋亡。 β -榄香烯可降低缺氧诱导因子 1 α 表达,并削弱己糖激酶 2 介导的 p38MAPK 磷酸化,导致成纤维细胞增殖受限和凋亡增加,从而抑制食管纤维化^[36]。 β -榄香烯通过调节长链非编码 RNA 抑制人端粒酶逆转录酶表达,从而抑制食管癌 ECA-109 细胞增殖^[37]。另外, β -榄香烯可通过调节蛋白激酶 B 的磷酸化来抑制食管癌细胞的增殖和转移,并诱导其凋亡^[38]。

榄香烯注射联合放化疗治疗食管癌可显著提高治疗疗效和生存率,并降低不良反应。一项纳入 1 034 例食管癌患者的 Meta 分析显示,与放化疗相比,榄香烯注射液联合放化疗可显著提高 ORR($OR=2.54$, 95%CI 为 1.78~3.63, $P<0.000 01$)和 2 年生存率($OR=1.78$, 95%CI 为 1.18~2.66, $P=0.006$),并显著降低骨髓抑制发生率、改善生存质量^[39]。另一项纳入 102 例食管癌患者的随机对照研究也证实,与单纯放化疗相比,榄香烯注射液联合放化疗可显著延长总生存时间(39 个月: 33 个月)、无进展生存时间(45 个月: 36 个月)和提高 3 年总生存率(61%: 52%),并可减少放化疗相关不量反应(均 $P<0.01$)^[40]。

(五)脑胶质瘤

共识 7: 脑胶质瘤患者,在放化疗的基础上,推荐联合榄香烯注射液提高临床疗效和延长生存时间,降低放化疗血液毒性。(推荐等级: I,证据类别: 1B)

推荐用法: 400~600 mg/d, 静脉滴注, 放疗第 1 天开始至放疗疗程结束。

榄香烯可抑制胶质母细胞瘤细胞生长和增殖, 并诱导凋亡。Yao 等^[41]报道 β -榄香烯激活 p38 MAPK, 细胞周期阻滞在 G0/G1 期, 抑制胶质母细胞瘤细胞增殖。Li 等^[42]也发现 β -榄香烯通过上调 Fas/FasL 和 Bax 以及下调 Bcl-2 抑制人脑胶质瘤 U87 细胞生长并诱导其凋亡。此外, β -榄香烯通过 ATM、AKT 和 ERK 信号通路抑制 DNA 损伤修复, 可提高多种胶质母细胞瘤细胞系 (U87MG、T98、U251、LN229 细胞) 的放疗和化疗敏感性^[43]。

脑胶质瘤目前主要治疗手段为手术切除、放疗以及替莫唑胺化疗的综合治疗方案。榄香烯联合放疗可提高脑胶质瘤治疗疗效和生存时间。一项 Meta 分析纳入 351 例脑胶质瘤患者, 结果显示榄香烯单药或联合放疗在近期疗效 ($OR=0.37$, $95\%CI$ 为 $0.23\sim0.61$, $P<0.001$) 和 1 年生存率 ($OR=0.44$, $95\%CI$ 为 $0.25\sim0.79$, $P=0.006$) 方面较单纯放化疗具有显著优势^[44]。另外, 放疗联合替莫唑胺的基础上增加榄香烯注射液可进一步延长患者的生存时间^[45]。当榄香烯与替莫唑胺联合使用时, 榄香烯不仅可以协助替莫唑胺转运至大脑, 还可以延长替莫唑胺在大脑中的平均停留时间, 并可诱导细胞 G2/M 期阻滞从而逆转胶质瘤耐药细胞系对替莫唑胺的耐药性^[46]。一项回顾性分析显示, 与放疗联合替莫唑胺相比, 联合榄香烯注射液治疗患者的中位无进展生存时间 (8 个月: 11 个月, $P<0.001$) 和总生存时间 (18 个月: 21 个月, $P<0.001$) 得到明显延长, 且可显著降低放化疗引起的血液毒性^[45]。另一项随机对照研究显示, 与放化疗组相比, 榄香烯注射液联合放化疗组可显著提高 1 年生存率 ($62.5\%: 42.8\%$, $P<0.05$) 和 2 年生存率 ($40.6\%: 18.8\%$, $P<0.05$)^[47]。

(六) 脑转移瘤

共识 8: 脑转移瘤患者, 在放疗的基础上, 推荐联合榄香烯注射液提高临床疗效, 延长生存时间, 降低不良反应发生率。(推荐等级: I, 证据类别: 1B)

推荐用法: 400~600 mg/d, 静脉滴注, 连续注射 2~3 周或直至放疗结束。

脑转移瘤是多种恶性肿瘤 (如肺癌、乳腺癌、胃癌等) 最为常见的并发症。放疗是脑转移瘤的有效局部治疗手段之一, 但不良反应大。因此, 寻找放疗增敏剂提高肿瘤治疗效果、降低放疗不良反应、

发挥增效减毒作用成为目前研究的热点。榄香烯能穿透血脑屏障, 对颅内恶性肿瘤有抑制作用^[48]。脑转移瘤患者在放疗基础上联合榄香烯注射液可显著提高 ORR, 并降低各类不良反应发生风险。一项纳入 765 例肺癌脑转移的 Meta 分析显示, 与单纯放疗相比, 放疗联合榄香烯可显著提高 ORR ($OR=2.89$, $95\%CI$ 为 $2.04\sim4.08$, $P<0.000\ 01$), 改善症状、降低骨髓抑制 ($OR=0.27$, $95\%CI$ 为 $0.11\sim0.68$, $P=0.006$) 和白细胞减少 ($OR=0.23$, $95\%CI$ 为 $0.12\sim0.46$, $P<0.000\ 01$) 发生率^[49]。另一项纳入多发脑转移瘤 (原发肿瘤包括肺癌、乳腺癌、胃癌、结直肠癌、食管癌和黑色素瘤) 的回顾性研究显示, 榄香烯组可提高 ORR ($47.37\%: 44.44\%$), 并显著降低头晕头痛、呕吐、疲乏和记忆力减退发生率 (均 $P<0.05$)^[50]。另外, 放疗联合榄香烯注射还可提高脑转移患者生存率。一项随机对照研究显示, 与常规放疗相比, 放疗联合榄香烯注射液可显著提高 1 年生存率 ($67.4\%: 51.2\%$, $P<0.05$) 和 3 年生存率 ($39.5\%: 20.9\%$, $P<0.05$), 并显著降低不良反应发生率 ($32.6\%: 72.1\%$, $P<0.05$)^[51]。

(七) 恶性胸腔积液

共识 9: 恶性胸腔积液患者, 推荐使用榄香烯注射液或榄香烯注射液联合其他化疗药物提高临床疗效, 改善生存质量, 降低不良反应发生率。(推荐等级: I; 证据类别: 1B)

推荐用法: 静脉滴注: 400 mg/d, 连用 14 d; 胸腔灌注: 充分引流, 加入少量生理盐水后再灌注, $200\sim300\text{ mg/m}^2$, 1~2 次/周, 连用 2 周。

恶性胸腔积液是指原发于胸膜的恶性肿瘤或其他部位的恶性肿瘤转移至胸膜引起的胸腔积液。常用的化疗药物包括顺铂、博来霉素、白细胞介素等。榄香烯注射液抑制恶性胸腔积液优于其他化疗药物。一项 Meta 分析纳入 46 项临床对照试验共 2 992 例晚期癌症 (包括肺癌、乳腺癌等恶性肿瘤) 伴恶性胸腔积液患者, 结果显示, 与其他化疗 (主要包括顺铂、博来霉素或白细胞介素-2) 相比, 榄香烯注射液单药或联合其他化疗可显著提高 ORR ($RR=1.16$, $95\%CI$ 为 $1.08\sim1.23$, $P<0.05$), 并改善生存质量、降低骨髓抑制和胃肠道不良反应发生率^[52]。另一项纳入 14 项研究共 1 298 例肺癌合并胸腔积液的 Meta 分析表明, 榄香烯注射液组的 ORR 显著高于其他化疗药物组 ($RR=1.20$, $95\%CI$ 为 $1.05\sim1.37$, $P=0.008$)^[53]。另外, 根据临床经验, 专家认为通过静脉滴注方式给予榄香烯可更灵活调整剂量, 并降

低医生操作难度,提高患者依从性。

(八)恶性腹腔积液

共识 10:恶性腹腔积液患者,推荐使用榄香烯注射液或榄香烯注射液联合其他化疗药物提高临床疗效,降低不良反应发生率。(推荐等级: I, 证据类别: 1B)

推荐用法:静脉滴注:400 mg/d,连用 14 d;腹腔灌注:充分引流,加入适量生理盐水后再灌注,300~400 mg/m²,1~2次/周,连用 2 周。

基础研究表明β-榄香烯可以阻断缺氧诱导因子 1α、血管内皮生长因子 A 通路,从而抑制胰腺癌腹膜积液的产生^[54]。一项纳入 339 例恶性腹水(原发癌包括食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌、大肠癌和卵巢癌)患者的 Meta 分析显示,榄香烯注射液组 ORR ($OR=1.78$, 95%CI 为 1.07~2.95, $P<0.01$) 显著高于化疗组;骨髓抑制发生率($OR=0.05$, 95%CI 为 0.01~0.20, $P<0.01$)和胃肠道反应发生率($OR=0.05$, 95%CI 为 0.02~0.12, $P<0.01$)均低于化疗组^[55]。王帅等^[56]发现榄香烯注射液联合奈达铂治疗胸腹水的缓解率显著优于单纯奈达铂(81.3%:62.5%, $P<0.04$),且两组患者发热、胸痛及胃肠道不良反应的发生率均相近。

(九)鼻咽癌

共识 11:鼻咽癌患者,在放化疗的基础上,可联合榄香烯注射液提高临床疗效和生存率,降低不良反应发生率。(推荐等级: III, 证据类别: 2A)

推荐用法:400~600 mg/d,静脉滴注,应用于整个放疗或放化疗期间。

榄香烯可抑制鼻咽癌细胞生长和增殖,并诱导凋亡。β-榄香烯通过抑制 STAT3 磷酸化,减少 DNA 甲基转移酶 1 和 Zeste 同源物增强子 2 的表达抑制鼻咽癌细胞生长^[57]。另外,榄香烯还能抑制鼻咽癌 CNE1 细胞系增殖并诱导其凋亡^[58]。

榄香烯注射液联合放化疗可显著提高临床治疗疗效、生存率和耐受性。郭峰等^[59]研究结果显示,与调强放疗组相比,调强放疗联合榄香烯注射液可显著提高 ORR (87.76%:65.31%, $P<0.05$) 和 3 年生存率 (46.94%:24.49%, $P<0.05$)。郑勤红等^[60]采用常规放化疗联合榄香烯注射液治疗原发性鼻咽癌,结果显示联合榄香烯注射液组的 ORR (88.37%:67.44%, $P<0.05$)、3 年局控率 (53.49%:32.56%, $P<0.05$) 和生存率 (46.51%:25.58%, $P<0.05$) 均显著高于常规放化疗组。周兴芹等^[61]的研究表明,与同步放化疗相比,榄香烯注射液联合同

步放化疗可显著提升 ORR (82.61%:71.74%, $P<0.05$),并改善生存质量和减少血液、皮肤、消化道 3~4 级不良反应发生率。

(十)骨转移癌

共识 12:中晚期肿瘤伴骨转移患者,在放疗或双膦酸盐类药物基础上,可联合榄香烯注射液进一步提高骨痛缓解率、缩短止痛起效时间、延长止痛维持时间并改善患者生存质量。(推荐等级: III, 证据类别: 2B)

推荐用法:300~400 mg/d,连续静脉滴注 10~14 d,10~14 d 为 1 个疗程,共 1~2 个疗程。

局部放疗对缓解骨转移疼痛有明显近期疗效,榄香烯注射液联合放疗可进一步提高疼痛缓解率。刘妙玲等^[62]报道,与单纯放疗组相比,榄香烯联合放疗方案可明显提高骨痛缓解率 (20%:10%, $P<0.05$),并显著缩短止痛起效时间 [(3.4±1.5) d:(5.6±4.2) d, $P<0.001$],放疗后不良反应与单纯放疗组比较无增加。王记南等^[63]等研究表明,榄香烯注射液联合放疗组的临床疼痛症状缓解率 (90.0%:73.3%) 和生存质量评分均显著优于放疗组 (均 $P<0.05$)。

双膦酸盐类药物具有非常强的抗骨质吸收活性,在多数患者中均可起到缓解骨痛,改善生存质量的作用。侯炜^[64]观察了榄香烯乳联合帕米膦酸二钠治疗骨转移癌引起的疼痛,结果表明,与帕米膦酸二钠单药相比,榄香烯联合帕米膦酸二钠可显著提高疼痛缓解率 (78.13%:53.33%, $P<0.05$),并缩短平均起效时间 (3 d:5 d)。此后,龙海燕等^[65]在 60 例 >70 岁老年恶性肿瘤骨转移患者中的随机对照研究也得到类似的结果,榄香烯联合帕米膦酸二钠治疗的止痛总有效率和止痛维持时间分别为 80% 和 (25.5±8.7) d,显著高于单纯帕米膦酸二钠治疗的 54% 和 (13.7±7.2) d (均 $P<0.05$)。

(十一)其他瘤种

共识 13:其他恶性肿瘤,如乳腺癌、妇科肿瘤等,在常规放化疗的同时可联合榄香烯注射液提高临床疗效,降低不良反应发生率。(推荐等级: III, 证据类别: 2B)

推荐用法:400~600 mg/d,连续静脉滴注 7~14 d,14~21 d 为 1 个疗程,共 2~4 个疗程。

榄香烯对乳腺癌、妇科肿瘤等多种恶性肿瘤均具有抗肿瘤活性。许可等^[66]纳入 84 例中晚期乳腺癌患者的随机对照研究表明,与多西紫杉醇+环磷酰胺+多柔比星 (TAC 方案) 治疗相比,榄香烯注射

液联合 TAC 方案化疗显著提高治疗有效率 (83.33%: 61.90%, $P < 0.05$)。高雅丽等^[67] 纳入 109 例局部中晚期宫颈癌患者的临床研究显示,与放化疗组比较,榄香烯注射液联合放化疗可显著提升近期有效率 (98.2%: 85.9%, $P < 0.05$) 和 3 年生存率 (87.3%: 70.4%, $P < 0.05$), 且未增加不良反应发生率。

四、榄香烯注射液的安全性

榄香烯不良反应较小,对正常细胞核周围白细胞影响较小,静脉注射半数致死量为 (270.07±18.93) mg/kg,常用量对小鼠无致畸、致突变作用^[5]。榄香烯注射液说明书(核准日期 2011 年 11 月 15 日)指出:用药后局部有轻微刺激疼痛,特别是药液外渗时表现明显,但患者均可忍受;经热敷后很快缓解,不需特殊处理;部分患者用药后可有静脉炎、发热、局部疼痛、过敏反应、轻度消化道不良反应。

1. 静脉炎:为防止静脉炎发生,榄香烯注射液以氯化钠注射液或葡萄糖注射液稀释后可使用经外周静脉置入的中心静脉导管或输液港输注。如因考虑到费用和操作难度,常规静脉输注可选择充盈而富有弹性、粗直的静脉输液,滴注前后可用适量生理盐水冲洗血管^[5]。

2. 局部疼痛:榄香烯注射液局部灌注可引起疼痛。预防建议如下。(1)稀释,局部灌注前可用适量氯化钠注射液稀释后再给药;(2)局麻,先给予 2% 利多卡因 10 mL 注入浆膜腔;(3)预防性镇痛,对于高龄体弱患者、疼痛敏感者,做好充分的心理疏导和镇痛药物的预处理,防止剧痛发生^[5]。

3. 发热:在临床报道中发热的发生率为 20%~70%。体温多数 ≤38 °C,个别病例体温高达 39 °C 以上。发热持续时间短可自行消失,一般不影响继续用药,无需预防性处理。

4. 过敏反应:榄香烯注射液说明书(核准日期 2011 年 11 月 15 日)指出:静脉给药或胸腹腔内给药均可发生,发生率较低,临床病例报告也较为少见;主要表现为面色发绀、胸闷气短、恶心、呕吐、呼吸困难、血压下降等;一旦发生立即停止用药,给予吸氧、抗过敏药物(如地塞米松、苯海拉明等)可缓解。

5. 消化道不良反应:常表现为恶心、呕吐,症状较轻,可给予口服莫沙必利等促进胃肠动力;严重时给予阿扎司琼等 5-羟色胺 3 受体拮抗剂,可促进缓解。

五、结语

榄香烯是高效、安全的广谱抗肿瘤活性成分,其抗肿瘤机制包括抑制细胞生长和增殖、诱导细胞凋亡和激活自噬、增强放化疗敏感性和逆转多药耐药。迄今为止,循证医学证据和临床应用实践均表明,多种恶性肿瘤(如 NSCLC、肝癌、胃癌、食管癌、脑胶质瘤、脑转移瘤、鼻咽癌等)及恶性胸腹水患者在放化疗、靶向治疗或免疫治疗基础上联合榄香烯注射液可进一步提高临床抗肿瘤疗效和改善生存质量,延长患者生存时间,并降低不良反应发生率。

专家组组长:臧远胜(海军军医大学第二附属医院肿瘤科),沈赞(上海交通大学医学院附属第六人民医院肿瘤内科)

执笔人:焦晓栋(海军军医大学第二附属医院肿瘤科),王湛(海军军医大学第二附属医院肿瘤科),柳珂(海军军医大学第二附属医院肿瘤科)

专家组成员(按姓氏拼音排序):陈晓泉(陕西省肿瘤医院中西医结合科),费晶(石河子大学医学院第一附属医院肿瘤内科),洪继东(中南大学湘雅医院肿瘤科),焦晓栋(海军军医大学第二附属医院肿瘤科),金川(广州医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科),李日恒(河北大学附属医院胃肠外科),李先安(湖南省肿瘤医院骨软组织科),李勇(南昌大学第一附属医院肿瘤科),陆建伟(江苏省肿瘤医院肿瘤内科),马俐君(上海交通大学医学院附属同仁医院肿瘤科),秦保东(海军军医大学第二附属医院肿瘤科),曲昌发(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院胸外肺二病区),史健(河北医科大学第四医院肿瘤内科),宋养荣(陕西省肿瘤医院胸部肿瘤外科),王涛(河南中医药大学第一附属医院肿瘤中心),王奕鸣(暨南大学附属第一医院肿瘤科),王永刚(上海交通大学医学院附属第六人民医院肿瘤内科),阎英(中国人民解放军北部战区总医院放射治疗科),翟笑枫(海军军医大学第一附属医院中医肿瘤科),郑磊贞(上海交通大学医学院附属新华医院肿瘤科),钟喆(湖南省肿瘤医院神经外科),周京旭(广州中医药大学第一附属医院肿瘤一区),周蓉蓉(中南大学湘雅医院肿瘤科)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 林丽珠,王思愚,黄学武.肺癌中西医结合诊疗专家共识[J]. 中医肿瘤学杂志, 2021, 3(6): 1-17. DOI: 10.19811/j.cnki. ISSN2096-6628.2021.06.001.
- [2] 国家卫生健康委员会.原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(2): 288-303. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.02.009.
- [3] 龙江,高宠.原发性肝癌中西医结合介入诊疗专家共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(1): 70-78. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.01.010.
- [4] 中华医学会放疗分会热疗专业委员会.中国国肿瘤热疗临床应用指南[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2017, 26(4):

- 369-376. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2017.04.001.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2015年版)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2015: 953-957.
- [6] Bai ZQ, Yao CS, Zhu JL, et al. Anti-tumor drug discovery based on natural product β -elemene: anti-tumor mechanisms and structural modification[J]. *Molecules*, 2021, 26(6): 1499. DOI: 10.3390/molecules26061499.
- [7] Yao YQ, Ding X, Jia YC, et al. Anti-tumor effect of beta-elemene in glioblastoma cells depends on P38 MAPK activation[J]. *Cancer Lett*, 2008, 264(1): 127-134. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.01.049.
- [8] Wang G, Li X, Huang F, et al. Antitumor effect of beta-elemene in non-small-cell lung cancer cells is mediated via induction of cell cycle arrest and apoptotic cell death[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2005, 62(7-8): 881-893. DOI: 10.1007/s00018-005-5017-3.
- [9] Liu J, Zhang Y, Qu J, et al. β -elemene-induced autophagy protects human gastric cancer cells from undergoing apoptosis[J]. *BMC Cancer*, 2011, 11: 183. DOI: 10.1186/1471-2407-11-183.
- [10] Cai BH, Ren LL, Wang Y, et al. Beta-elemene reduces the malignancy of non-small cell lung cancer by enhancing C3orf21 Expression[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 571476. DOI: 10.3389/fonc.2021.571476.
- [11] Zhang GN, Ashby Jr CR, Zhang YK, et al. The reversal of antineoplastic drug resistance in cancer cells by β -elemene[J]. *Chin J Cancer*, 2015, 34(11): 488-495. DOI: 10.1186/s40880-015-0048-0.
- [12] Li QQ, Wang G, Zhang M, et al. Beta-elemene, a novel plant-derived antineoplastic agent, increases cisplatin chemosensitivity of lung tumor cells by triggering apoptosis[J]. *Oncol Rep*, 2009, 22(1): 161-170. DOI: 10.3892/or_00000420.
- [13] 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. DOI: 10.1111/1759-7714.12093.
- [14] Liu WJ, Du Y, Wen R, et al. Drug resistance to targeted therapeutic strategies in non-small cell lung cancer[J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 206: 107438. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.107438.
- [15] Wang X, Liu Z, Sui X, et al. Elemene injection as adjunctive treatment to platinum-based chemotherapy in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer: a meta-analysis following the PRISMA guidelines[J]. *Phytomedicine*, 2019, 59: 152787. DOI: 10.1016/j.phymed.2018.12.010.
- [16] 徐晓卫, 袁拯忠, 胡文豪, 等. 榄香烯注射液联合铂类化疗药物治疗非小细胞肺癌的 Meta 分析[J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(9): 1430-1437. DOI: 10.4268/cjcmm20130934.
- [17] 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. DOI: CNKI:SUN:ZYYL.0.2009-02-050.
- [18] 陈南江, 李杭, 谭诗生, 等. 周剂量多西紫杉醇联合榄香烯乳治疗高龄晚期非小细胞肺癌 68 例观察[J]. *中国肿瘤临床*, 2005, 32(15): 896-897.
- [19] Westover D, Zugazagoitia J, Cho BC, et al. Mechanisms of acquired resistance to first-and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(Suppl 1): i10-i19. DOI: 10.1093/annonc/mdx703.
- [20] Zhao YF, Wang CR, Wu YM, et al. P21 (waf1/cip1) is required for non-small cell lung cancer sensitive to gefitinib treatment[J]. *Biomed Pharmacother*, 2011, 65(3): 151-156. DOI: 10.1016/j.biopha.2011.02.009.
- [21] 范彦博, 汪睿. 榄香烯注射液联合化疗与靶向药物对晚期非小细胞肺癌患者生存质量、免疫功能的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2021, 16(1): 119-122. DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx.210126.
- [22] 张清华. 吉非替尼联合榄香烯注射液对 EGFR 突变阳性的晚期肺腺癌患者的疗效观察[J]. *中国医学前沿杂志*, 2016, 8(10): 113-117. DOI: 10.12037/YXQY.2016.10-28.
- [23] Xu L, Guo T, Qu, X, et al. β -elemene increases the sensitivity of gastric cancer cells to TRAIL by promoting the formation of DISC in lipid rafts[J]. *Cell Biol Int*, 2018, 42(10): 1377-1385. DOI: 10.1002/cbin.11023.
- [24] Zhang Y, Mu XD, Li EZ, et al. The role of E3 ubiquitin ligase Cbl proteins in β -elemene reversing multi-drug resistance of human gastric adenocarcinoma cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(5): 10075-10089. DOI: 10.3390/ijms140510075.
- [25] Liu Y, Chen L, Zhang R, et al. Efficacy and safety of elemene combined with chemotherapy in advanced gastric cancer: a meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(11): e19481. DOI: 10.1097/MD.00000000000019481.
- [26] 念家云, 孙旭, 张兴, 等. 榄香烯注射液联合化疗用于胃癌疗效与安全性的 Meta 分析[J]. *中国药房*, 2016, 27(15): 2076-2079. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.15.21.
- [27] 钟敏, 郝成罗. 榄香烯注射液联合曲妥珠单抗及化疗治疗 HER2 阳性进展期胃癌的疗效观察[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2019, 27(9): 662-667. DOI: CNKI:SUN:ZXPW.0.2019-09-004.
- [28] 龚敏, 梁鑫森, 崔晓楠. 榄香烯对人肝癌 HepG-2 细胞增殖及拓扑异构酶表达的影响[J]. *中国药理学通*, 2011, 27(6): 839-843. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2011.06.024.
- [29] 郑瑾刘强, 任凯夕, 等. β -榄香烯对肝癌细胞 SK-hep-1 的迁移和侵袭力的影响[J]. *现代肿瘤医学*, 2009, 17(11): 2054-2058. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2009.11.008.
- [30] 欧志涛, 詹远京, 黄春明. 榄香烯联合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌的 Meta 分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(9): 1747-1752. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.09.023.
- [31] 周珏伊, 叶冠雄, 徐益元. 中晚期肝癌患者行榄香烯联合肝动脉化疗栓塞术(TACE)介入治疗的近远期疗效分析[J]. *中国现代医生*, 2020, 58(19): 89-92.
- [32] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肝癌诊疗指南 2022[M]. 北京:人民卫生出版社, 2022.
- [33] 翁文采, 代晓楠, 高宏波, 等. 榄香烯逆转索拉非尼治疗肝癌耐药的体外研究[J]. *当代医学*, 2019, 25(8): 20-22. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2019.08.010.
- [34] 周广磊, 王英楠, 黄景昊, 等. 榄香烯注射液联合索拉非尼治疗肝癌的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(6): 1466-1471. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.06.039.
- [35] 郝杰, 郭忠威, 曹玲, 等. 探讨榄香烯注射液联合甲苯磺酸索拉非尼片治疗肝癌的临床疗效[J/OL]. *临床医药文献电子杂志*, 2019, 6(91): 166-167.
- [36] Hong CF, Zhuang HE, Cai BR, et al. β -elemene attenuates fibrosis after esophageal endoscopic submucosal dissection via modulating the HIF-1 α /HK2/p38-MAPK signaling axis[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2021, 7(7): 3399-3408. DOI: 10.1021/acsbomaterials.1c00047.
- [37] Hu ZY, Wu HG, Li Y, et al. β -elemene inhibits the proliferation of esophageal squamous cell carcinoma by

- regulating long noncoding RNA-mediated inhibition of hTERT expression[J]. *Anticancer Drugs*, 2015, 26(5): 531-539. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000216.
- [38] Liang YF, Li SM, Zheng GQ, et al. β -elemene suppresses the malignant behavior of esophageal cancer cells by regulating the phosphorylation of AKT[J]. *Acta Histochem*, 2020, 122(4): 151538. DOI: 10.1016/j.acthis.2020.151538.
- [39] Li CX, Zeng YY, Zhang NN, et al. The clinical effect of β -elemene-assisted radiochemotherapy in the treatment of esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Transl Cancer Res*, 2018, 7(6): 1586-1600. DOI: 10.21037/tcr.2018.11.30.
- [40] Chang ZW, Gao M, Zhang WJ, et al. Beta-elemene treatment is associated with improved outcomes of patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Surg Oncol*, 2017, 26(4): 333-337. DOI: 10.1016/j.suronc.2017.07.002.
- [41] Yao YQ, Ding X, Jia YC, et al. Anti-tumor effect of beta-elemene in glioblastoma cells depends on p38 MAPK activation[J]. *Cancer Lett*, 2008, 264(1): 127-134. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.01.049.
- [42] Li CL, Chang L, Guo L, et al. β -elemene Induces caspase-dependent apoptosis in human glioma cells in vitro through the upregulation of Bax and Fas/FasL and downregulation of Bcl-2[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(23):10407-10412. DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.23.10407.
- [43] Liu S, Zhou L, Zhao Y, et al. β -elemene enhances both radiosensitivity and chemosensitivity of glioblastoma cells through the inhibition of the ATM signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2015, 34(2): 943-951. DOI: 10.3892/or.2015.4050.
- [44] 高嵩, 吴荣. 榄香烯单药或联合放化疗治疗脑恶性肿瘤的 Meta 分析 [J]. *中国肿瘤临床*, 2010, 37(7): 405-408. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2010.07.013.
- [45] Ma CX, Wei Zhou, Yan ZY, et al. β -elemene treatment of glioblastoma: a single center retrospective study[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 7521-7526. DOI: 10.2147/OTT.S120854.
- [46] Zhang XM, Chen YD, Yao J, et al. β -elemene combined with temozolomide in treatment of brain glioma[J]. *Biochem Biophys Rep*, 2021, 28: 101144. DOI: 10.1016/j.bbrep.2021.101144.
- [47] 何美文, 周建刚, 鲁广, 等. 榄香烯注射液联合放化疗治疗脑胶质瘤的临床观察 [J]. *实用肿瘤杂志*, 2009, 24(3): 300-303. DOI: 10.1360/972009-495.
- [48] Wu XS, Xie T, Lin J, et al. An investigation of the ability of elemene to pass through the blood-brain barrier and its effect on brain carcinomas[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2009, 61(12):1653-1656. DOI: 10.1211/jpp/61.12.0010.
- [49] Jiang X, Hidru TH, Zhang Z, et al. Evidence of elemene injection combined radiotherapy in lung cancer treatment among Patients with brain metastases: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(21): e6963. DOI: 10.1097/MD.00000000000006963.
- [50] 胡道卿, 李晓东. 全脑放疗联合榄香烯注射治疗多发脑转移瘤的临床观察 [J]. *中国医药导报*, 2019, 16(17): 80-85. DOI: CNKI:SUN:YYCY.0.2019-17-020.
- [51] 张明, 杨福伟, 袁长吉. 放疗与榄香烯注射液联合治疗肺癌的效果评价 [J]. *中国生化药物杂志*, 2014, 34(1): 132-135. DOI: CNKI:SUN:SHYW.0.2014-01-051.
- [52] Wang QT, Zhang ZL, Xiong H, et al. Evaluation of the efficacy and safety of elemene in treating malignant pleural effusion caused by tumors: a PRISMA guided meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(44): e12542. DOI: 10.1097/MD.00000000000012542.
- [53] Chen J, Chen YJ, Wu MD. Herbal extract elemene intrathoracic injection in the treatment of lung cancer patients with malignant pleural effusion: a Meta-anaylsis [J]. *J Cancer Res Ther*, 2014, 10(Suppl 1): 56-59. DOI: 10.4103/0973-1482.139761.
- [54] Zhu JQ, Li B, Ji YS, et al. β -elemene inhibits the generation of peritoneum effusion in pancreatic cancer via suppression of the HIF1A-VEGFA pathway based on network pharmacology[J]. *Oncol Rep*, 2019, 42(6): 2561-2571. DOI: 10.3892/or.2019.7360.
- [55] 李晨曦, 曾昭武, 陈浩. 榄香烯治疗恶性腹水疗效与安全性 Meta 分析 [J]. *新中医*, 2018, 50(5): 200-204. DOI: CNKI:SUN:REND.0.2018-05-054.
- [56] 王帅, 刘素艳, 李艳艳, 等. 榄香烯联合奈达铂治疗恶性胸腹水临床观察 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2018, 25(18): 1328-1332. DOI: CNKI:SUN:QLZL.0.2018-18-011.
- [57] Wu J, Tang Q, Yang L, et al. Interplay of DNA methyltransferase 1 and EZH2 through inactivation of Stat3 contributes to β -elemene-inhibited growth of nasopharyngeal carcinoma cells[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 509. DOI: 10.1038/s41598-017-00626-6.
- [58] 魏玮, 相芳, 相红. 榄香烯注射液对鼻咽癌细胞系 CNE1 增殖和凋亡的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(10): 283-285. DOI: 10.11653/syfyj2013100283.
- [59] 郭峰, 钟辉, 祁志军, 等. 调强适形放疗联合榄香烯注射液治疗鼻咽癌的疗效及对患者血清 TGF- β_1 、VEGF 水平的影响 [J]. *海南医学*, 2018, 29(13): 1783-1786. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2018.13.003.
- [60] 郑勤红, 廖小方, 邹燕, 等. 榄香烯注射液联合放化疗治疗鼻咽癌及对患者血清 VEGF 及 nm23H1 的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2014, 32(11): 2767-2769. DOI: CNKI: SUN:ZYHS.0.2014-11-067.
- [61] 周兴芹, 赵洪瑜, 宋瑶, 等. 榄香烯同步放化疗治疗鼻咽癌疗效及对患者免疫功能的影响 [J]. *肿瘤防治研究*, 2019, 46(12): 1118-1122. DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0669.
- [62] 刘妙玲, 邹丽娟, 崔桂敏, 等. 榄香烯乳放射增敏治疗骨转移癌 60 例临床研究 [J]. *中国肿瘤临床*, 2001, 28(12): 3. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2001.12.002.
- [63] 王记南. 观察榄香烯乳注射液联合放疗对骨转移癌疼痛的临床疗效 [J]. *北方药学*, 2017, 14(3): 2. DOI: CNKI: SUN:BFYX.0.2017-03-028.
- [64] 侯炜. 榄香烯乳联合博宁治疗骨转移癌的临床疗效观察 [J]. *中国民间疗法*, 2007, 15(8): 2. DOI: CNKI: SUN:ZMJL.0.2007-08-038.
- [65] 龙海燕, 黄鹤. 帕米膦酸二钠联合榄香烯治疗老年恶性肿瘤骨转移的临床观察 [J]. *山西医药杂志*, 2015, 44(17): 3. DOI: CNKI:SUN: SXYY.0.2015-17-028.
- [66] 许可, 宋宗民, 谢恬. 榄香烯对中晚期乳腺癌化疗患者治疗效果及免疫功能的影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2017, 44(8): 1665-1667. DOI: CNKI:SUN:LNZY.0.2017-08-036.
- [67] 高雅丽, 张明云, 韩立杰, 等. 榄香烯注射液对局部晚期宫颈癌患者预后的临床研究 [J]. *陕西中医*, 2018, 39(2): 202-204. DOI: CNKI:SUN: SXZY.0.2018-02-021.