

莪术油对卵巢癌裸鼠移植瘤的抑制作用及其联合顺铂的协同作用研究

陈仲波¹, 邢洁¹, 朱笏青¹, 郑智国²(1.浙江省肿瘤医院妇科, 杭州 310022; 2.浙江省肿瘤研究所, 杭州 310022)

摘要: 目的 探讨莪术油对卵巢癌裸鼠移植瘤的抑制作用, 并探讨其与顺铂联合的协同作用。方法 建立卵巢癌细胞株 HO-8910PM 荷瘤裸鼠模型, 随机分为模型对照组、莪术油组、顺铂组和联合给药组(莪术油+顺铂)4 组, 每组 6 只, 分别腹腔注射莪术油(300 mg·kg⁻¹)、顺铂(2 mg·kg⁻¹)、莪术油联合顺铂(300 mg·kg⁻¹+2 mg·kg⁻¹)以及空白对照液(0.4 mL 生理盐水), 给药 3 周后处死小鼠并测瘤体积变化, 计算肿瘤生长抑制率, 免疫组化检测各组肿瘤组织中 NM23、TNF- α 、VEGF、NF-KBP65、PCNA 的蛋白表达。ELISA 检测裸鼠血清中 IL-2、IFN- γ 水平。结果 与模型对照组比较, 莪术油、顺铂及其联合给药后均能显著抑制裸鼠肿瘤体积的增长($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 且联合给药的抑瘤率(55.06%)要高于莪术油(20.5%)和顺铂(52.52%)单独给药。免疫组化检测结果显示各组药物治疗后, 能显著降低裸鼠肿瘤组织中 NM23、TNF- α 、VEGF、NF-KBP65、PCNA 的阳性表达($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 且降低程度从低到高依次为莪术油组、顺铂组、联合给药组。ELISA 检测结果也表明顺铂以及莪术油联合顺铂给药 3 周后能显著提高裸鼠血清 IL-2、IFN- γ 水平($P<0.01$), 且含量上升程度由低到高依次为莪术油组、顺铂组、联合给药组。结论 莪术油能够抑制卵巢癌荷瘤裸鼠移植瘤的增长, 具有一定的抗肿瘤效果, 其机制可能与调节肿瘤生长因子 NM23、TNF- α 、VEGF、NF-KBP65、PCNA 及免疫相关因子 IL-2、IFN- γ 的表达有关。莪术油联合顺铂用药对卵巢癌肿瘤的抑制具有潜在的协同作用, 但还需更深入实验研究。

关键词: 莪术油; 卵巢癌; 抗肿瘤作用; 顺铂; 协同治疗

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2019)12-1462-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.12.003

引用本文: 陈仲波, 邢洁, 朱笏青, 等. 莪术油对卵巢癌裸鼠移植瘤的抑制作用及其联合顺铂的协同作用研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(12): 1462-1467.

Antitumor Effect and Synergistic Effect with Cisplatin of Zedoray Turmeric Oil on Nude Mice Bearing Ovarian Cancer

CHEN Zhongbo¹, XING Jie¹, ZHU Jianqing¹, ZHENG Zhiguo²(1.Department of Gynecologic Oncology, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China; 2.Cancer Research Institute of Zhejiang Province, Hangzhou 310022, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate antitumor effect of zedoray turmeric oil(ZTO) on nude mice bearing ovarian cancer and explore its synergistic effect with cisplatin. **METHODS** After the establishment of HO-8910PM tumor-bearing mice model, the mice were randomly divided into four groups: model control group(normal saline); ZTO group (300 mg·kg⁻¹); cisplatin group (2 mg·kg⁻¹); combination group(300 mg·kg⁻¹ ZTO+2 mg·kg⁻¹ cisplatin). The nude mice were sacrificed after three weeks of treatment, tumor volume in each group were detected and tumor inhibition rate were calculated. The expression of NM23, TNF- α , VEGF, NF-KBP65, PCNA in tumor tissues were determined by immunohistochemical. ELISA analysis was performed to evaluate the serum level of IL-2 and IFN- γ in nude mice. **RESULTS** Compared with model group, the tumor volume were significantly decreased in ZTO, cisplatin and combination group($P<0.05$ or $P<0.01$). And the tumor inhibition rates were 20.55%, 52.52%, 55.06%, respectively. Immunohistochemical results showed that the expression of NM23, TNF- α , VEGF, NF-KBP65, PCNA could be significantly decreased with the administration of ZTO, cisplatin, ZTO and cisplatin combined ($P<0.05$ or $P<0.01$), and the tendency from low to high were ZTO, cisplatin, ZTO and cisplatin combined in turn. The levels of IL-2 and IFN- γ were also significantly increased with treatment of cisplatin as well as ZTO and cisplatin combined ($P<0.01$), and the tendency from low to high was the same to above. **CONCLUSION** ZTO has the anti-tumor effect on ovarian cancer, the underlying mechanism maybe related with regulation of the expression of tumor growth cytokine NM23, TNF- α , VEGF, NF-KBP65, PCNA and immune-related factors IL-2, IFN- γ . And ZTO combined with cisplatin have potential synergistic attenuated the antitumor effect in nude mice of ovarian cancer.

KEYWORDS: zedoray turmeric oil; ovarian cancer; antitumor effect; cisplatin; synergistic treatment

基金项目: 浙江省基础公益研究计划项目(LY19H160003); 浙江省医药卫生科研基金项目(2017KY248); 浙江省中医药科研基金项目(2017ZA035)

作者简介: 陈仲波, 男, 硕士, 副主任医师 Tel: (0571) 88122510 E-mail: chenzb@zjcc.org.cn

莪术为我国药用历史悠久的一味药材，始载于《药性论》：“能治女子血气心痛，破瘀癖冷气，以酒醋磨服，效”，取自姜科植物如蓬莪术(*Curcuma phaeocaulis* Val.)、广西莪术(*Curcuma kwangsiensis* S. G. Lee et C. F. Liang)或温郁金(*Curcuma wenyujin* Y. H. Chen et C. Ling)的干燥根茎^[1]。中国药典记载莪术归肝、脾经，味辛、苦，性温，因具行气破血、消积止痛之功效，常用于治疗血瘀腹痛、肝脾肿大、心腹胀痛、女性血瘀经闭等^[2]。莪术油是从莪术中提取的挥发性四环三萜皂甙，主要包括莪术醇、莪术烯醇、莪术酮、莪术二酮、 β -榄香烯等，具有显著的消炎、抗肿瘤、抗血栓等药理作用。大量动物研究及临床实践表明^[3-4]，莪术油对多种癌症具有较好的治疗作用，如胃癌、肺癌、子宫内膜癌、白血病等，其机制可能与选择性抑制肿瘤细胞黏附和侵袭转移，诱导肿瘤细胞凋亡，抑制肿瘤血管生成，调节机体免疫功能有关。

卵巢癌为女性妇科三大恶性肿瘤之一，易复发，死亡率高，晚期患者5年生存率只有20%~40%，严重影响了女性的生活质量^[5]。2018年世界卫生组织(WHO)的报告显示，在全球范围内的女性常见癌症中，卵巢癌的发病率和死亡率均位列第8，每年约有295 414例的新诊断病例，造成大约184 799人的死亡^[6]。近年来的体外试验及动物模型研究发现，莪术油对卵巢癌具有显著的抑制作用，并在耐药增敏性及改善患者生活质量方面表现出优势，且其作用机制可能与诱导细胞凋亡，抑制肿瘤血管生成，调节免疫功能，下调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达，降低增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)有关^[7-8]。化疗为卵巢癌目前主要的治疗手段之一，但化疗药物也存在敏感性低和不良反应等局限性，科学的联合用药能在一定程度上增加药敏性，而莪术油作为一种新的抗肿瘤药物，其与化疗药物联合用药针对卵巢癌的效果及机制尚缺乏充分研究。

本研究建立高转移人卵巢癌细胞株HO-8910PM裸鼠移植瘤模型，分组给药观察莪术油单独给药以及与顺铂联合用药对卵巢癌肿瘤体积，肿瘤生长相关蛋白表达以及细胞免疫功能的影响，探讨莪术油对卵巢癌的抗肿瘤效果和机制以及与顺铂联用的协同作用，从而为莪术油能否作

为新的治疗药物用于卵巢癌的临床治疗提供依据。

1 仪器与试剂

1.1 材料

卵巢癌细胞株HO-8910PM(上海赛百慷生物技术有限公司，批号：20181115)以DMEM(1640)完全培养液(含10%胎牛血清， $100\text{ U}\cdot\text{mL}^{-1}$ 青霉素和 $100\text{ U}\cdot\text{mL}^{-1}$ 链霉素)于 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，5% CO_2 培养箱中传代培养。收集对数生长期细胞接种。细胞以0.25%胰蛋白酶+0.02% EDTA(1:1)消化后，以PBS清洗2~3次，生理盐水重悬，台盼蓝拒染法计数活细胞，调整细胞浓度至 $1\times 10^7\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

BALB/c裸鼠，♀，4周龄，由上海斯莱克公司提供，动物生产许可证号：SCXK(沪)2017-0005。饲养条件为恒温，温度 $(22\pm 2)^{\circ}\text{C}$ ，湿度为50%~60%，光照每12 h明暗交替，换气次数每小时15~20次。由浙江中医药大学动物实验研究中心饲养。实验饲养室许可证号：SYXK(浙)2013-0184。

1.2 药物与试剂

莪术油注射液(徐州莱恩药业有限公司，规格为10 mL：莪术油0.1 g，批号：4180301)；顺铂(山东齐鲁制药厂，规格为每支10 mg，批号：170804)；NM23(批号：DF6062)、TNF- α (批号：AF7014)、PCNA(批号：AF0239)均购于Affinity公司；VEGF(批号：BS-0279R)、NF-KBP65(批号：BS-0465R)由Bioss公司提供；小鼠IL-2(批号：201805)、IFN- γ (批号：201806)ELISA检测试剂盒购于上海信帆生物科技有限公司。

1.3 仪器

游标卡尺8015(SANTO公司)；DM3000正置荧光显微镜(Leica公司)；MD CMax Plus酶标仪(Thermo Scientific)；UTP-313电子天平(上海花潮公司)。

2 方法

2.1 动物模型制备及分组给药

取24只裸鼠，适应性培养1周。培养卵巢癌细胞株HO-8910PM，收集对数生长期细胞，每只鼠右侧腋下接种 $0.2\text{ mL } 1\times 10^7\cdot\text{mL}^{-1}$ 细胞悬液，用游标卡尺测量小鼠的肿瘤直径，待小鼠的肿瘤长至平均 100 mm^3 后按体质量和瘤体积随机分为模型对照组、莪术油组、顺铂组和联合给药组(莪术油+顺铂)4组，每组6只，共24只。模型对照组给予0.4 mL生理盐水，每天1次，连续3周。莪

术油组给予 300 mg·kg⁻¹ 的莪术油注射液, 每天 1 次, 连续 3 周。顺铂组给予 2 mg·kg⁻¹ 的顺铂, 隔天 1 次, 连续 3 周。联合给药组给予 300 mg·kg⁻¹ 的莪术油注射液及 2 mg·kg⁻¹ 的顺铂。莪术油注射液每天 1 次, 连续 3 周。顺铂隔天 1 次, 连续 3 周。

2.2 肿瘤体积检测

每 4 d 测量小鼠肿瘤组织长短径, 按 $V(\text{mm}^3) = 0.5 \times \text{长径} \times \text{短径}^2$ 的平方计算肿瘤体积, 绘制肿瘤体积变化曲线。末次给药后 24 h, 处死小鼠并测瘤体积, 计算肿瘤生长抑制率。肿瘤抑制率 = $[(\text{给药组肿瘤体积} - \text{模型对照组体积}) / \text{模型对照组体积}] \times 100\%$ 。

2.3 免疫组化观察裸鼠肿瘤中 NM23、TNF- α 、VEGF、NF-KBP65、PCNA 的表达

给药 3 周后, 解剖裸鼠, 取肿瘤组织, 放入 10% 中性甲醛中固定 24 h 后, 取材包埋, 再用石蜡包埋切片处理后, 3% H₂O₂ 孵育 10 min 以消除内源性过氧化物酶活性。PBS 冲洗, 5 min $\times$ 3 次。滴加封闭液(5% BSA), 在湿盒中室温放置 30 min。用滤纸擦去封闭液, 勿洗。滴加适宜浓度的 NM23、TNF- α 、VEGF、NF-KBP65、PCNA 一抗(均 1:50)置湿盒中 4 °C 孵育过夜清洗后, 滴加生物素化二抗工作液, 室温置湿盒中孵育清洗。DAB 显色剂显色, 自来水充分冲洗。再进行苏木素复染, 脱水, 透明, 中性树胶封片。切片在 200 $\times$ 显微镜下随机选取裸鼠肿瘤组织不重复 6 个视野进行图像采集, 并用病理图文分析软件分析阳性区域积分光密度值(integral optical density, IDO), 以 IDO 值代表阳性物质的表达。

2.4 ELISA 检测裸鼠血清中 IL-2、IFN- γ 的水平

给药 3 周后, 空腹禁食 12 h(不禁水), 摘眼球取血, 静置 30 min 后, 3 000 r·min⁻¹ 离心 10 min, 制备上层血清。ELISA 试剂盒检测血清中 IL-2、IFN- γ 的水平。

2.5 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析, 所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 不同组间两两比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA)中的 LSD 法(最小显著性法), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 肿瘤体积检测结果

连续给药 3 周后, 与模型对照组比较, 莪术

油组裸鼠肿瘤终体积显著下降($P < 0.05$), 顺铂组、联合给药组的肿瘤终体积相对于模型对照组呈极显著下降趋势($P < 0.01$)。抑瘤率结果显示莪术油给药后的抑瘤率为 20.50%, 顺铂给药后的抑瘤率为 52.52%, 而联合给药后的抑瘤率达 55.06%。肿瘤体积检测结果表明莪术油能显著抑制裸鼠肿瘤体积的增长, 且联合给药的抑瘤率要高于莪术油和顺铂单独给药。药物治疗 3 周后各组卵巢巢瘤荷瘤裸鼠移植瘤的体积增长曲线见图 1, 各组裸鼠移植瘤抑制效果见表 1。

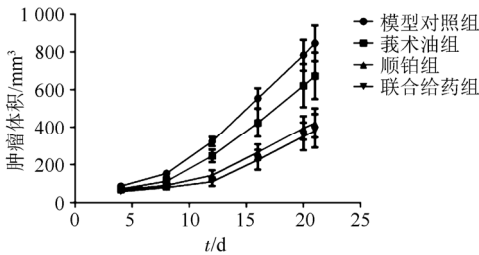


图 1 各组裸鼠肿瘤体积增长曲线

Fig. 1 Growth curves of the tumor volume in each group

表 1 各组裸鼠肿瘤终体积($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Tab. 1 Final volume of tumors in each group($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

组别	肿瘤终体积/mm ³	抑瘤率/%
模型对照组	846.82 $\pm$ 95.03	—
莪术油组	673.25 $\pm$ 123.27 ¹⁾	20.50
顺铂组	402.09 $\pm$ 77.30 ²⁾	52.52
联合给药组	380.55 $\pm$ 89.44 ²⁾	55.06

注: 与模型对照组比较: ¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ 。

Note: Compared with model control group, ¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$.

3.2 免疫组化检测 NM23、TNF- α 、VEGF、NF-KBP65、PCNA 的蛋白表达

各组裸鼠肿瘤组织均有 NM23、TNF- α 、VEGF、NF-KBP65、PCNA 的阳性表达。与模型对照组相比较, 莪术油组、顺铂组、联合给药组的 NM23 蛋白表达水平显著降低($P < 0.01$)。莪术油组、顺铂组、联合给药组的 TNF- α 、VEGF、NF-KBP65 和 PCNA 蛋白表达水平显著低于模型对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。免疫组化结果表明, 各组给药后能降低裸鼠肿瘤组织中 NM23、TNF- α 、VEGF、NF-KBP65、PCNA 的阳性表达, 且降低程度从低到高依次为莪术油组、顺铂组和联合给药组。结果见图 2~3。

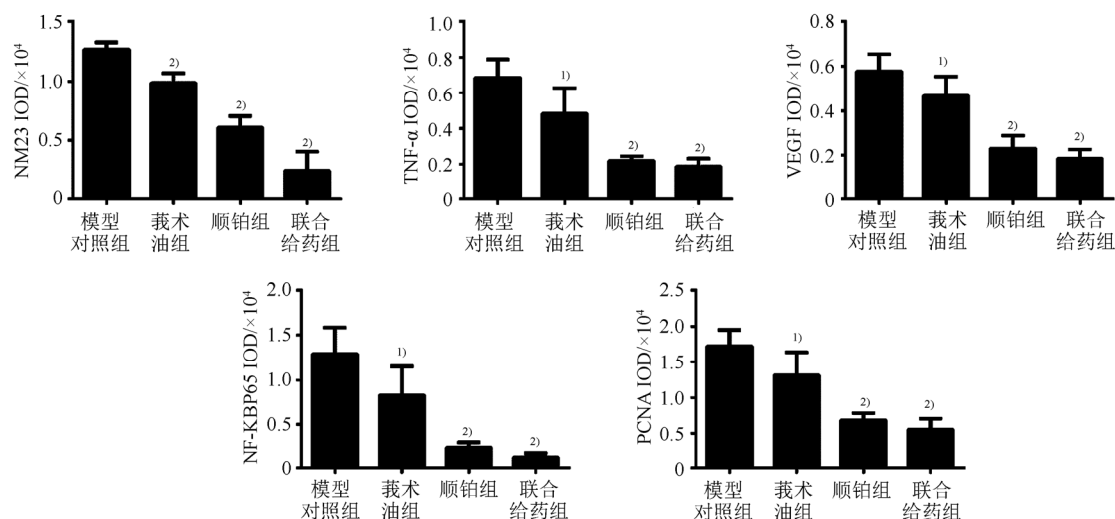


图2 免疫组化检测肿瘤组织中 NM23、TNF- α 、VEGF、NF-KBP65 和 PCNA 蛋白的表达($\bar{x} \pm s$, $n=6$)
与模型对照组比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$ 。

Fig. 2 Expression of NM23, TNF- α , VEGF, NF-KBP65 and PCNA in tumor tissues detected by immunohistochemistry($\bar{x} \pm s$, $n=6$)
Compared with model control group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$.

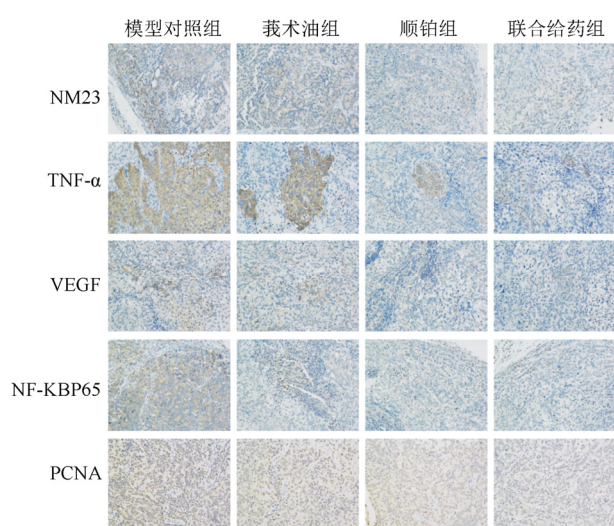


图3 肿瘤组织中 NM23、TNF- α 、VEGF、NF-KBP65 和 PCNA 蛋白的表达(200 $\times$)

Fig. 3 Expression of NM23, TNF- α , VEGF, NF-KBP65 and PCNA in tumor tissues(200 $\times$)

3.3 裸鼠血清中 IL-2、IFN- γ 的含量

与模型组对照组比较, 莪术油组、顺铂组、联合给药组的 IL-2、IFN- γ 含量均有所上升, 且顺铂组、联合给药组与模型对照组相比有统计学差异($P<0.05$)。ELISA 检测结果表明, 莪术油和顺铂给药 3 周后能提高裸鼠血清 IL-2、IFN- γ 水平, 且含量上升程度从低到高依次为莪术油组、顺铂组、联合给药组。结果见图 4。

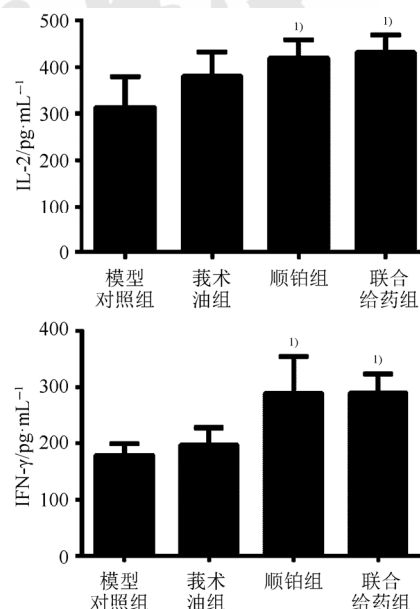


图4 移植性卵巢癌裸鼠血清中 IL-2、IFN- γ 的含量($\bar{x} \pm s$, $n=6$)
与模型对照组比较, ¹⁾ $P<0.05$ 。

Fig. 4 Level of IL-2 and IFN- γ in serum of nude rats with bearing ovarian cancer($\bar{x} \pm s$, $n=6$)
Compared with model control group, ¹⁾ $P<0.05$.

4 讨论

中医理论认为卵巢癌属癥瘕范畴, 多因情志失调、饮食失衡、毒邪侵袭、正气不足而致脏腑功能失常, 气机阻滞, 瘀血内结, 日久则积聚而发^[9]。在中医辨证论治中, 卵巢癌的发生发展是一个正虚邪实的过程, 在临床上则以扶正固本, 祛

毒攻邪治疗为主。而莪术多用于治疗症瘕积聚，可理气活血，故在卵巢癌治疗上效果颇优。

针对卵巢癌患者的临床治疗发现，莪术油和常规化疗联合治疗的总有效率显著高于常规化疗(76.67% vs 56.67%, $P < 0.05$)，且胃肠道反应、过敏反应、骨髓抑制、神经毒性等不良反应的发生率均显著低于常规化疗对照组($P < 0.05$)^[10]。现代药理学研究表明，莪术中的有效成分莪术油能明显抑制人卵巢癌 SKOV3 细胞的增殖， IC_{50} 为 $34 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，并且可以增加人卵巢癌 SKOV3/DDP 细胞对顺铂的药敏性^[11]。且莪术油可以抑制人卵巢癌顺铂化疗耐药细胞株 SKOV3/DDP 增殖并诱导其凋亡，下调 STAT3 Survivin 的表达，上调 caspase-3 的表达^[12]。这些结果都表明莪术油对卵巢癌有着良好的治疗效果，且对化疗药具有协同增敏作用。

本研究通过建立卵巢癌细胞株 HO-8910PM 荷瘤裸鼠模型作为研究对象，分别腹腔注射莪术油、顺铂、莪术油联合顺铂以及生理盐水空白对照液，观察并比较不同给药条件下裸鼠的肿瘤体积和抑瘤率，结果表明单独给药后能显著抑制裸鼠肿瘤体积的增长($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)，且莪术油+顺铂联合给药的抑瘤率数值要高于莪术油和顺铂单独给药。免疫组化检测结果显示，药物治疗后能显著降低裸鼠肿瘤组织中 NM23、TNF- α 、VEGF、NF-KBP65、PCNA 的阳性表达($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)，且降低程度从低到高依次为莪术油组、顺铂组、联合给药组，表明莪术油联合顺铂用药具有潜在的协同作用。ELISA 检测结果也表明，莪术油和顺铂给药 3 周后能提高裸鼠血清 IL-2、IFN- γ 水平，且含量上升程度从低到高依次为莪术油组、顺铂组、联合给药组。

NM23 为肿瘤转移相关基因，且与淋巴结转移密切相关。研究发现^[13]，NM23 的阳性表达是卵巢癌的早发事件，可作为预后的监测因子。白云等^[14]通过免疫组化法检测 NM23 在不同卵巢组织中的表达情况发现，与正常卵巢组和良性卵巢肿瘤组比较，恶性卵巢癌组 NM23 的累积光密度值表达率呈上升趋势，差异均有统计学意义($P < 0.05$)。本研究中，莪术油、顺铂以及莪术油+顺铂联合给药均能够显著降低裸鼠肿瘤组织中 NM23 的蛋白表达，表明莪术油单用或联合顺铂均可有效降低 NM23 在卵巢癌中的表达，起到抑制肿瘤侵袭转移的作用，这也揭示了莪术油治疗卵

巢癌的可能机制。TNF- α 和 NF-KBP65 均为炎症因子，在多种炎症反应相关疾病中表达上调^[15]。TNF- α 和 NF-KBP65 可以被多种因子激活，参与多种信号通路，调控多种黏附因子及趋化因子，促进和放大炎症反应，影响免疫系统。研究表明^[16]，顺铂可以有效降低癌症患者血清或肿瘤组织中的 TNF- α 和 NF-KBP65 水平，抑制肿瘤的增殖活性。VEGF 为肿瘤血管生成的重要调节因子，可促进血管内皮细胞增生，增加血管通透性，与肿瘤的发生及转移有关^[17]。PCNA 是细胞周期的调控蛋白，在肿瘤中与肿瘤细胞的细胞周期和增殖密切相关^[18]。本研究结果发现，药物治疗后，VEGF 和 PCNA 表达均呈显著下降趋势，说明莪术油以及莪术油联合顺铂可以通过减少肿瘤生长相关蛋白 VEGF、PCNA 的表达，抑制肿瘤血管生成和细胞增殖而发挥抗肿瘤作用。

机体的免疫状态也是影响肿瘤发生发展的重要因素，IL-2、IFN- γ 均为免疫相关细胞因子，对免疫系统具有重要的调节作用。IL-2 可维持调节性 T 细胞和效应性 T 细胞的平衡，保持机体自身免疫耐受，在自身免疫性疾病、肿瘤免疫及器官移植耐受中具有广泛的研究^[19]。IFN- γ 由细胞毒性 T 细胞、NK 细胞和 NKT 细胞产生，常作为免疫调节剂在临床上广泛用于抗肿瘤治疗^[20]。本研究结果显示，莪术油以及联合顺铂均可以显著上调 IL-2 和 IFN- γ 的表达水平，减轻肿瘤导致的免疫功能受损。

综上所述，本研究通过建立高转移人卵巢癌细胞株 HO-8910PM 荷瘤裸鼠模型，分组给药观察莪术油单独给药以及与顺铂联合用药对卵巢癌肿瘤体积，肿瘤生长相关蛋白表达以及细胞免疫功能的影响，探讨莪术油对卵巢癌的抗肿瘤效果和机制以及与顺铂联用的协同作用。结果显示，莪术油能够有效抑制卵巢癌荷瘤裸鼠移植瘤的增长，具有一定的抗肿瘤效果，其机制可能与调节肿瘤生长因子 NM23、TNF- α 、VEGF、NF-KBP65、PCNA 及免疫相关因子 IL-2、IFN- γ 的表达有关。莪术油联合顺铂用药可增加顺铂对卵巢癌肿瘤的治疗效果，具有潜在的协同作用，但还需更深入的实验研究。

REFERENCES

- [1] 尹定聪, 杨华升. 莪术油抗肿瘤作用的研究进展[J]. 中医药

- 导报, 2018, 34(3): 62-63, 69.
- [2] ZHANG W. Research survey of Chinese native medicine Ezhu [J]. J Guangxi Acad Sci(广西科学院学报), 2006, 22(z1): 481-486.
 - [3] 方刚, 肖夏清, 韩丽娟, 等. 莪术油抗肿瘤的临床应用及实验研究进展[J]. 广西中医药大学学报, 2009, 12(1): 61-63.
 - [4] 李国栋, 许付, 沈爱军. 莪术油的研究进展[J]. 中国药杂志, 2002, 37(11): 806-809.
 - [5] DING H Y, TONG Y H, XIN W X, et al. A literature review on economic evaluation of bevacizumab in treatment of ovarian cancer [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药), 2017, 34(11): 1621-1627.
 - [6] BRAY F, FERLAY J, JEMAL A, 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.
 - [7] LIANG D, YANG M C, LIN Z, et al. The effect of zedoary turmeric oil injection combined with conventional chemotherapy on life quality of the patients with early stage ovarian cancer [J]. Chin J Diffic Compl Cas(疑难病杂志), 2014, 13(5): 448-450.
 - [8] 刘竹, 韩凤娟, 吴效科, 等. 莪术油的抗肿瘤及治疗卵巢癌的研究概况[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(17): 2209-2210.
 - [9] 郭敏红, 索玉平, 郝美峰, 等. 莪术油协同卡铂对人卵巢癌耐药细胞株增殖的影响[J]. 中国药物与临床, 2016, 16(7): 1012-1014.
 - [10] 阮琼芳, 钟桂英. 莪术油和常规化疗联合治疗卵巢癌的效果分析[J]. 医学理论与实践, 2018, 31(4): 554-555.
 - [11] LI Y F, LI M, LIU S J, et al. Effect of zedoary oil on proliferation and platinum resistance of human ovarian cancer SKOV3 cell line [J]. Chin Tradit Patent Med(中成药), 2013, 35(8): 1604-1608.
 - [12] LI R X, LIU S J, KONG D S, et al. Induction of apoptosis and influence on STAT pathway in human cisplatin-resistantovary cancer cell line by zedoary oil [J]. Chin Tradit Patent Med(中成药), 2013, 35(12): 2570-2576.
 - [13] SHI H Q, HU R W, LOU S X, et al. Overexpression of p53 and nm23 in patient with ovarian carcinoma [J]. Prac Oncol J(实用肿瘤学杂志), 2005, 19(4): 269-271.
 - [14] BAI Y, XIONG Y J, LIU X G. Expressions and significances of mitofusin-2, Survivin and nm23 in ovarian cancer [J]. Mater Child Health Care China(中国妇幼保健), 2014, 29(13): 2079-2081.
 - [15] CHUFFA A, GUSTAVO L, FERREIRA M, et al. P-MAPA immunotherapy potentiates the effect of cisplatin on serous ovarian carcinoma through targeting TLR4 signaling [J]. J Ovarian Res, 2018(11): 8-18.
 - [16] 古月娟. 紫杉醇联合顺铂治疗对卵巢癌患者血清中 TNF- α 、IL-6 和 E-cadherin 水平的影响[J]. 卫生职业教育, 2017(22): 153-155.
 - [17] CHEN G W, ZHOU Y X, ZHANG J Q, et al. Study of the expression of VEGF, estrogen receptor and progesterone receptor in endometrial adenocarc and its clinicalpathologic feature [J]. J Pract Obstetrics Gynecol(实用妇产科杂志), 2016, 32(2): 96-99.
 - [18] 邓志鸿. PCNA 在肿瘤病理学上的应用[J]. 临床与实验病理学杂志, 1994(4): 331-333.
 - [19] ANTONY G K, DUDEK A Z. Interleukin 2 in cancer therapy [J]. Curr Med Chem, 2013, 17(29): 3297-3302.
 - [20] AQBI H F, WALLACE M, SAPPAL S, et al. IFN- γ orchestrates tumor elimination, tumor dormancy, tumor escape, and progression [J]. J Leukocyte Biol, 2018(103): 1219-1223.

收稿日期: 2019-01-04

(本文责编: 蔡珊珊)