

· 综述 ·

丁香酚的药理作用研究进展

易灏森, 余润宇, 杨芷胭, 余俊贤, 周芸湄, 江小英, 赵文昌*, 宋丽军*

广东医科大学 药学院, 广东 东莞 523808

摘要: 丁香酚又名 4-烯丙基愈创木酚, 是一种弱酸性酚类化合物, 主要来源于桃金娘科植物丁香干燥花蕾。丁香酚具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、心血管保护、抗病毒、降血糖、神经保护、骨细胞保护作用。因此综述了丁香酚的药理作用及其作用机制的研究进展, 为丁香酚的开发和临床应用提供参考。

关键词: 丁香酚; 抗氧化; 抗炎; 抗肿瘤; 心血管保护; 抗病毒; 降血糖

中图分类号: R965 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)06-1625-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.06.042

Research progress on pharmacological effect of eugenol

YI Haosen, YU Runyu, YANG Zhiyan, YU Junxian, ZHOU Yunmei, JIANG Xiaoying, ZHAO Wenchang, SONG Lijun

School of Pharmacy, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China

Abstract: Eugenol, also known as 4-allyl guaiacol, is a weakly acidic phenolic compound mainly derived from dried flower buds of *Eugenia caryophyllata* Thunb. in Myrtaceae family. Eugenol has antioxidant, anti-inflammatory, anti-tumor, cardiovascular protection, antiviral, hypoglycemic, neuroprotective, and osteoprotective effects. Therefore, this article reviews the research progress on pharmacological effects and mechanisms of eugenol, providing reference for the development and clinical application of eugenol.

Key words: eugenol; antioxidation; anti-inflammation; anti-tumor; cardiovascular protection; antiviral; hypoglycemic effect

丁香酚又名 4-烯丙基愈创木酚, 是一种弱酸性酚类化合物, 主要来源于桃金娘科植物丁香干燥花蕾, 亦存在于肉桂、胡椒、罗勒、肉豆蔻中。丁香酚的分子式为 $C_{10}H_{12}O_2$, 相对分子质量为 164.201, 为无色至淡黄色液体, 熔点为 $-12\sim-10\text{ }^\circ\text{C}$, 微溶于水, 溶于乙醇、丙酮、醋酸乙酯、乙醚、氯仿等有机溶剂。丁香酚以其抗氧化、抗菌、麻醉、抗炎、神经保护、抗糖尿病和抗癌活性而闻名, 在药物分析、牙科护理、家庭和个人卫生产品、食品工业中具有巨大潜力^[1-2]。丁香酚具有抗氧化作用、抗炎作用、抗肿瘤作用、心血管保护作用、抗病毒作用、降血糖作用、神经保护作用、保护骨细胞作用。因

此本文综述了丁香酚的药理作用及其作用机制研究进展, 为丁香酚的开发和临床应用提供参考。

1 抗氧化

1.1 清除自由基

丁香酚具有清除自由基的能力, 这可能与其结构中的酚羟基、双键有关, 酚羟基可以作为氢供体, 而双键则可以增加丁香酚的共轭程度, 从而提高其清除自由基的能力。同时, 随着丁香酚浓度的增加, 清除自由基的能力也随之增强。Chen 等^[3]揭示了丁香酚具有对 2,2-二苯基-1-苦味肼 (DPPH) 自由基的清除能力, 且在较低药物质量浓度下 ($<5\text{ mg/mL}$) 就能产生明显自由基清除作用。而 Chniguir 等^[4]研

收稿日期: 2024-03-18

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81973548); 广东省普通高校创新团队项目 (2022KCXTD011); 湛江市科技计划项目 (2021B01139); 广东医科大学学科建设项目 (4SG23006G)

作者简介: 易灏森 (1998—), 男, 硕士研究生, 主要从事中药药理研究。E-mail: yikhosam@163.com

*通信作者: 赵文昌 (1967—), 男, 教授, 博士, 主要从事中药药理研究。E-mail: zhaowenchang@126.com

宋丽军 (1969—), 女, 教授, 博士, 主要从事中药药理研究。E-mail: songlijun6981@126.com

究表明丁香酚在 2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的质量浓度下即可显著地通过抑制细胞外信号调节激酶 (ERK) 1/2 信号通路和 p47phox 磷酸化来阻止中性粒细胞超氧阴离子的产生。

1.2 抑制脂质过氧化

脂质过氧化反应在机体新陈代谢过程中具有重要意义。正常机体内, 脂质过氧化与新陈代谢应处于协调和动态平衡状态。一旦这种平衡由于各种因素被破坏, 会导致新陈代谢紊乱、免疫功能的下降, 进一步形成氧自由基连锁反应, 从而危害机体健康^[5]。在研究中, 对硫代巴比妥酸 (TBA) 的反应性是反映脂质过氧化的重要指标之一^[6]。Nagababu 等^[7]以大鼠肝线粒体为对象, 研究了丁香酚对 Fe^{2+} -抗坏血酸和 Fe^{2+} - H_2O_2 诱导的脂质过氧化的抗过氧化活性, 结果显示, 在丁香酚浓度为 20 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 时, 其开始抑制由这两个系统诱导的硫代巴比妥酸反应物 (TBARS) 的形成, 以及由 Fe^{2+} -抗坏血酸诱导的氧吸收和线粒体溶胀, 而在丁香酚浓度为 50 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 时可达到完全抑制, 表明丁香酚可通过抑制脂质过氧化而发挥其抗氧化作用。

1.3 提高抗氧化酶活性

抗氧化酶的主要功能是清除和降解自由基、活性氧 (ROS) 和活性氮 (RNS)。存在于线粒体、胞质溶胶和其他细胞组成部分中的内源性抗氧化酶参与捕获和修复系统的氧化损伤。抗氧化酶是机体防御机制中不可或缺的一部分, 在细胞代谢中起着至关重要的作用, 对细胞的健康生长和生存至关重要^[8]。Akdemir 等^[9]在丁香酚对顺铂诱导的睾丸损伤的抗氧化作用研究中发现, 与对照组比较, 丁香酚组 (ip 100 mg/kg) 谷胱甘肽 (GSH) 水平和谷胱甘肽过氧化物酶 (GPx)、超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT) 活性略有升高, 而顺铂组的相关指标则显著降低 ($P < 0.05$); 然而, 与顺铂组相比, 顺铂+丁香酚组的上述酶活性显著增加 ($P < 0.05$), 由此可见, 使用 100 mg/kg 丁香酚治疗降低了损伤的严重性, 治疗组抗氧化酶活性增加, 表明丁香酚能提高细胞抗氧化酶活性, 对氧化应激和细胞凋亡具有抗顺铂诱导的睾丸损伤的治疗作用。

2 抗炎

丁香酚可通过抑制中性粒细胞和巨噬细胞的趋化性, 从而抑制前列腺素合成、环氧合酶-2 (COX-2) 表达^[10], 降低炎症因子的表达水平, 由此发挥其抗炎作用。Ahmad 等^[11]研究了丁香酚凝胶对感染结

扎致大鼠牙周炎模型的治疗效果, 结果显示, 使用丁香酚凝胶进行治疗, 可令牙周炎大鼠模型炎症相关因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 表达量分别降低 59.45%、48.01%, 证明经丁香酚治疗后牙周炎大鼠模型可得到一定程度的抑制。Hobani 等^[12]研究了小剂量丁香酚对乙醇中毒大鼠的胃保护作用, 经 5、10 mg/kg 丁香酚预处理后, 能够大大降低乙醇中毒大鼠的胃溃疡指数, 并完全保护黏膜免受损伤, 其中有助炎症消退的前列腺素 E_2 (PGE $_2$) 表达增加, 同时炎症相关因子 TNF- α 、IL-6 的表达量下降, 证明丁香酚对乙醇中毒致小鼠胃溃疡模型中的炎症相关反应具有抑制作用。

3 抗肿瘤

目前对于丁香酚的抗肿瘤相关作用模式, 一般认为其通过多种机制实现, 如诱导凋亡、阻滞细胞周期以及抑制多种癌细胞系的增殖、迁移、血管生成和转移等^[13]。亦有更多研究揭示丁香酚对相关癌症具有一定治疗或辅助治疗作用。

3.1 胰腺癌

黄龙^[14]研究了丁香酚在体内外对胰腺癌细胞的作用, 通过研究证明胰腺癌中 AGR2、核因子- κB (NF- κB) 的亚基 RelA 表达水平升高是引起胰腺癌发生、病情发展的重要因素, 其中 AGR2 经实验验证为 NF- κB 的下游靶基因。观察胰腺癌细胞系在 DMSO 培养基和含丁香酚溶液的培养基中的生长情况, 结果表明, 在含 100 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 丁香酚培养基中培养的胰腺癌细胞集落形成实验集落数量较普通培养基明显减少。建立胰腺癌细胞系的小鼠异种移植模型, 对比丁香酚治疗组、空白对照组小鼠的生存期、肿瘤生长情况, 发现经 100 mg/kg 丁香酚治疗的小鼠中异种移植瘤的质量与空白对照组对比显著降低, 且小鼠的总存活率提高。丁香酚处理异种移植瘤小鼠可显著抑制小鼠的异种移植瘤 AGR2、RelA 的表达。可见, 丁香酚可通过抑制 NF- κB , 进而抑制 AGR2 的表达, 降低胰腺癌细胞的生长、增殖能力。

3.2 乳腺癌

Abdullah 等^[15]进行了丁香酚对乳腺癌细胞抑制作用的研究。该研究采用不同剂量的丁香酚处理三阴性 (MDA-MB-231) 和 HER2 阳性 (SK-BR-3) 乳腺癌细胞株, 结果显示, 当丁香酚的浓度分别为 5、10、20 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 时, MDA-MB-231 细胞的活力在孵育 24 h 后分别下降了 20%、35%、58%, 在孵育

48 h 后分别下降了 40%、65%、80%，而高浓度 40、60 $\mu\text{mol/L}$ 丁香酚可显著抑制细胞活性达 90% 以上；同时，5、10、20 $\mu\text{mol/L}$ 丁香酚也能显著降低 SK-BR-3 细胞的活力，孵育 24 h 后其分别降低 15%、30%、70%，而孵育 48 h 后则分别降低 32%、72%、80%。且丁香酚处理组的蛋白激酶 B (Akt)、叉头蛋白 O3a 抗体 (FOXO3a)、细胞周期蛋白依赖激酶抑制剂 1A (p21)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 (p27) 以及半胱天冬酶 (Caspase) 3、Caspase 9 的蛋白表达水平显著升高；同时还可通过上调 LC3、下调 NU p62 的表达水平来诱导自噬。因此证明丁香酚可通过抑制磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) /Akt/FOXO3a 通路靶向诱导乳腺癌细胞自噬和凋亡。另外，Shi 等^[16]通过研究发现 15 $\mu\text{mol/L}$ 丁香酚可通过靶向 NF- κ B 蛋白调控三阴性乳腺癌细胞的 NOD1-NF- κ B 信号通路，从而降低三阴性乳腺癌细胞的生长和转移。

3.3 肺癌

丁香酚作为候选抗癌药物，在治疗肺癌方面也具有一定的潜力。在 Li 等^[17]研究中，将人胚肺成纤维细胞 MRC-5 和肺癌腺癌 A549 细胞分别加入不同浓度丁香酚孵育 24 h，设置空白组。结果表明 100、400 $\mu\text{mol/L}$ 丁香酚可抑制肺癌细胞活力、明显抑制细胞的迁移和侵袭，经 400 $\mu\text{mol/L}$ 丁香酚处理后，肺癌细胞中 p-Akt 和基质金属蛋白酶 (MMP) -2 的表达水平降低，从而证明丁香酚具有对人肺癌细胞的肿瘤抑制作用。另外，Cui 等^[18]研究证明 100 $\mu\text{mol/L}$ 丁香酚也可通过抑制 NF- κ B 调控的 TRIM59 的表达来抑制非小细胞肺癌。

3.4 结肠癌

丁香酚作为芳香精油、食用香料中常见的成分对结肠癌的预防、治疗或辅助治疗具有一定的潜力。Jaganathan 等^[19]研究了丁香酚对结肠癌细胞的凋亡作用及其抗肿瘤机制，MTT 实验表明，丁香酚 (在 HCT-15 细胞模型上的浓度为 300 $\mu\text{mol/L}$ ，在 HT-29 细胞模型上的浓度为 500 $\mu\text{mol/L}$) 对结肠癌细胞具有显著的抗增殖作用。而细胞周期分析显示，丁香酚处理的结肠癌细胞在 sub-G₁ 期发生显著阻滞，且呈时间相关性。丁香酚还通过消耗非蛋白硫醇来转导凋亡信号，降低 MMP，从而增加 ROS 的生成。ROS 的增加一方面导致 DNA 片段化，作为凋亡的标志，另一方面也伴随着肿瘤抑制基因 p53 激活和多聚 ADP 核糖聚合酶 (PARP) 裂解的

增加。丁香酚处理后的细胞中 Caspase 3 的表达水平随着作用时间的延长而上升，最终诱导细胞凋亡。另外，研究人员针对性地研究通过靶向特定的信号传导途径，包括涉及表皮生长因子受体 (EGFR) 和 COX-2 信号通路，以更具选择性地抑制肿瘤形成的化合物^[20]。因此，研究潜在的 COX-2 抑制剂将有助于抗炎药或癌症预防药物的开发。Kim 等^[21]进行了丁香酚对 HT-29 人结肠癌细胞的生长和 COX-2 表达影响的研究，结果显示 0.4~50 $\mu\text{mol/L}$ 丁香酚均可抑制 HT-29 细胞的增殖，且可选择性降低 COX-2 mRNA 表达水平 ($\text{IC}_{50}=2.7 \mu\text{mol/L}$)，表明丁香酚可能是进一步开发的 COX-2 抑制剂，作为癌症预防药物的候选之一。

4 心血管保护

动脉粥样硬化是冠心病、外周血管病等心血管疾病的主要原因。在动脉粥样硬化的形成过程中，不同血浆脂蛋白的相对量具有重要意义，致动脉粥样硬化性脂蛋白水平的升高是引起这类疾病的先决条件^[22]。Harb 等^[23]研究了丁香酚对高胆固醇高脂肪饮食大鼠的降血脂作用机制，证明大鼠 ig 10、100 mg/kg 丁香酚，其总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白 (LDL)、动脉粥样硬化指数 (AI) 不降低，但高密度脂蛋白 (HDL) 或三酰甘油 (TG) 均能显著降低。丁香酚还可以减少高胆固醇血症大鼠肝切片中的脂肪变性和肝脏炎症，减少肝脏肿大和丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、碱性磷酸酶 (ALP) 活性，并增加 SOD、CAT 活性。Venkadeswaran 等^[24]对饲喂饮食致动脉粥样硬化的大鼠使用丁香酚进行治疗，也得到相似的结果：每日饲喂 5 mg/kg 丁香酚可显著降低大鼠 TC、血清和肝组织样品中的 TG、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 和极低密度脂蛋白胆固醇 (VLDL-C) 的水平，降低血清中的天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、ALT、ALP、乳酸脱氢酶和脂代谢酶 (脂蛋白脂肪酶、HMG-CoA 还原酶) 的水平。

心脏若在较长时间缺血后恢复血液灌流，心肌组织反而会出现更为严重的损伤和功能障碍，一般将此症状称为心肌缺血再灌注损伤^[25]。王娜等^[26]研究了基于 NF- κ B 信号通路探究丁香酚包合物对心肌缺血再灌注损伤大鼠的保护作用，结果显示，丁香酚包合物 0.24、0.48、0.96 g/kg 均可通过抑制 NF- κ B 核转位下调 p-I κ B/I κ B，上调 Bcl-2/Bax 比值，从而抑制 NF- κ B 信号通路的活化，以及降低炎症介质

表达水平、氧自由基产生，故达到抗心肌缺血再灌注损伤的作用。

5 抗病毒

Benencia 等^[27]研究了丁香酚对人类单纯疱疹病毒两种血清型 HSV-1、HSV-2 的抗病毒活性。体外实验发现，这些病毒的复制由于丁香酚的存在而被抑制。细胞毒性检测的最大无毒质量浓度为 250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，而丁香酚对 HSV-1、HSV-2 的半数抑制浓度分别为 25.6、16.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，而且在 37 $^{\circ}\text{C}$ 将 250 mg/mL 丁香酚与 HSV-1 或 HSV-2 混合 1 h 后，病毒感染能力至少下降 50%，因此能够证明丁香酚具有对 HSV-1、HSV-2 的直接杀灭作用。

Kiki^[28]研究了以丁香酚为主要成分（76.78%）的丁香精油体外抗病毒的潜力，病毒空斑实验结果表明除 HSV 外，丁香精油还对甲型肝炎病毒具有较高的抗病毒活性， $\text{IC}_{50} = (0.73 \pm 0.25) \mu\text{g}/\text{mL}$ ， $\text{SI} = 14.46$ 。Lane 等^[29]进行了丁香酚对埃博拉病毒作用效果的研究，发现丁香酚对埃博拉病毒的 EC_{50} 为 1.3 $\mu\text{mol}/\text{L}$ ，表明丁香酚对埃博拉病毒的抑制作用在低剂量下即可产生较佳效果。Dai 等^[30]测定了丁香酚的抗自噬和抗甲型流感病毒活性，并探讨了其作用机制，研究结果显示 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 丁香酚可抑制自噬和甲型流感病毒复制，抑制 ERK、p38MAPK 和 IKK/NF- κB 信号通路的激活，并对这些通路的激活剂也产生拮抗作用，推测其机制可能是丁香酚通过抑制氧化应激和 ERK1/2、p38MAPK 和 IKK/NF- κB 通路的激活，进而抑制 Beclin1-Bcl2 异源二聚体的解离和自噬，最终抑制甲型流感病毒复制。

6 降血糖

Srinivasan 等^[31]通过测定链脲佐菌素诱导糖尿病大鼠的葡萄糖代谢关键酶活性来评估丁香酚的抗高血糖潜力，结果 10 mg/kg 丁香酚可显著降低大鼠血糖和糖化血红蛋白的水平，并增加了血浆胰岛素水平。糖代谢的关键酶如己糖激酶、丙酮酸激酶、6-磷酸葡萄糖脱氢酶、糖尿病大鼠血清和血液中的葡萄糖-6-磷酸酶、果糖-1,6-双磷酸酶和肝脏标志酶、肌酸激酶和血尿素氮显著恢复至接近正常水平。此外，丁香酚可改善糖尿病大鼠体质量和肝糖原含量，证明丁香酚在糖尿病大鼠中具有抗高血糖潜力。丁香酚可能通过调控 SHP/pFOXO1/PCREB/PEPCK/G6Pase 信号转导通路调节肝脏糖脂代谢、抑制胰岛素抵抗，改善 2 型糖尿病的血糖水平和肝脏糖脂代谢紊乱。另外，张金山等^[32]研究了丁香酚

对 2 型糖尿病小鼠的降血糖作用和肝脏糖脂代谢的影响，其中丁香酚组每日给药剂量为 40 mg/kg 。结果提示丁香酚可能通过调控 SHP/pFOXO1/PCREB/PEPCK/G6Pase 信号转导通路调节肝脏糖脂代谢、抑制胰岛素抵抗，改善 2 型糖尿病的血糖水平和肝脏糖脂代谢紊乱。

7 其他

除以上作用外，丁香酚还具有神经保护作用。Garabadu 等^[33]采用东莨菪碱 ip 大鼠和不同浓度丁香酚连续给药 14 d。结果显示 25.0、50.0 mg/kg 丁香酚可减轻东莨菪碱引起的学习能力、记忆功能下降和空间记忆丧失，此外还减轻了东莨菪碱诱导的大鼠海马胆碱能功能障碍、谷氨酸神经毒性和线粒体功能障碍。因此丁香酚可通过多模式作用机制表现出神经保护和抗应激活性，并可能通过抗氧化机制在阿尔茨海默病样动物中发挥抗遗忘活性。近年来还有研究表明丁香酚具有骨细胞保护作用。Wu 等^[34]研究丁香酚对小鼠前交叉韧带横断模型的影响及其在经 IL-1 β 刺激的人软骨细胞中的相关作用通路，探讨丁香酚对骨关节炎的影响。在体外，50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 丁香酚处理 2 h 后，能有效抑制羰基氧化物间氯苯胺诱导的软骨细胞凋亡和线粒体膜电位变化，抑制由 IL-1 β 上调的血小板反应蛋白解整合素金属肽酶 4 (ADAMTS4) 和 MMP-13 的表达。在体内，每周 2 次 ip 5 mg/kg 丁香酚能有效地保护前交叉韧带横断诱导的小鼠胫骨平台关节软骨和软骨下骨的损伤，同时减少了小鼠膝关节软骨中 ADAMTS4 和 MMP-13 的上调以及 II 型胶原蛋白和聚集蛋白聚糖的下调。这些结果表明丁香酚可作为一种预防和治疗骨关节炎的有效新药。

8 结语

丁香酚具有广泛的药理作用，且体内外实验都显示其不良反应较低，在医学、食品、化妆品等领域皆具有广泛的应用前景。近年来关于丁香酚的药理作用研究主要集中在抗氧化、抗炎、抗肿瘤、保护心血管、抗病毒、保护神经等方面，但目前关于丁香酚的药理作用仍缺乏更具深度的研究，不仅尚有更多潜在的药理作用亟待发现，而且对于丁香酚已知的药理作用相关机制亦未完全明确。由于丁香酚特殊的化学性质，其长期保存和应用皆受到很大程度的限制，而目前国内外对于丁香酚相关制剂的研发课题和成果仍旧较少，缺乏面向临床应用的进一步研究和开发。因此，关于丁香酚这一具有潜力

的候选药物应进行更广泛、更深入的药理学及其机制研究；针对丁香酚稳定性、药效提升的药物制剂也亟需进一步开发，加快推进丁香酚制剂产业化，并应用于临床，对许多重点疾病的治疗方案优化具有重要意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Khalil A A, Rahman U U, Khan M R, *et al.* Essential oil eugenol: Sources, extraction techniques and nutraceutical perspectives [J]. *RSC Adv*, 2017, 7(52): 32669-32681.
- [2] Taleuzzaman M, Jain P, Verma R, *et al.* Eugenol as a potential drug candidate: A review [J]. *Curr Top Med Chem*, 2021, 21(20): 1804-1815.
- [3] Chen X, Shang S, Yan F, *et al.* Antioxidant activities of essential oils and their major components in scavenging free radicals, inhibiting lipid oxidation and reducing cellular oxidative stress [J]. *Molecules*, 2023, 28(11): 4559.
- [4] Chniguir A, Pintard C, Liu D, *et al.* Eugenol prevents fMLF-induced superoxide anion production in human neutrophils by inhibiting ERK1/2 signaling pathway and p47phox phosphorylation [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 18540.
- [5] Knapp L T, Klann E. Role of reactive oxygen species in hippocampal long-term potentiation: Contributory or inhibitory? [J]. *J Neurosci Res*, 2002, 70(1): 1-7.
- [6] Forman M B, Puett D W, Cates C U, *et al.* Glutathione redox pathway and reperfusion injury. Effect of *N*-acetylcysteine on infarct size and ventricular function. [J]. *Circulation*, 1988, 78(1): 202-213.
- [7] Nagababu E, Lakshmaiah N. Inhibitory effect of eugenol on non-enzymatic lipid peroxidation in rat liver mitochondria [J]. *Biochem Pharmacol*, 1992, 43(11): 2393-2400.
- [8] Roy Z, Bansal R, Siddiqui L, *et al.* Understanding the role of free radicals and antioxidant enzymes in human diseases [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2023, 24(10): 1265-1276.
- [9] Akdemir F N E, Yildirim S, Kandemir F M, *et al.* The antiapoptotic and antioxidant effects of eugenol against cisplatin-induced testicular damage in the experimental model [J]. *Andrologia*, 2019, 51(9): e13353.
- [10] Mohammadi N S, Özgüneş H, Başaran N. Pharmacological and toxicological properties of eugenol [J]. *Turk J Pharm Sci*, 2017, 14(2): 201-206.
- [11] Ahmad N, Ahmad F J, Bedi S, *et al.* A novel nanoformulation development of eugenol and their treatment in inflammation and periodontitis [J]. *Saudi Pharm J*, 2019, 27(6): 778-790.
- [12] Hobani Y H, Mohan S, Shaheen E, *et al.* Gastroprotective effect of low dose eugenol in experimental rats against ethanol induced toxicity: Involvement of antiinflammatory and antioxidant mechanism [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 289: 115055.
- [13] Zari A T, Zari T A, Hakeem K R. Anticancer properties of eugenol: A review [J]. *Molecules*, 2021, 26(23): 7407.
- [14] 黄龙. 丁香酚通过抑制 NF- κ B 介导的人前梯度蛋白 2 延缓胰腺癌生长的机制研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2022.
- [15] Abdullah M L, Al-Shabanah O, Hassan Z K, *et al.* Eugenol-induced autophagy and apoptosis in breast cancer cells via PI3K/AKT/FOXO3a pathway inhibition [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9243.
- [16] Shi X, Zhang W, Bao X, *et al.* Eugenol modulates the NOD1-NF-kappaB signaling pathway via targeting NF-kappaB protein in triple-negative breast cancer cells [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1136067.
- [17] Li F, Yang Z. Tumor suppressive roles of eugenol in human lung cancer cells [J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(1): 25-29.
- [18] Cui Z, Liu Z, Zeng J, *et al.* Eugenol inhibits non-small cell lung cancer by repressing expression of NF- κ B-regulated TRIM59 [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(5): 1562-1569.
- [19] Jaganathan S K, Mazumdar A, Mondhe D, *et al.* Apoptotic effect of eugenol in human colon cancer cell lines [J]. *Cell Biol Int*, 2011, 35(6): 607-615.
- [20] Mann J R, Backlund M G, DuBois R N. Mechanisms of disease: Inflammatory mediators and cancer prevention [J]. *Nat Clin Pract Oncol*, 2005, 2(4): 202-210.
- [21] Kim S S, Oh O J, Min H Y, *et al.* Eugenol suppresses cyclooxygenase-2 expression in lipopolysaccharide-stimulated mouse macrophage RAW264.7 cells [J]. *Life Sci*, 2003, 73(3): 337-348.
- [22] Lusis A J. Atherosclerosis [J]. *Nature*, 2000, 407: 233-241.
- [23] Harb A A, Bustanji Y K, Almasri I M, *et al.* Eugenol reduces LDL cholesterol and hepatic steatosis in hypercholesterolemic rats by modulating TRPV1 receptor [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 14003.
- [24] Venkadeswaran K, Thomas P A, Geraldine P. An experimental evaluation of the anti-atherogenic potential of the plant, piper betle, and its active constituent, eugenol, in rats fed an atherogenic diet [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 80: 276-88.
- [25] 刘慧敏, 陈榕, 曾滋, 等. 缺血后处理调控炎症介质对心肌缺血再灌注后急性肺损伤的保护作用 [J]. 武汉大学学报: 医学版, 2018, 39(2): 228-231
- [26] 王娜, 肖云峰, 钱新宇, 等. 基于 NF- κ B 信号通路探究丁香酚包合物对心肌缺血再灌注损伤大鼠保护作用 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(6): 3543-3548.

- [27] Benencia F, Courreges M C. *In vitro* and *in vivo* activity of eugenol on human herpesvirus [J]. *Phytother Res*, 2000, 14(7): 495-500.
- [28] Kiki M J. *In vitro* antiviral potential, antioxidant, and chemical composition of clove (*Syzygium aromaticum*) essential oil [J]. *Molecules*, 2023, 28(6): 2421.
- [29] Lane T, Anantpadma M, Freundlich J S, *et al.* The natural product eugenol is an inhibitor of the Ebola virus *in vitro* [J]. *Pharm Res*, 2019, 36(7): 104.
- [30] Dai J P, Zhao X F, Zeng J, *et al.* Drug screening for autophagy inhibitors based on the dissociation of Beclin1-Bcl2 complex using BiFC technique and mechanism of eugenol on anti-influenza A virus activity [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61026.
- [31] Srinivasan S, Sathish G, Jayanthi M, *et al.* Ameliorating effect of eugenol on hyperglycemia by attenuating the key enzymes of glucose metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 385(1-2): 159-168.
- [32] 张金山, 金国范, 刘艳, 等. 丁香酚对 2 型糖尿病小鼠的降血糖作用及肝脏糖脂代谢信号转导通路调控 [J]. *中国药理学通报*, 2022, 38(12): 1875-1881.
- [33] Garabadu D, Sharma M. Eugenol attenuates scopolamine-induced hippocampal cholinergic, glutamatergic, and mitochondrial toxicity in experimental rats [J]. *Neurotox Res*, 2019, 35(4): 848-859.
- [34] Wu Z, Wang Y, Yan G, *et al.* Eugenol protects chondrocytes and articular cartilage by downregulating the JAK3/STAT4 signaling pathway [J]. *J Orthop Res*, 2023, 41(4): 747-758.

【责任编辑 解学星】