

橙花叔醇的神经保护作用机制的研究进展

雷谊宁¹, 王威¹, 徐言¹, 张如意^{2*}

1. 湖北科技学院 药学院, 湖北 咸宁 437100

2. 湖北中医药大学 药学院, 湖北 武汉 430000

摘要: 橙花叔醇是一种倍半萜类天然产物, 具有多种药理作用, 对神经损伤具有良好的保护特性。橙花叔醇发挥神经保护作用机制包括抑制氧化应激、抑制炎症反应、改善神经递质和抑制细胞凋亡、调节细胞色素 P450 酶活性。总结了橙花叔醇的神经保护作用机制的研究进展, 为橙花叔醇在神经系统疾病治疗中的应用提供理论依据。

关键词: 橙花叔醇; 神经保护; 氧化应激; 炎症反应; 神经递质; 细胞凋亡; 细胞色素 P450 酶活性

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)08-2177-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.08.041

Research progress on mechanism of neuroprotective effect of nerolidol

LEI Yining¹, WANG Wei¹, XU Yan¹, ZHANG Ruyi²

1. School of Pharmacy, Hubei Institute of Science and Technology, Xianning 437100, China

2. School of Pharmacy, Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430000, China

Abstract: Nerolidol is a natural sesquiterpene product with various pharmacological effects, and has good protective properties against nerve damage. The neuroprotective mechanism of nerolidol includes inhibiting oxidative stress, suppressing inflammatory response, improving neurotransmitters and preventing cell apoptosis, and regulating cytochrome P450 enzyme activity. This article summarizes the research progress on neuroprotective mechanism of nerolidol, providing a theoretical basis for its application in treatment of neurological diseases.

Key words: nerolidol; neuroprotective effect; oxidative stress; inflammatory response; neurotransmitter; cell apoptosis; cytochrome P450 enzyme activity

橙花叔醇是一种倍半萜类天然产物, 又名 3,7,11-三甲基-1,6,10-十二碳三烯-3-醇, 存在于多种具有花香气味的花卉和植物中, 如水仙茶^[1]、仙人掌^[2]。橙花叔醇为黄色液体, 具有特有的花香, 分子式为 $C_{15}H_{26}O$, 相对分子质量为 222.37, 25 °C 时密度为 0.875 g/mL, 沸点 276 °C, 20 °C 时溶解度为 14 mg/L^[3]。目前橙花叔醇有顺式和反式两种几何异构体 (图 1)。橙花叔醇被用于多种洗发水、香水和洗涤剂等工业品和饮品, 包括武夷岩茶^[4]、玫瑰酒^[5], 全球每年使用量在 10~100 t。众所周知, 橙花叔醇具有多种药理作用, 如抗炎、抗氧化、抗菌、抗寄生虫、抗肿瘤等, 此外被美国食品药品监督管理局 (FDA) 作为安全的食品调味剂。橙花叔醇具有良好

的吸收特性, 透过血脑屏障的能力强, 安全无毒能直接口服的特性使其对一系列神经退行性疾病 (阿尔茨海默病、抑郁症等) 提供有效的神经保护作用^[6]。有研究对云南香椿精油分析发现, 橙花叔醇可能是治疗抑郁症的重要化合物^[7]。研究发现, 橙花叔醇对神经损伤具有良好的保护特性^[8-9]。橙花叔醇发挥神经保护作用的分子机制是复杂的、多方面的。过去的多年中研究已经发现, 橙花叔醇发挥神经保护作用机制包括抑制氧化应激、抑制炎症反应、改善神经递质和抑制细胞凋亡、调节细胞色素 P450 (CYP450) 酶活性。本文总结了橙花叔醇的神经保护作用机制的研究进展, 为橙花叔醇在神经系统疾病治疗中的应用提供理论依据。

收稿日期: 2024-04-19

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81870576); 国家自然科学基金地区科学基金项目 (2023AFD111)

作者简介: 雷谊宁, 男, 硕士研究生。E-mail: leiying316@163.com

*通信作者: 张如意, 女, 博士研究生。E-mail: zhangry@hbust.edu.cn

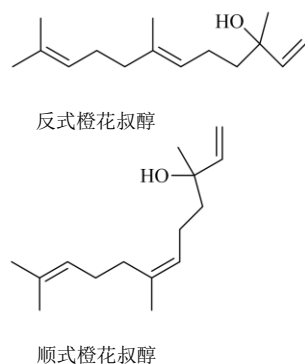


图 1 反式橙花叔醇和顺式橙花叔醇的结构

Fig. 1 Structures of trans-nerolidol and cis-nerolidol

1 抑制氧化应激

氧化是一种代谢过程，为基本的细胞活动产生必要的能量。然而活细胞中的氧代谢会导致自由基的产生，称为活性氧自由基（ROS），如果不适当地控制，可能会造成广泛的损害^[10]。越来越多的证据表明，氧化应激在神经退行性疾病的发生、发展中起到了关键作用。ROS 的过量产生和积累导致氧化应激条件，进而诱导脂质过氧化、蛋白质氧化，最终导致神经组织内的膜损伤、细胞骨架异常和 DNA 损伤。因此寻找一种强大的抗氧化剂对神经退行性疾病是重要的治疗策略。

大量研究表明橙花叔醇有强效抗氧化作用，这可能是其发挥神经保护作用的重要机制。橙花叔醇能减少神经细胞的氧化应激对抗神经元损伤来保护神经细胞^[11]。ROS 的产生受多种抗氧化防御途径的调控，包括磷酸肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B（PI3K/Akt）途径、核因子- κ B 相关因子 2（Nrf2）途径。有研究通过分子对接发现，PI3K/Akt、增殖细胞核抗原（PCNA）与橙花叔醇具有良好的结合能力，而橙花叔醇（44~539 μ mol/L）能以剂量相关性抑制人喉癌 Hep 2 细胞的生长繁殖，主要机制是通过影响线粒体中 ROS，进而诱导细胞凋亡机制调节蛋白 PI3K/Akt 影响细胞生长^[12]。骨肉瘤 MG-63 细胞和平滑肌瘤细胞也证明了这个观点^[13-15]。此外，在埃文西锥虫感染的小鼠中，纳米橙花叔醇（1.0 mL/kg，5 d）能改善 Na^+ ， K^+ -ATP 酶和乙酰胆碱酯酶（AChE）活性，并减少埃文西锥虫感染小鼠大脑中的氧化应激来防止行为障碍^[16]。同时橙花叔醇也能改善脂质过氧化（LPO）、血浆超氧化物歧化酶（SOD）和谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-Px）等氧化应激指标^[17]。计算机模拟研究显示橙花叔醇与 Nrf2

有很强的结合能力，体内研究结果也表明，橙花叔醇（200 mL/kg，14 d）能影响 Nrf2 通路，减少环磷酸腺苷诱导的氧化应激和神经毒性^[18]。此外，在戊四唑造成的惊厥小鼠中橙花叔醇（12.5、25、50 mg/kg，43 d）也能抑制氧化应激减少抑郁和记忆功能障碍^[7]。总之，橙花叔醇对氧化应激引起的神经毒性作用的抗氧化防御功能主要取决于其清除自由基的能力和内源性抗氧化信号通路的激活，如 Nrf2、PI3K/Akt 通路。

2 抑制炎症反应

神经炎症是导致神经损伤的重要因素，神经炎症的特征是小胶质细胞和星形胶质细胞的慢性激活，可由多种因素引起，如创伤性脑损伤、微生物感染、药物、神经毒素或毒性代谢物^[19]。小胶质细胞和星形胶质细胞的激活通常导致多种促炎介质和神经毒性细胞因子的分泌。这反过来又助长了神经元损伤和神经炎症的有害循环，最终导致神经退行性疾病的慢性进展。减少神经炎症是治疗神经退行性疾病的重要手段，寻找一种能减少神经炎症的药物也为保护神经提供了新思路。

橙花叔醇是一种强大的有前途的抗神经炎症药物，能通过多种信号通路来调节由感染、缺血再灌注、毒素等引起的炎症反应，同时橙花叔醇也能影响小胶质细胞等神经元细胞。在脂肪性肝炎模型中，橙花叔醇能明显改善脂肪变性（大囊泡和微囊泡）、肝细胞变性、炎性细胞浸润和促炎因子 TNF- α 等^[20]。此外，橙花叔醇通过调节核因子- κ B（NF- κ B）/丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）细胞信号通路具有强大的抗炎活性^[18, 21]。而橙花叔醇（200 mL/kg，5 d）也能通过 NF- κ B/cleaved Caspase-3/转化生长因子- β （TGF- β ）信号通路改善环磷酸腺苷诱导肾脏炎症和细胞凋亡^[22]。此外，Tol 样受体 4（TLR4）/NF- κ B p65 信号通路也被橙花叔醇调节而影响炎症信号^[23-24]。在帕金森和阿尔茨海默病模型中也发现橙花叔醇（50 mL/kg，28 d）能减少小胶质细胞和星形胶质细胞的激活，并减少促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的释放，有效改善神经炎症^[8, 25]。此外，橙花叔醇也能通过 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3（NLRP3）/Caspase-1 信号通路减少环磷酸腺苷导致的神经炎症和神经毒性^[26]。同时通过由醋酸扭腹试验、福尔马林试验和热板试验对小鼠疼痛和炎症测定中发现，橙花叔醇（200、300、400 mg/kg）通过 γ -氨基丁酸（GABA）能系统能减少腹部痉挛

和炎症反应^[27]。此外,纳米制剂和载体给药等治疗方式的发展增强了橙花叔醇对各种疾病的疗效,并增加了其透过血脑屏障、靶向脑运输的能力^[28]。如橙花叔醇载体给药能改善肾缺血再灌注导致的肾功能的下降、炎症的发生、凋亡等^[12]。橙花叔醇的纳米制剂能有效改善环磷酰胺导致的神经毒性、神经炎症和氧化应激^[26]。纳米球包裹的橙花叔醇也能保护由锥虫引起的脑损伤^[29]。综上所述,橙花叔醇对炎症反应的抑制促成了它的神经保护作用,而这些作用主要是通过 NF- κ B、NLRP3 和 MAPK 通路以及直接调节促炎细胞因子分泌来介导的。

3 改善神经递质和抑制细胞凋亡

神经递质在促进神经元内通讯和神经行为功能方面起着关键作用。AChE、BDNF、5-羟色胺、Na⁺, K⁺-ATP 酶活性在神经退行性疾病的发生中都至关重要^[30-31]。阿尔茨海默病与乙酰胆碱神经递质减少直接相关。橙花叔醇能调节 BDNF、乙酰胆碱、CREB-1 等神经递质影响神经退行性疾病^[8, 16]。研究表明,橙花叔醇能增加 DA、NE、5-羟色胺和 BDNF 水平^[7-8, 26]。橙花叔醇能减低 AChE 活性保护神经,治疗创伤性脑损伤^[9]。此外橙花叔醇纳米球能改善 Na⁺, K⁺-ATP 酶和 AChE 活性,逆转记忆障碍^[16]。

细胞凋亡是细胞程序性死亡的一种重要形式,目前已知有多种因素能诱导细胞凋亡,如炎症、氧化和线粒体功能障碍,而对于神经细胞的凋亡是神经保护的重点。橙花叔醇在心脏、肾脏毒性中已经表现出显著的细胞保护作用^[22, 32],而其在神经细胞中也能通过 NRF2 和 NF- κ B 信号通路减少炎症和氧化应激,进而改善海马和皮层结构异常保护神经^[18]。研究发现,纳米球中负载橙花叔醇能够通过调节脑一氧化氮代谢物 NOx 防止 DNA 损伤和细胞凋亡^[29]。

总之,这些研究证明了橙花叔醇对神经递质和细胞凋亡的作用,也表明了其在神经保护特性方面的特殊潜力。

4 调节 CYP450 酶活性

与阿尔茨海默病的有关的认知障碍(如焦虑、抑郁等)往往与其他疾病并存,需要多途径治疗,而多种药物方案会引起药物间相互作用和不良反应,FDA 建议并批准了药物代谢基因常见变体的基因分型测试,如 CYP450^[33]。相关研究也强调了 CYP450 在神经系统疾病的发生或治疗中可能发挥的关键作用,因为它对温度控制、维持脑胆固醇稳

态、神经肽释放和神经递质水平调节的影响。

反式橙花叔醇、顺式橙花叔醇均能抑制 CYP1A、CYP2B 和 CYP3A 亚家族的活性^[34]。CYP2C19、CYP1A2 是多种药物代谢的关键酶,与中风和神经退行性疾病之间有重要联系^[35-36]。顺式橙花叔醇(100~250 μ mol/L)能通过 CYP2C19 和 CYP1A2 氧化诱导肝癌细胞的内质网应激和细胞死亡^[37]。此外,反式橙花叔醇能抑制 CYP3A4 的活性^[38]。CYP82G1 (At3g25180)是拟南芥 CYP450 家族的细胞色素 P82 单加氧酶,而橙花叔醇对 CYP82G1 特异性很强,可能暗示两者之间的重要联系^[39]。

迄今未有文献报道橙花叔醇直接诱导 CYP450 酶从而调控其它药物的代谢。关于橙花叔醇和 CYP450 酶之间相互作用的信息仍然有限,需要进一步研究精确的分子机制。

5 结语

大量体内和体外实验表明,橙花叔醇能对创伤性脑损伤、多种毒物诱导的神经毒性和神经退行性疾病(如阿尔兹海默病等)产生神经保护作用。橙花叔醇强大的神经保护作用背后的分子机制包含多种生物学机制,包括抗氧化、抗炎和抗凋亡^[40]。橙花叔醇神经保护特性的分子机制可能涉及到多个靶点和多种机制,包括抗氧化、抗炎、影响神经递质、细胞凋亡和调节 CYP450 酶(图 2)。目前已有多项研究表明,口服橙花叔醇对慢性神经退行性疾病和脑梗死等引起的脑损伤有神经保护作用。由于肝脏的首关消除效应,导致橙花叔醇的口服生物利用度较低,但腹腔注射的生物利用度比口服高。由于橙花叔醇口服无毒和强大的血脑屏障透过能力是其被用作神经保护药物的首要条件,也是其具有神经保护的主要机制,但仍然需更多研究来验证。

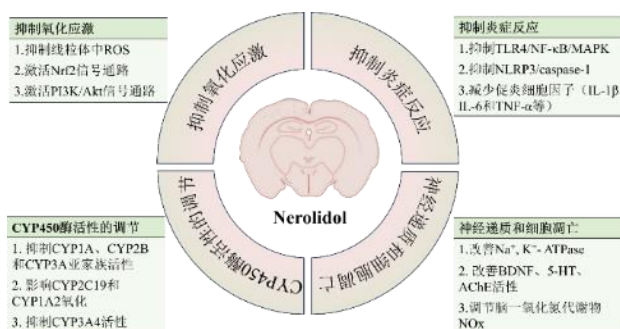


图 2 橙花叔醇的神经保护机制

Fig. 2 Mechanism of nerolidol neuroprotection

通过对橙花叔醇制剂的不断研究, 纳米制剂等已经成为关键策略, 如纳米工程脂质载体能直接影响神经炎症和神经递质发挥神经保护的作用^[26]。未来的研究有望能进一步阐明橙花叔醇的神经保护作用, 并理解其分子机制, 同时优化治疗剂型, 提高生物利用度。此外, 橙花叔醇对 CYP450 酶的调控可能有更深层度的意义, 而不仅仅局限于动物模型中, 可更好地应用到临床上, 同时这也为研究橙花叔醇发挥神经保护提供了重要途径。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ye J, Wa Y, Lin S, *et al.* Effect of processing on aroma intensity and odor characteristic of Shuixian (*Camellia sinensis*) tea [J]. *Food Chem: X*, 2023, 17: 100616.
- [2] Albuquerque-lima S, Domingos-melo A, Milet-pinhoiro P, *et al.* The iconic cactus of the Caatinga dry forest, *Cereus jamacaru* (Cactaceae) has high sphingophily specialization and pollinator dependence [J]. *An Acad Bras Cienc*, 2023, 95(Suppl 1): e20220460.
- [3] De Carvalho R B F, De Almeida A A C, Campelo N B, *et al.* Nerolidol and its pharmacological application in treating neurodegenerative diseases: A review [J]. *Recent Pat Biotechnol*, 2018, 12(3): 158-168.
- [4] Wang D, Liu Z, Lan X, *et al.* Unveiling the aromatic intricacies of Wuyi Rock Tea: A comparative study on sensory attributes and odor-active compounds of Rougui and Shuixian varieties [J]. *Food Chem*, 2024, 435: 137470.
- [5] Li N, Li G, Li A, *et al.* Synergy effect between fruity esters and potential odorants on the aroma of Hutai-8 rose wine revealed by threshold, S-curve, and σ - τ plot methods [J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(37): 13869-13879.
- [6] Lapczynski A, Bhatia S P, Letizia C S, *et al.* Fragrance material review on nerolidol (isomer unspecified) [J]. *Food Chem Toxicol*, 2008, 46(Suppl 11): S247-S2450.
- [7] Kaur D, Pahwa P, Goel R K. Protective effect of nerolidol against pentylenetetrazol-induced kindling, oxidative stress and associated behavioral comorbidities in mice [J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(11): 2859-2867.
- [8] Taheri P, Yaghmaei P, Hajebrahimi Z, *et al.* Neuroprotective effects of nerolidol against Alzheimer's disease in Wistar rats [J]. *Drug Dev Res*, 2022, 83(8): 1858-66.
- [9] Kaur A, Jaiswal G, Brar J, *et al.* Neuroprotective effect of nerolidol in traumatic brain injury associated behavioural comorbidities in rats [J]. *Toxicol Res*, 2021, 10(1): 40-50.
- [10] Slyvka Y, Wang Z, Yee J, *et al.* Antioxidant diet, gender and age affect renal expression of nitric oxide synthases in obese diabetic rats [J]. *Nitric Oxide*, 2011, 24(1): 50-60.
- [11] Neto J D N, de Almeida A A C, da Silva Oliveira J, *et al.* Antioxidant effects of nerolidol in mice hippocampus after open field test [J]. *Neurochem Res*, 2013, 38(9): 1861-1870.
- [12] Hammad F T, Al-Salam S, Ahmad R, *et al.* The effect of nerolidol renal dysfunction following ischemia-reperfusion injury in the rat [J]. *Nutrients*, 2023, 15(2): 455
- [13] Yu Y, Velu P, Ma Y, *et al.* Nerolidol induced apoptosis via PI3K/JNK regulation through cell cycle arrest in MG-63 osteosarcoma cells [J]. *Environ Toxicol*, 2022, 37(7): 1750-1758.
- [14] Balakrishnan V, Ganapathy S, Veerasamy V, *et al.* Nerolidol assists cisplatin to induce early apoptosis in human laryngeal carcinoma Hep 2 cells through ROS and mitochondrial-mediated pathway: An *in vitro* and *in silico* view [J]. *J Food Biochem*, 2022, 46(12): e14465.
- [15] Dong J R, Chang W W, Chen S M. Nerolidol inhibits proliferation of leiomyoma cells via reactive oxygen species-induced DNA damage and downregulation of the ATM/Akt pathway [J]. *Phytochemistry*, 2021, 191: 112901.
- [16] Baldissera M D, Souza C F, Grando T H, *et al.* Nerolidol-loaded nanospheres prevent behavioral impairment via ameliorating Na⁺, K⁺-ATPase and AChE activities as well as reducing oxidative stress in the brain of *Trypanosoma evansi*-infected mice [J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2017, 390(2): 139-148.
- [17] Bolzan L P, Barroso D C, Souza C F, *et al.* Dietary supplementation with nerolidol improves the antioxidant capacity and muscle fatty acid profile of *Brycon amazonicus* exposed to acute heat stress [J]. *J Therm Biol*, 2021, 99: 103003.
- [18] Iqbal A, Sharma S, Najmi A K, *et al.* Nerolidol ameliorates cyclophosphamide-induced oxidative stress, neuroinflammation and cognitive dysfunction: Plausible role of Nrf2 and NF- κ B [J]. *Life Sci*, 2019, 236: 116867.
- [19] Leng F, Edison P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: Where do we go from here? [J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17(3): 157-72.
- [20] Sabir U, Irfan H M, Alamgeer, *et al.* Downregulation of hepatic fat accumulation, inflammation and fibrosis by nerolidol in purpose built western-diet-induced multiple-hit pathogenesis of NASH animal model [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 150: 112956.
- [21] Arunachalam S, Meeran M F N, Azimullah S, *et al.* Nerolidol attenuates oxidative stress, inflammation, and apoptosis by modulating Nrf2/MAPK signaling pathways in doxorubicin-induced acute cardiotoxicity in rats [J].

- Antioxidants*, 2021, 10(6): 984
- [22] Iqbal A, Najmi A K, Md S, *et al.* Oral delivery of nerolidol alleviates cyclophosphamide-induced renal inflammation, apoptosis, and fibrosis via modulation of NF- κ B/cleaved caspase-3/TGF- β signaling molecules [J]. *Drug Deliv*, 2023, 30(1): 2241661.
- [23] Iqbal A, Syed M A, Ali J, *et al.* Nerolidol protects the liver against cyclophosphamide-induced hepatic inflammation, apoptosis, and fibrosis via modulation of Nrf2, NF- κ B p65, and caspase-3 signaling molecules in Swiss albino mice [J]. *BioFactors*, 2020, 46(6): 963-973.
- [24] Lin Y M, Badrealam K F, Kuo W W, *et al.* Nerolidol improves cardiac function in spontaneously hypertensive rats by inhibiting cardiac inflammation and remodelling associated TLR4/ NF- κ B signalling cascade [J]. *Food Chem Toxicol*, 2021, 147: 111837.
- [25] Javed H, Azimullah S, Khair S B A, *et al.* Neuroprotective effect of nerolidol against neuroinflammation and oxidative stress induced by rotenone [J]. *BMC Neurosci*, 2016, 17(1): 58.
- [26] Iqbal A, Syed M A, Najmi A K, *et al.* Nano-engineered nerolidol loaded lipid carrier delivery system attenuates cyclophosphamide neurotoxicity-Probable role of NLRP3 inflammasome and caspase-1 [J]. *Exp Neurol*, 2020, 334: 113464.
- [27] Fonsêca D V, Salgado P R R, de Carvalho F L, *et al.* Nerolidol exhibits antinociceptive and anti-inflammatory activity: involvement of the GABAergic system and proinflammatory cytokines [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2016, 30(1): 14-22.
- [28] Ahmad R M, Greish Y E, El-Maghraby H F, *et al.* Preparation and characterization of blank and nerolidol-Loaded chitosan-alginate nanoparticles [J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2022, 12(7): 1183.
- [29] Baldissera M D, Souza C F, Riéffel R C, *et al.* Protective effect of nerolidol-loaded in nanospheres against cerebral damage caused by *Trypanosoma evansi* [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2018, 391(7): 753-759.
- [30] 孙佳磊, 朱仁德, 吴静, 等. 新型 AChE 抑制剂胡椒碱衍生物对阿尔茨海默病小鼠的治疗作用评价 [J]. *中国药理学通报*, 2023, 39(11): 2064-2069.
- [31] Dai R, Sun Y, Su R, *et al.* Anti-Alzheimer's disease potential of traditional chinese medicinal herbs as inhibitors of BACE1 and AChE enzymes [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 154: 113576.
- [32] Meeran M F N, Azimullah S, Mamoudh H H, *et al.* Nerolidol, a sesquiterpene from the essential oils of aromatic plants, attenuates doxorubicin-induced chronic cardiotoxicity in rats [J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(26): 7334-7343.
- [33] Cacabelos R, Carril J C, Corzo L, *et al.* Pharmacogenetics of anxiety and depression in Alzheimer's disease [J]. *Pharmacogenomics*, 2023, 24(1): 27-57.
- [34] Špičáková A, Szotáková B, Dimunová D, *et al.* Nerolidol and farnesol inhibit some cytochrome P450 activities but did not affect other xenobiotic-metabolizing enzymes in rat and human hepatic subcellular fractions [J]. *Molecules*, 2017, 22(4): 509
- [35] Liu X, Ju G, Huang X, *et al.* Escitalopram population pharmacokinetics and remedial strategies based on CYP2C19 phenotype [J]. *J Affective Disord*, 2023, 346: 64-74.
- [36] Wang A, Xie X, Tian X, *et al.* Ticagrelor-aspirin versus clopidogrel-aspirin among CYP2C19 loss-of-function carriers with minor stroke or transient ischemic attack in relation to renal function: A post hoc analysis of the CHANCE-2 trial [J]. *Ann Intern Med*, 2022, 175(11): 1534-1542.
- [37] Biazi B I, Zanetti T A, Baranoski A, *et al.* Cis-nerolidol induces endoplasmic reticulum stress and cell death in human hepatocellular carcinoma cells through extensive CYP2C19 and CYP1A2 oxidation [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2017, 121(4): 334-341.
- [38] Špičáková A, Bazgier V, Skálová L, *et al.* Beta-caryophyllene oxide and trans-nerolidol affect enzyme activity of CYP3A4 - *in vitro* and *in silico* studies [J]. *Physiol Res*, 2019, 68(Suppl 1): S51-S58.
- [39] Lee S, Badieyan S, Bevan D R, *et al.* Herbivore-induced and floral homoterpene volatiles are biosynthesized by a single P450 enzyme (CYP82G1) in Arabidopsis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(49): 21205-21210.
- [40] Baldissera M D, Souza C F, da Silva A S, *et al.* Benefits of nanotechnology: Dietary supplementation with nerolidol-loaded nanospheres increases survival rates, reduces bacterial loads and prevents oxidative damage in brains of Nile tilapia experimentally infected by *Streptococcus agalactiae* [J]. *Microb Pathog*, 2020, 141: 103989.