

• 综 述 •

抗癌活性植物精油的主要功效成分及作用机制研究进展

朱丽云^{1,2}, 张春苗^{1,2}, 高永生^{1,2*}, 宋林珍^{1,2}, 陈 玮³, 泮莞坤^{1,2}, Wang Sunan⁴, 李素芳^{1,2}

1. 中国计量大学 海洋食品加工质量控制技术与仪器国家地方联合工程实验室, 浙江 杭州 310018

2. 中国计量大学 浙江省海洋食品品质及危害物控制技术重点实验室, 浙江 杭州 310018

3. 浙江理工大学生命科学学院, 浙江 杭州 310018

4. Canadian Food and Wine Institute, Niagara College, 135 Taylor Road, Niagara-on-the-Lake, Ontario, LOS 1JO, Canada

摘 要: 癌症是严重威胁人类健康的顽疾, 致死率高。现代医学中常用的治疗癌症的放化疗方法毒副作用大, 而抗癌植物精油具有多靶点、多效应、不良反应低、不易产生耐药性及提高机体免疫力等优势, 在癌症治疗中得到高度重视。对植物精油的主要活性成分及其抗癌机制进行综述。已有研究报道中有抗癌活性的精油主要包括柠檬香茅、鼠尾草、泽兰蒿、薰衣草、野芹菜、橘皮、杨梅叶等 19 种植物精油, 其中柠檬烯、 β -榄香烯、薄荷醇、广藿香醇、百里酚、丁香酚、柠檬醛、 β -石竹烯及其氧化物等成分可能是抗癌精油主要功效成分。

关键词: 植物精油; 抗肿瘤活性; 柠檬烯; β -榄香烯; 薄荷醇; 广藿香醇; 百里酚; 丁香酚; 柠檬醛; β -石竹烯

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)06-1229-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.06.030

Advance in main functional ingredients and mechanism of anticancer plant essential oils

ZHU Li-yun^{1,2}, ZHANG Chun-miao^{1,2}, GAO Yong-sheng^{1,2}, SONG Lin-zhen^{1,2}, CHEN Wei³, PAN Wan-kun^{1,2}, WANG Sunan⁴, LI Su-fang^{1,2}

1. National & Local United Engineering Lab of Quality Controlling Technology and Instrumentation for Marine Food, China Jiliang University, Hangzhou 310018, China

2. Key Laboratory of Marine Food Quality and Hazard Controlling Technology of Zhejiang Province, China Jiliang University, Hangzhou 310018, China

3. College of Life Sciences, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China

4. Canadian Food and Wine Institute, Niagara College, 135 Taylor Road, Niagara-on-the-Lake, Ontario, LOS 1JO, Canada

Abstract: Cancer is a serious threat to human health with a high fatality rate. Modern anticancer methods, including surgery, radiotherapy, and chemotherapy, commonly have more serious side effects. Anticancer plant essential oils which now attach great importance to cancer treatment, have many advantages such as multi-target, multi-effect, low adverse reaction, improving the body immunity, not easy to produce drug resistance, etc. The main active ingredients and the anticancer mechanism of essential oils were reviewed in this paper. Nineteen kinds of plant essential oils, including *Cymbopogon flexuosus*, *Salvia officinalis*, *Lycopus lucidus*, *Lavandula angustifolia*, *Smyrniolus olusatrum*, peel of *Citrus reticulata*, leaves of *Myrica rubra*, and so on, displayed their prominent anti-cancer activities. Specifically, limonene, β -elemene, menthol, patchouli alcohol, thymol, eugenol, citral, β -caryophyllene, and their oxide may be the main anticancer composition of plant essential oils.

Key words: plant essential oils; anticancer activity; limonene; β -elemene; menthol; patchouli alcohol; thymol; eugenol; citral; β -caryophyllene

癌症也称恶性肿瘤, 是肿瘤干细胞在长期的自我更新过程中, 由多基因突变导致干细胞生长失控、

停滞在分化某一阶段, 无限增殖所形成的异常组织或器官。目前, 常规的治疗手段包括外科手术、化

收稿日期: 2016-08-12

基金项目: 国际合作项目 (40-16)

作者简介: 朱丽云, 副教授, 主要从事植物源天然活性成分研究。Tel: (0571)86835703 E-mail: zly@cjl.edu.cn

*通信作者 高永生, 副教授, 主要从事植物天然活性成分研究与开发。Tel: (0571)86835703 E-mail: gaoy999@126.com

学治疗和放射治疗,临床上一一般采用手术清除肿瘤细胞,并结合化疗、放疗对全身和局部可能残留的肿瘤细胞进行彻底杀灭。化疗药物种类繁多,主要包括烷化剂、抗代谢类、抗生素类、植物类以及其他抗肿瘤药物。临床中使用的化疗药物大部分为化学合成药物,对肿瘤细胞虽有一定的选择性,但一般对癌细胞和正常细胞均具有毒性作用,在杀灭癌细胞的同时也会不可避免地损伤正常细胞、组织和器官,从而出现药物不良反应,表现为身体衰弱、消化道反应、炎症反应、骨髓抑制、免疫功能下降,对心脏、肝脏、肾脏、神经系统等产生损害等。天然抗癌活性成分具有多靶点、多效应,增强机体免疫力,不易产生耐药性和毒副作用小等特点,主要包括多酚类、生物碱类、多糖类、皂苷类及萜类等。植物精油是植物的次生代谢产物,一般相对分子质

量较小,可随水蒸气蒸出,是具有一定气味的油状液体物质的总称。植物精油的组成成分十分复杂,主要含各种萜类化合物、芳香族化合物、脂肪族化合物和含氮含硫化合物等。近年来,国内外对植物精油在抗氧化、抑菌、消炎、抗肿瘤等方面的生物活性研究十分活跃,开发天然植物抗癌活性成分已成为研究热点。

1 植物精油的抗癌活性研究

据报道,柠檬香茅精油、鼠尾草精油、泽兰蒿精油、薰衣草精油、野芹菜精油、巴豆叶精油、橘皮精油、杨梅叶精油等植物精油对多种肿瘤细胞均具有一定的抑制作用,能抗人鼻咽癌、非小细胞肺癌、卵巢癌、胃癌和白血病等肿瘤细胞。具有抗癌活性植物精油的种类、主要成分及抑制的肿瘤细胞见表1。

表1 植物精油的抗癌作用

Table 1 Anticancer effect of plant essential oils

序号	精油来源植物	主要成分	作用对象	文献
1	鼠尾草 <i>Salvia officinalis</i>	1,8-桉树脑含氧单萜 (41.2%)、倍半萜烃 (19.9%)	人黑色素瘤细胞 A375、人皮肤黑色素瘤细胞 M14、鼠黑色素瘤细胞 A2058	1
2	卡卓法 <i>Cedrelopsis grevei</i>	(E)- β -金合欢烯 (27.6%)、 δ -杜松烯 (14.5%)、 α -蒎烯 (7.7%)、 β -榄香烯 (7.0%)	人乳腺癌细胞 MCF-7	2
3	泽兰蒿 <i>Lycopus lucidus</i> var. <i>hirtus</i>	α -葑草烯 (16.0%)、 β -石竹烯 (10.7%)、蛇麻烯环氧化物 II (10.5%)、石竹烯氧化物 (8.9%)、月桂烯 (8.7%)、对甲基异丙基苯甲烷 (4.1%)	人肝癌细胞 Bel-7402	3
4	巴豆叶 <i>Croton flavens</i>	绿花烯 (12.2%)、吉马酮 (5.3%)、(E)- γ -红没药烯 (5.3%)、 β -石竹烯 (5.0%)	人肺癌细胞 A549、人结肠腺癌上皮细胞 DLD-1	4
5	柠檬香茅 <i>Cymbopogon flexuosus</i>	β -蒎烯 (6.2%)、芳樟醇 (1.4%)、香茅醛 (1.8%)、(S)-顺式-马鞭草烯醇 (1.4%)、香茅醇 (1.6%)、柠檬醛 b (31.1%)、柠檬醛 a (42.5%)	神经母细胞瘤细胞 IMR-32、白血病原髓细胞 HL-60	5-6
6	薰衣草 <i>Lavender angustifolia</i>	乙酸芳樟酯 (32.5%)、芳樟醇 (28.7%)、石竹烯 (5.8%)、桉叶油醇 (3.6%)、4-松油醇 (2.9%)	人肝癌细胞 HepG2	7-8
7	山苍子 <i>Litsea cubeba</i>	E-柠檬醛 (44.7%)、Z-柠檬醛 (34.6%)、柠檬烯 (11.7%)、甲基庚烯酮 (2.3%)、芳樟醇 (1.3%)	小鼠肝癌细胞 Hepa 1c1c7	9-10
8	棒柄瓜哇 <i>Cleidion javanicum</i> 叶	乙基亚麻油酸 (32.1%)、十六烷酸 (26.8%)、反式-植醇 (24.6%)、异植醇 (4.8%)	人口腔癌细胞 KB、人乳腺癌细胞 MCF-7、小细胞肺癌 NCI-H187	11
9	刺果番荔枝 <i>Annona muricata</i> 叶	β -石竹烯 (38.9%)、丁香酚 (30.2%)、 α -葑草烯 (4.3%)、 δ -杜松烯 (6.0%)、石竹烯氧化物	人乳腺癌细胞 MCF-7	12
10	橘 <i>Citrus reticulata</i> 皮	柠檬烯 (>88.0%)	人肺癌细胞 A549、人肝癌细胞 HepG2	13
11	荆芥 <i>Nepeta ucrainica</i>	大根香叶烯 D (53.0%)、双环吉马烯 (6.4%)、波旁烯 (4.3%)、 β -榄香烯 (3.3%)、斯巴醇 (3.2%)、丁子香酚 (2.8%)、反式-石竹烯 (2.8%)、大根香叶烯 (2.1%)、 α -杜松萜烯 (2.0%)	人卵巢癌细胞 A2780、人乳腺癌细胞 MCF-7	14
12	油樟 <i>Cinnamomum longepaniculatum</i> 叶	1,8-桉叶油素 (58.6%)、 α -萜品醇 (15.4%)、香桉烯 (14.2%)	人肝癌细胞 BEL-7402	15-16

续表 1

序号	精油来源植物	主要成分	作用对象	文献
13	肉豆蔻 <i>Myristica fragrans</i>	单萜 (59.6%)、含氧单萜类 (22.2%)、倍半萜 (1.4%)、酚醛醚 (6.8%)	人结肠癌细胞 HCT-116、人乳腺癌细胞 MCF-7	17
14	辣木 <i>Moringa oleifera</i> 籽	环戊烷 (51.5%)、正-十六烷酸 (11.1%)、2-(E)-癸烯醛 (4.4%)、二十烷 (3.1%)、1,5-二甲基-2-吡咯酮 (2.0%)	子宫癌细胞 HeLa、人肝癌细胞 HepG2、人乳腺癌细胞 MCF-7、人克隆结肠腺癌细胞 Caco-2、小鼠成纤维细胞 L929	18-19
15	松红豆杉 <i>Pinus wallichiana</i>	蒎烯 (46.8%)、 β -蒎烯 (25.2%)	人肺癌细胞 A549、人肝癌细胞 HEP-2、人前列腺癌细胞 PC-3、人卵巢癌细胞 IGR-OV-1	20
16	人参 <i>Panax ginseng</i> 叶	棕榈酸 (36.1%)、 β -法呢烯 (15.4%)、亚油酸 (9.8%)、叶绿醇 (5.6%)	子宫癌细胞 HeLa、人肺癌细胞 A549、乳腺癌细胞 ZR-75-1、结肠癌细胞 HT-29、胃腺癌细胞 SGC7901、小鼠黑色素瘤细胞 B16	21
17	地中海柏木 <i>Cupressus sempervirens</i>	α -蒎烯 (29.2%)、 δ -3-蒎烯 (18.9%)、 α -柏木脑 (12.3%)、 α -蒎品油烯 (7.7%)、苧烯 (5.5%)	人早幼粒白血病细胞系 HL-60 和 NB4 实验动物模型癌细胞系 (EACC)	22
18	野芹菜 <i>Smyrniolum olusatrum</i>	呋喃倍半萜烯类 (59.1%)、单萜烯 (13.5%)、含氧倍半萜类 (11.8%)、倍半萜烯 (8.6%)	人结肠腺癌细胞 HCT116	23
19	杨梅 <i>Myrica rubra</i> 叶	葑烯 (26.0%)、石竹烯 (19.7%)、氧化喇叭茶烯-(II) (16.4%)、 γ -雪松烯 (7.7%)、 <i>d</i> -杜松烯 (4.7%)、蛇床烯 (3.7%)、 β -愈创烯 (2.3%)、 γ -衣兰油烯 (1.7%)、氧化石竹烯 (1.64%)	人腺癌细胞系 HCT8、SW620、SW480、HT29 和 Caco-2 人肺癌细胞 A549	24-25

从表 1 可知, 以上所列植物精油的化学组成主要以萜类化合物为主, 包括单萜、倍半萜和萜烯类, 如 1,8-桉树脑含氧单萜、倍半萜烯、(E)- β -金合欢烯、 δ -杜松烯、 α -葑烯、 β -石竹烯、绿花烯、香桉烯、柠檬烯、大根香叶烯 D、 β -法呢烯、 α -蒎烯、 β -蒎烯、 δ -3-蒎烯、呋喃倍半萜烯类、1,8-桉叶油素等。另有部分萜类氧化物 [氧化喇叭茶烯-(II) 和蛇麻烯环氧化物 II 等]、醛类 [2-(E)-癸烯醛、柠檬醛 b、柠檬醛 a、E-柠檬醛和 Z-柠檬醛等]、酸类 [乙基亚麻油酸、十六烷酸和棕榈酸等]、醇 (反式-植醇、 α -蒎品醇和芳樟醇等)、酚类 (丁香酚) 和酯 (乙酸芳樟酯) 等。植物精油的抗癌活性实验选用的模型以肺癌细胞、肝癌细胞和乳腺癌细胞为主。松红豆杉、辣木籽、橘皮、山苍子、泽兰蒿、薰衣草、油樟叶等提取的精油对肝癌细胞生长具有一定的抑制作用。赵鑫等^[7]用 MTT 法观察薰衣草精油对人肝癌细胞 HepG2 的生长抑制作用, 用 HE 染色法观察对细胞形态学的影响, 用流式细胞术检测细胞凋亡, 结果显示薰衣草精油能明显抑制 HepG2 细胞的增殖, 并呈浓度依赖

性, 经薰衣草精油处理后, HepG2 细胞数及体积减少、胞浆和细胞核浓缩、不同质量浓度的薰衣草精油作用 HepG2 后出现明显的凋亡细胞群及坏死细胞。杜永华等^[15]用水蒸气蒸馏、溶剂提取获得油樟叶的不同提取物, 用 MTT 法考察不同溶剂萃取出的油樟叶提取物对人肝癌 BEL-7402 细胞增殖抑制作用的影响, 结果显示各提取物抑制作用的大小顺序为醋酸乙酯萃取物>石油醚萃取物>乙醇萃取物>1,8-桉叶油素>油樟叶精油>正丁醇萃取物。辣木籽精油在 0.5~1 mg/mL 质量浓度内对肝癌细胞 HepG2 的增殖抑制作用呈现量效关系。卡卓法、棒柄爪哇叶、刺果、番荔枝叶、荆芥、肉豆蔻、辣木籽和人参叶等提取的精油对乳腺癌细胞生长具有抑制作用, 卡卓法精油对人乳腺癌细胞 MCF-7 的半数抑制浓度 (IC₅₀) 是 21.5 mg/L, 荆芥精油对乳腺癌细胞 MCF-7 的 IC₅₀ 小于 50 μ g/mL, 辣木籽精油在 0.5~1 mg/mL 内对乳腺癌细胞 MCF-7 的增殖抑制作用呈量效关系。巴豆叶、橘皮、松红豆杉、人参叶和杨梅叶等提取的精油对肺癌细胞生长具有抑制作用, 巴

豆叶精油对人肺癌细胞 A549 和结肠腺癌细胞 DLD-1 的 IC_{50} 分别为 $(27 \pm 4) \mu\text{g/mL}$ 和 $(28 \pm 3) \mu\text{g/mL}$ 。另有鼠尾草精油、柠檬香茅精油、荆芥精油分别对黑色素瘤细胞、白血病原髓细胞、卵巢癌细胞的增殖具有抑制作用, 杨梅叶、人参叶和野芹菜精油对结肠癌细胞具有较好的增殖抑制作用, 杨梅叶精油在人结肠和回盲肠腺细胞系 HCT8、SW620、SW480、HT29 和 Caco-2 中能显著抑制细胞增殖, 其中 Caco-2 最敏感, 其 IC_{50} 为 $1.5 \mu\text{g/mL}$ 。肉豆蔻精油对人结肠癌细胞 HCT-116 和乳腺癌细胞 MCF-7 的 IC_{50} 分别是 78.61 和 66.45 $\mu\text{g/mL}$ 。Sharma 等^[5]用柠檬香茅精油处理白血病原髓细胞 HL-60 后, 用倒置显微镜观察细胞形态, 发现细胞表面突起、染色质凝聚、线粒体细胞嵴明显减少。

2 抗癌精油的主要成分及作用机制

植物精油的化学成分极其复杂, 且不同植物、不同部位成分均存在较大差别。其中萜类是精油中最为常见、量最多的成分, 主要包括单萜、倍半萜

和双萜, 如薄荷酮、广藿香酮、月桂烯、罗勒烯、柠檬烯等; 芳香族是植物精油中的第二大类化合物, 主要是一些酚类、醛类、酮类、酯类、萜源衍生物及苯丙环类衍生物, 如百里酚、丁香酚等; 脂肪族化合物在植物精油中量很少, 常见的有异戊醛和异戊酸; 含氮含硫化合物主要见于辛香料植物中。据国内外研究报道, 植物精油中柠檬烯、 β -榄香烯、薄荷醇、广藿香醇、百里酚、丁香酚等活性成分对不同肿瘤细胞具有抗癌效果, 本文将对这些成分对何种肿瘤细胞具有抗癌作用及其机制进行综述。

2.1 柠檬烯

柠檬烯 (*D*-limonene) 又名苈烯, 学名为 1-甲基-4-异丙基环己烯, 是一种单萜烯类化合物, 主要存在于柠檬、柑橘、佛手精油中。柠檬烯具有多种生理功效, 如抗氧化、抗炎、抑菌、利胆溶石、去痰止咳、镇静神经中枢等, 其中最突出的是其优良的抗肿瘤活性, 大量文献报道柠檬烯对结肠癌、乳腺癌、胃癌、皮肤癌等癌细胞具有抑制作用 (表 2)。

表 2 柠檬烯对不同癌细胞的作用及其机制

Table 2 Effect and its mechanism of limonene on different cancer cells

序号	细胞系	抗癌机制	文献
1	人膀胱癌细胞 EJ	使细胞停滞于 S 期, 诱导细胞凋亡	26
2	人胃癌细胞 BGC823	诱导细胞凋亡, 使 p53 表达增加, bcl-2 表达降低	27
3	人胃癌细胞 MGC803	使细胞内 ROS 升高, caspase-3 的表达增加	28
4	人白血病细胞 HL-60	使细胞内活性氧 (ROS) 蓄积、线粒体膜电位 (MMP) 下降、caspase-8 活化	29
5	人乳腺癌细胞 MDA-MB-435	下调 Fascin-1 蛋白表达	30-31
6	人胃癌细胞 SGC-7901	抑制 Fascin 蛋白的表达, 抑制细胞浸润、转移	32
7	小鼠皮肤肿瘤	降低蛋白激酶磷酸化、Bcl-2 的表达、增加 Bax 的表达	33
8	人结肠癌细胞 SW480	抑制环氧化酶-2 (COX-2) 和白细胞介素-6 (IL-6) 的表达	34
9	人结肠癌细胞 LS174T	增加线粒体中的 Bax 蛋白、细胞色素 C 水平, 减少 Bcl-2 蛋白水平, 降低磷酸化 Akt (Ser473)、Akt (Thr308) 和 GSK-3 β (Ser9) 的水平	35
10	成神经细胞瘤 SH-SY5Y	协同乙酸芳樟酯, 使 caspase-3 活化, PARP 切割, DNA 片段化, 改变细胞骨架, 导致细胞坏死和凋亡性死亡	36

抗癌基因 p53、凋亡基因 Bcl-2 和半胱氨酸蛋白酶 caspase 家族 (如 caspase-3、caspase-8)、Fascin 蛋白等表达的变化是柠檬烯对不同癌细胞发挥抑制作用的几种关键基因及蛋白, 在柠檬烯的作用过程中伴随 p53 表达上调, Bcl-2 水平降低, caspase-3 和 caspase-8 活化, Fascin 蛋白表达下调的现象。另有柠檬烯通过诱导细胞内 ROS 产生、降低 MMP、抑制 COX-2 和 IL-6 的表达等相关途径发挥抗癌作用。在对成神经细胞瘤的作用中, 柠檬烯与乙酸芳樟酯具有协同作用。

2.2 β -榄香烯

β -榄香烯 (β -elemene) 化学名为 1-甲基-1-乙炔基-2,4-二异丙基环己烷, 是一种萜烯类化合物, 存在于莪术^[37]、香茅草、荆芥等植物挥发油中, 是我国自行研发的国家 II 类非细胞毒性广谱抗肿瘤新药, 是莪术抗肿瘤作用的主要物质基础, 具有抗癌谱广、疗效确切、毒副作用小等特点, 临床上广泛用于治疗恶性胸腔积液、肺癌、消化道肿瘤等癌症, 其抗肿瘤活性和可能的作用机制见表 3。

表 3 β -榄香烯对不同癌细胞的作用及机制
Table 3 Effect and mechanism of β -elemene on different cancer cells

序号	细胞系	抗癌机制	文献
1	人肝癌细胞 HepG2	降低基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 的活性及其蛋白表达, 抑制核转录因子- κ B (NF- κ B) p65 的核转位及活性	38
2	人肝癌细胞 SK-hep-1	下调 MMP-2 的 mRNA 表达, 降低癌细胞的侵袭、迁移能力	39
3	人乳腺癌细胞 MB-468	协同紫杉醇, 下调细胞周期蛋白 cyclin B1 的表达, 上调细胞周期调控蛋白 P27kip1 的表达	40
4	人舌鳞状细胞癌 Tca-8113	抑制 Bcl-2 的表达, 促进 Bax 的表达, 诱导细胞凋亡、促使细胞 G ₂ /M 期阻滞	41
5	人肺腺癌细胞 A549/DDP	增加细胞内 Rh-123 的蓄集, 降低细胞膜上 P-糖蛋白 (P-gp) 表达; 联合顺铂可使细胞线粒体膜电位下降, 胞质内 ROS 浓度增加, GSH/(GSSG + GSH) 值降低, 同时上调胞质中 Cytochrome C、Caspase-3、Bad 蛋白表达, 下调 Pro-caspase-3、Bcl-2 蛋白表达	42
6	肝星状细胞 HSC-T6	使细胞分泌 ANG II, 降低 AGT mRNA 的表达, 抑制 RhoA、ROCK-1、ROCK-2 mRNA 的表达及 ANG II 的生物学效应	43
7	人宫颈癌细胞 HeLa	下调 CDK1、Cyclin B1、bcl-2 的表达, 上调 p53 的表达	44
8	人乳腺癌细胞 MCF-7	抑制 Smad 3 蛋白表达和 mRNA 水平, 阻断 TGF- β /Smads 信号通路, 下调 SNAI1 和 SNAI2 的表达	45
9	人骨髓瘤细胞 RPMI-8226	上调 caspase-3、DR-4 表达, 下调 bcl-2、NF- κ B P65 表达	46
10	人胃癌细胞 SGC7901/Adr	抑制 ERK 转导通路的活化, 下调 GST- π 的表达	47

β -榄香烯抑制不同癌细胞的作用机制主要是通过不同途径实现的。李茹茹等^[38]和郑瑾等^[39]从 MMP 家族分析, 分别得出 MMP-9 酶活性下降和 MMP-2 mRNA 表达下调, 是降低肝癌细胞侵袭、转位和迁移能力的原因。吴大鹏等^[41]、姚成才^[42]、周晔^[44]、陈浩等^[46]从 caspase 家族和 Bcl-2 家族角度分别分析了 β -榄香烯对人舌鳞状细胞癌、人肺癌细胞、宫颈癌细胞和人骨髓瘤细胞的抗癌机制, 发现 β -榄香烯通过上调 caspase-3 及相关蛋白表达, 下调 Bcl-2 及相关蛋白表达来达到抗癌作用。另有张晔等^[47]、张弦^[45]、杨玲等^[43]从 ERK 信号通路、Ras/MARK/ERK 信号通路以及 ANG II 受体拮抗或阻断途径研究 β -榄香烯对人胃癌细胞、乳腺癌细胞和肝星状细胞的抑制作用, 且紫杉醇和顺铂对 β -榄香烯均具有协同作用, 能增强 β -榄香烯的抗癌效果。

2.3 薄荷醇

薄荷醇 (menthol) 俗称薄荷脑, 学名为 5-甲基-2-异丙基-环己醇, 是一种饱和环萜醇, 主要存在于唇形科植物绿薄荷和欧薄荷中, 常用作调料和芳香剂, 广泛添加于牙膏、口香糖、漱口水、洗发水、香烟、酒类、饮料中。薄荷醇可用于皮肤或黏膜表

面, 除具有抗过敏、镇痛、灭菌止痒作用外, 还可致血管舒张, 起到辅助药物渗透的作用。此外, 薄荷醇还具有显著的抗肿瘤活性, 能抑制多种肿瘤细胞生长, 如膀胱癌、前列腺癌、皮肤癌等, 其抗癌机制见表 4。

薄荷醇通过 ROS/Ras/ERK1/2 通路、AKT 介导途径等抑制人膀胱癌细胞、人克隆结肠腺癌细胞生长, 通过阻滞细胞 G₀/G₁ 期、下调焦点黏连激酶抑制人前列腺癌细胞迁移; 而在小鼠皮肤癌研究中, 则通过抑制 COX、下调细胞外调节蛋白激酶的表达等来发挥抗癌作用。

2.4 广藿香醇

广藿香醇 (patchouli alcohol) 又名百秋李醇, 是一种三环倍半萜类化合物, 主要存在于唇形科刺蕊草属广藿香植物的挥发油中, 因其气味独特、香味持久, 是良好的定香剂, 被广泛应用于日用品和化妆品中, 如香薰、止汗剂、洗发剂、发胶等。广藿香醇具有多种生物活性, 如神经保护、抗流感和抗炎等活性。近几年研究发现, 广藿香醇对前列腺癌细胞、人白血病细胞、人结肠癌细胞和小鼠巨噬细胞具有较强的抗癌活性, 其作用机制见表 5。

表 4 薄荷醇对不同癌细胞的作用及机制

Table 4 Effect and its mechanism of menthol on different cancer cells

序号	细胞系	抗癌机制	文献
1	人膀胱癌细胞 T24	通过 ROS/Ras/ERK1/2 通路抑制细胞生长, 降低 Ras 的表达, 抑制 Raf-MEK1/2-ERK1/2 通路蛋白的磷酸化	48
2	人前列腺癌细胞 DU145	抑制细胞生长、诱导细胞周期阻滞于 G ₀ /G ₁ 期, 下调焦点黏连激酶、抑制细胞迁移	49
3	人克隆结肠腺癌细胞 Caco-2	抑制 AKT 介导的存活途径	50
4	小鼠皮肤癌	抑制 COX-2 的表达, 下调 NF- κ B、Erk 和 p38 的表达水平	51

表 5 广藿香醇对不同癌细胞的作用及机制

Table 5 Effect and mechanism of patchouli alcohol on different cancer cells

序号	细胞系	抗癌机制	文献
1	前列腺癌细胞 DU145	增强 caspase-3、Bax 的表达, 下调 Livin、Bcl-2 的表达	52
2	人白血病细胞 MV4-11	改变 NF- κ B、p-PKM2、Caspase-3 蛋白表达	53
3	小鼠巨噬细胞 RAW264.7	下调 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 和 COX-2 的表达	54

广藿香醇通过增强细胞内 caspase-3、Bax 的表达, 下调凋亡抑制蛋白 Livin、Bcl-2 的表达来诱导前列腺癌细胞的凋亡, 通过增强 NF- κ B、p-PKM2、Caspase-3 的蛋白表达量抑制白血病细胞的增殖, 对小鼠巨噬细胞的作用则是通过下调 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、iNOS 和 COX-2 等方式实现。

2.5 百里酚

百里酚 (thymol) 又叫百里香酚、麝香草酚, 化学名为 2-异丙基-5-甲基苯酚, 属于一种单萜酚类, 其同分异构体为香芹酚, 主要来源于唇形科植物百里香、麝香草、牛至等植物。百里酚有芳香气味, 被用作食品香料, 用于配制止咳糖浆、口香糖和辛香料等。百里酚具有杀菌、抗氧化、祛痰、除

螨等功效^[55], 尤其对口腔咽喉黏膜、皮肤癣菌病、放射菌病及耳炎疗效显著。此外, 百里酚还显示出了良好的抗肿瘤药理活性, 其抗癌机制见表 6。

百里酚可从线粒体氧化应激、caspase、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、细胞外调节蛋白激酶 (ERK)、凋亡基因 Bax 和 Bcl-2 等方面诱导肝癌细胞、前列腺癌细胞、结肠癌细胞、白血病细胞、胃癌细胞的凋亡, 通过降低线粒体跨膜电位、诱导细胞产生 ROS、增强 caspase 的表达、下调 Bcl-2 的表达、增加 MAPK 和 ERK 的磷酸化等途径发挥抗癌作用。

2.6 丁香酚

丁香酚 (eugenol) 又名子丁香酚, 学名为 2-

表 6 百里酚对不同癌细胞的作用及机制

Table 6 Effect and mechanism of thymol on different cancer cells

序号	细胞系	抗癌机制	文献
1	肝癌细胞 HepG-2	激活 caspase-3, 下调 Bcl-2, 阻断 ERK 和 MAPK 信号通路	56
2	前列腺癌细胞 DU145	增加 TIMP-1、caspase-9 的表达, 裂解 PARP, 激活 p38, 抑制 MMP-2、ERK 信号通路	57
3	人结肠癌细胞 DLD-1	增加 MAPK、ERK 的磷酸化水平	58
4	人白血病细胞 HL-60	使细胞内 ROS 升高, 增加 Bax 蛋白表达、下调 Bcl-2 蛋白表达, 同时涉及 caspase 独立通路	59
5	人胃癌细胞 AGS	使细胞内 ROS 升高, 激活 Bax、caspase	60

甲氧基-4-烯丙基苯酚，是丁香油、丁香罗勒油、肉桂油的重要组成成分，呈强烈的丁香香气和辛辣味，在香料中被用作修饰剂和定香剂，既可用于日化品中的香精香料，又可添加到烟熏火腿、坚果等食品工业和烟草工业中。丁香酚有多种药理活性，对多种细菌、真菌、病毒具有抑制作用，同时还具有抗氧化、麻醉、抗癌等生物活性，其抗癌活性及作用机制见表 7。

表 7 丁香酚对不同癌细胞的作用及机制
Table 7 Effect and its mechanism of eugenol on different cancer cells

序号	细胞系	抗癌机制	文献
1	宫颈癌细胞 HeLa	和杨梅黄酮组合，协同顺铂，使细胞生长阻滞于 G ₀ /G ₁ 期，线粒体膜电位损失，激活 caspase-3	61
2	乳腺癌细胞 MCF-7	降低谷胱甘肽的水平，升高脂质过氧化水平	62
3	宫颈癌细胞 HeLa	协同吉西他滨，显著下调 Bcl-2、COX-2 和 IL-1 β 水平	63
4	人黑色素瘤细胞 G361	协同顺铂，使 MMP 降低，增加 Bax，减少 Bcl-2，激活 caspase-9、caspase-3、CASP7、多聚 ADP-核糖聚合酶（PARP）、DNA 裂解因子 DFF45/ICAD	64
5	白血病细胞 RBL-2H3	使 p53 易位到线粒体，与 Bcl-2、Bcl-xL 互作，诱导细胞凋亡	65
6	白血病细胞 HL-60	使细胞产生 ROS，诱导线粒体通透性改变（MPT），下调 Bcl-2，使细胞色素 C 释放到细胞质中	66
7	前列腺癌细胞 PC-3	协同 2-甲氧基雌二醇，增加 Bax，减少 Bcl-2	67
8	结肠癌细胞	活化 p53、caspase-3	68

丁香酚对不同癌细胞的作用机制主要通过 caspase 家族和 Bcl-2 家族途径，另有报道氧化应激、膜电位损失、下调 COX-2 等作用机制，杨梅黄酮、顺铂、吉西他滨、2-甲氧基雌二醇等和丁香酚在对宫颈癌细胞、人黑色素瘤细胞和前列腺癌细胞等均有协同作用。

2.7 柠檬醛

柠檬醛（citral）化学名 3,7-二甲基-2,6-辛二烯-1-醛，是开链单萜中最重要代表之一，有柠檬醛 a 和柠檬醛 b 两种顺反异构体，普遍存在于柠檬草、马鞭草、山苍子等植物中，在柠檬草精油中的量高达 95%。柠檬醛具有浓郁的柠檬香气，通常可作为芳香剂、调味剂和防腐剂用于化妆品和食品中，也是合成紫罗兰酮、甲基紫罗兰酮和维生素 A 的主要原料。随着研究的深入，有关文献资料表明，柠檬醛具有杀虫、消炎、抗菌^[69]、促进睡眠及抗氧化、抗癌、治疗心血管疾病等生物活性，其抗癌活性及

作用机制见表 8。

柠檬醛通过诱导氧化应激反应，提高细胞内丙二醛（MDA）水平、降低还原型谷胱甘肽（GSH）水平，诱导引起白血病细胞凋亡，通过上调促凋亡蛋白 BAK 表达、下调抗凋亡蛋白 Bcl-xL 的表达抑制 B 淋巴瘤细胞的增殖，通过阻滞细胞周期 G₂/M 期抑制人乳腺癌细胞增殖。

2.8 其他

Monzote 等^[73]在香芹酚、石竹烯氧化物、 α -松油烯等成分研究中，发现 β -石竹烯氧化物对哺乳动物细胞和线粒体的毒性最强，能够抑制 NADH-泛醌还原酶的活性，降低线粒体中电子传递链的速率，抑制呼吸链，从而导致细胞死亡。在肿瘤细胞中， β -石竹烯氧化物不仅抑制（磷脂酰肌醇 3-激酶）PI3K/AKT-（雷帕霉素靶蛋白）mTOR 信号通路和 S6K1 信号通路的活化，而且还会造成 ERK、JNK、p38 蛋白的活化，使线粒体中 ROS 增加、膜电位损

表 8 柠檬醛对不同癌细胞的作用及机制
Table 8 Effect of citral on different cancer cells and its mechanism

序号	细胞系	抗癌机制	文献
1	人白血病细胞 K562	使细胞内 GSH 量下降、ROS 水平上升	70
2	淋巴瘤细胞 Ramos	与阿霉素联用，增加 BAK 的表达、减少 Bcl-xl 的表达	71
3	人乳腺癌细胞 MCF-7	使细胞停滞在 G ₂ /M 期，并诱导细胞凋亡	72

失, 细胞色素 C 释放, caspase-3 活化。 β -石竹烯氧化物还可以下调介导细胞增殖的各种下游基因产物的表达, 如细胞周期蛋白 D1、Bcl-2、Bcl-x1、IAP-1、IAP-2、COX-2 等。此外, β -石竹烯氧化物还可以显著增强各种药物在肿瘤细胞中的 PI3K/AKT 凋亡效应^[74]。

3 结语

植物精油成分复杂, 主要包括萜类、脂肪族、芳香族和含氮含硫化合物等, 一般以萜、醇、酮、醛、酯等小分子化合物形式存在, 容易进入生物体微循环及组织细胞等而具有优良的抗肿瘤、抗病毒、安神镇静、抗氧化、抗菌消炎等生物活性。肿瘤是目前危害人类健康的主要疾病之一, 医学界在寻求和使用抗癌药物的同时, 发现许多植物药的遗传毒性似乎不太明显^[75-76], 表明植物天然代谢产物在抗癌、抗突变方面有独特的优势和广阔的应用前景。

近 10 年来植物精油对防治肿瘤的研究已取得一定成果, 主要集中在对肿瘤细胞的细胞毒性评价、细胞形态学观察等, 初步探讨了一些植物精油的抑癌浓度范围和作用机制, 并对某些成分如柠檬烯、 β -榄香烯、薄荷醇、广藿香醇、百里酚、丁香酚、柠檬醛、 β -石竹烯及其氧化物等常见的精油组分从线粒体氧化应激、caspase 家族、抑癌基因家族、凋亡相关基因家族 bcl-2 及其相关蛋白、NF- κ B 蛋白家族以及 IL、酶类、氨基酸磷酸化等途径探讨了抗肿瘤作用机制。但基于植物精油成分的复杂性, 其作用机制研究尚不够深入, 表现在以下方面: (1) 植物精油抗癌活性的药效研究多停留在细胞水平的层面; (2) 植物精油常作为整体来研究其抗肿瘤活性, 追踪其发挥活性的主体成分的研究报道较少, 且精油活性成分之间是否存在或多大程度上存在相互作用从而影响抗肿瘤活性的研究尚未开展; (3) 植物精油短期作用于癌细胞, 能够导致其凋亡, 但长期作用是否有效、是否导致癌细胞突变或分化、是否对正常细胞产生影响, 还需进一步研究; (4) 植物精油抗肿瘤活性的评价比较单一, 多集中在是否引起癌细胞死亡或凋亡方面。

植物精油目前在抗抑郁、镇静、调节内分泌、改善消化系统等芳香疗法中使用较多, 治疗肿瘤患者的案例鲜见报道。作为一种新兴的天然抗肿瘤药物, 宜针对以上提出的问题展开进一步的深入研究, 弄清植物精油具体成分及其结构和抗肿瘤生物学功能之间的关系, 具体结构对肿瘤细胞的作用机制,

精油不同成分之间的互作增效以及相应的动物实验、短期和长期毒性实验等是植物精油应用于抗癌治疗的关键。中草药抗肿瘤已成为世界范围内的研究热点, 在治疗肿瘤过程中越来越占优势, 天然植物精油是一个极具潜力的生物资源, 具有来源广泛、毒性小等特点, 随着研究的深入, 将会为临床治疗癌症提供一种新的可能。

参考文献

- [1] Russo A, Formisano C, Rigano D, *et al.* Chemical composition and anticancer activity of essential oils of mediterranean sage (*Salvia officinalis* L.) grown in different environmental conditions [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 55(3): 42-47.
- [2] Afoulous S, Ferhout H, Raoelison E G, *et al.* Chemical composition and anticancer, antiinflammatory, antioxidant and antimalarial activities of leaves essential oil of *Cedrelopsis grevei* [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 56(2): 352-362.
- [3] Yu J Q, Lei J C, Zhang X Q, *et al.* Anticancer, antioxidant and antimicrobial activities of the essential oil of *Lycopus lucidus* Turcz. var. *hirtus* Regel [J]. *Food Chemistry*, 2011, 126(4): 1593-1598.
- [4] Sylvestre M, Pichette A, Longtin A, *et al.* Essential oil analysis and anticancer activity of leaf essential oil of *Croton flavens* L. from Guadeloupe [J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 103(1): 99-102.
- [5] Sharma P R, Mondhe D M, Muthiah S, *et al.* Anticancer activity of an essential oil from *Cymbopogon flexuosus* [J]. *Chemico-Biol Interact*, 2009, 179(2/3): 160-168.
- [6] 杨 欣, 姜子涛, 李 荣, 等. 柠檬草精油的成分分析和抗氧化能力比较 [J]. *食品科技*, 2010, 35(8): 311-316.
- [7] 赵 鑫, 鲍其冷, 王改香. 薰衣草精油成分分析及其抗菌和抗氧化活性研究 [J]. *日用化学品科学*, 2013, 36(4): 32-35.
- [8] 周广亮, 宋晓琳, 王志伟, 等. 薰衣草精油对 HepG2 细胞的抗增殖作用研究 [J]. *食品工业科技*, 2013, 34(8): 158-160.
- [9] 陈飞飞, 彭映辉, Guo X, 等. 山苍子精油对白纹伊蚊的生物活性及其成分分析 [A] // 国际蚊虫及蚊媒病监测和防治学术研讨会论文集 [C]. 广州: 广东省疾病预防控制中心, 2011.
- [10] 钟艳梅, 郑清梅, 王 璐, 等. 山苍子油抗炎抗癌活性及保鲜效果研究 [J]. *广东农业科学*, 2014, 41(16): 100-105.
- [11] Sanseera D, Niwatananun W, Liawruangrath B, *et al.* Chemical composition and biological activities of the

- essential oil from leaves of *Cleidion javanicum* Bl. [J]. *JEOP*, 2013, 15(2): 186-194.
- [12] Owolabi M S, Dosoky N S, Setzer W N, *et al.* The cytotoxic activity of *Annona muricata* leaf oil from Badagary, Nigeria [J]. *J Nat Sci Res*, 2013, 1(1): 1-3.
- [13] Manassero C A, Girotti J R, Mijailovsky S, *et al.* *In vitro* comparative analysis of antiproliferative activity of essential oil from mandarin peel and its principal component limonene [J]. *Nat Product Res*, 2013, 27(16): 1475-1478.
- [14] Shakeri A, Khakdan F, Soheili V, *et al.* Chemical composition, antibacterial activity, and cytotoxicity of essential oil from *Nepeta ucrainica* L. spp. kopetdaghensis [J]. *Ind Crops Prod*, 2014, 58(7): 315-321.
- [15] 杜永华, 叶奎川, 周黎军, 等. 油樟叶提取物对人肝癌 BEL-7402 细胞增殖的抑制作用 [J]. *食品研究与开发*, 2014, 35(17): 80-83.
- [16] 陶光复, 丁靖坤. 湖北油樟叶精油的化学成分 [J]. *植物科学学报*, 2002, 20(1): 75-77.
- [17] Piaru S P, Mahmud R, Majid A M S A, *et al.* Chemical composition, antioxidant and cytotoxicity activities of the essential oils of *Myristica fragrans* and *Morinda citrifolia* [J]. *J Sci Food Agric*, 2012, 92(3): 593-597.
- [18] Elsayed E A, Sharafeldin M A, Wadaan M. *In vitro* evaluation of cytotoxic activities of essential oil from *Moringa oleifera* seeds on HeLa, HepG2, MCF-7, CACO-2 and L929 cell lines [J]. *Asian Pacific J Cancer Prev Apjcp*, 2015, 16(11): 4671-4675.
- [19] Kayode R M O, Afolayan A J. Cytotoxicity and effect of extraction methods on the chemical composition of essential oils of *Moringa oleifera* seeds [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2015, 16(8): 680-689.
- [20] Dar M Y, Shah W A, Mubashir S, *et al.* Chromatographic analysis, anti-proliferative and radical scavenging activity of *Pinus wallichiana* essential oil growing in high altitude areas of Kashmir, India [J]. *Phytomed Int J Phytother Phytopharmacol*, 2012, 19(13): 1228-1233.
- [21] Jiang R, Sun L, Wang Y, *et al.* Chemical composition, and cytotoxic, antioxidant and antibacterial activities of the essential oil from ginseng leaves [J]. *Nat Prod Commun*, 2014, 9(6): 865-868.
- [22] Fayed S A. Chemical composition, antioxidant, anticancer properties and toxicity evaluation of leaf essential oil of *Cupressus sempervirens* [J]. *Notulae Bot Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*, 2015, 43(2): 320-326.
- [23] Quassinti L, Maggi F, Barboni L, *et al.* Wild celery (*Smyrniolum olusatrum* L.) oil and isofuranodiene induce apoptosis in human colon carcinoma cells [J]. *Fitoterapia*, 2014, 97(17): 133-141.
- [24] Langhasova L, Hanusova V, Rezek J, *et al.* Essential oil from *Myrica rubra* leaves inhibits cancer cell proliferation and induces apoptosis in several human intestinal lines [J]. *Ind Crops Prod*, 2014, 59(59): 20-26.
- [25] 吴俊清, 朱丽云, 尹洁, 等. 杨梅叶挥发油的季节变化规律及其药用价值分析 [J]. *药物分析杂志*, 2015, 35(7): 19-26.
- [26] 徐耀庭, 李劲松, 顾炜, 等. D-柠檬烯诱导人膀胱癌细胞周期阻滞及凋亡的研究 [J]. *中国医学工程*, 2010, 18(3): 6-9.
- [27] 路小光, 冯秉安, 战丽彬, 等. 右旋柠檬烯诱导人胃癌细胞凋亡 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2003, 25(4): 325-327.
- [28] 王玲, 张秀珍. D-柠檬烯对人胃癌 MGC803 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. *生命科学仪器*, 2009, 7(1): 26-28.
- [29] 王金香, 张玉祥. D-柠檬烯诱导白血病细胞凋亡的机制研究 [J]. *科技资讯*, 2010(5): 6-9.
- [30] 曲明阳, 郑永胜, 邢光明, 等. 右旋柠檬烯对人乳腺癌细胞微丝结构及体外侵袭能力的影响 [J]. *中国医药指南*, 2010, 8(11): 5-7.
- [31] 栾鹏. 右旋柠檬烯对人乳腺癌细胞微丝结构及体外侵袭能力的影响 [D]. 大连: 大连医科大学, 2010.
- [32] 宋宝珠. 右旋柠檬烯对胃癌细胞系 SGC-7901 中 Fascin 表达的影响 [D]. 大连: 大连医科大学, 2010.
- [33] Chaudhary S C, Siddiqui M S, Athar M, *et al.* D-Limonene modulates inflammation, oxidative stress and Ras-ERK pathway to inhibit murine skin tumorigenesis [J]. *Human Exp Toxicol*, 2012, 31(8): 798-811.
- [34] Jayaprakasha G K, Murthy K N C, Uckoo R M, *et al.* Chemical composition of volatile oil from *Citrus limettioides* and their inhibition of colon cancer cell proliferation [J]. *Ind Crops Prods*, 2013, 45(1): 200-207.
- [35] Jia S S, Xi G P, Zhang M, *et al.* Induction of apoptosis by D-limonene is mediated by inactivation of Akt in LS174T human colon cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(1): 349-354.
- [36] Russo R, Ciociaro A, Berliocchi L, *et al.* Implication of limonene and linalyl acetate in cytotoxicity induced by bergamot essential oil in human neuroblastoma cells [J]. *Fitoterapia*, 2013, 89(3): 48-57.
- [37] 毛春芹, 陆兔林, 姜国非, 等. HPLC 法测定不同主产地莪术饮片中莪术二酮、莪术醇、吉马酮和 β -榄香烯 [J]. *中草药*, 2013, 44(3): 305-308.
- [38] 李茹茹, 史恒军, 任秦有, 等. β -榄香烯抑制 HepG2 细胞侵袭及转移的作用机制 [J]. *现代肿瘤医学*, 2016,

- 24(12): 1870-1875.
- [39] 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.
- [40] 蔡东焱, 高 翔, 吴小红, 等. β -榄香烯注射液联合紫杉醇注射液对乳腺癌 MB-468 细胞体外协同作用研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(7): 978-982.
- [41] 吴大鹏, 姜睿斌, 赵德强, 等. β -榄香烯对体外培养 Tca-8113 细胞放射增敏、细胞周期、凋亡及 bcl-2、Bax 蛋白表达的影响 [J]. 郑州大学学报: 医学版, 2009, 44(2): 414-417.
- [42] 姚成才. β -榄香烯逆转人肺腺癌 A549/DDP 细胞株的耐药性及可能机制的初步探讨 [D]. 福州: 福建医科大学, 2014.
- [43] 杨 玲, 但 丹, 朱 锐, 等. β -榄香烯抑制肝星状细胞表达 ANG II 及 RhoA/ROCK 信号 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(4): 458-463.
- [44] 周 晔. β -榄香烯对宫颈癌细胞株 HeLa 体外放射增敏及作用机制的研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2013.
- [45] 张 弦. β -榄香烯逆转乳腺癌上皮-间质转化作用机制的基础研究 [D]. 大连: 大连医科大学, 2013.
- [46] 陈 浩, 师 亮, 成志勇, 等. β -榄香烯对人骨髓瘤细胞 RPMI-8226 增殖与凋亡的影响 [J]. 中国实验血液学杂志, 2010, 18(2): 368-371.
- [47] 张 晔, 曲秀娟, 刘云鹏, 等. β -榄香烯对人胃癌 SGC7901/Adr 细胞 ERK 通路的活化和 GST- π 表达的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2011(13): 1394-1397.
- [48] 黎 勤. 薄荷醇通过 TRPM8 通道诱导人膀胱癌 T24 细胞株死亡的试验研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2010.
- [49] Wang Y Z, Wang X H, Yang Z H, *et al.* Menthol inhibits the proliferation and motility of prostate cancer DU145 cells [J]. *Pathol Oncol Res*, 2012, 18(4): 903-910.
- [50] Faridi U, Dhawan S S, Pal S, *et al.* Repurposing L-menthol for systems medicine and cancer therapeutics? L-Menthol induces apoptosis through caspase 10 and by suppressing HSP90 [J]. *Omics A J Integrative Biol*, 2016, 20(1): 53-64.
- [51] Liu Z, Shen C, Yu T, *et al.* Chemopreventive efficacy of menthol on carcinogen-induced cutaneous carcinoma through inhibition of inflammation and oxidative stress in mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 2015, 82(12): 12-18.
- [52] 蔡 剑, 彭 成, 朱晓燕, 等. 广藿香醇对人雄激素非依赖性前列腺癌细胞 DU145 生长的抑制作用及机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(10): 165-169.
- [53] 杨雨婷, 何贝轩, 何育霖, 等. 广藿香醇通过 PKM2 和 NF- κ B 诱导 MV4-11 细胞凋亡相关机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(6): 99-103.
- [54] Xian Y F, Li Y C, Ip S P, *et al.* Anti-inflammatory effect of patchouli alcohol isolated from *Pogostemonis Herba* in LPS-stimulated RAW264.7 macrophages [J]. *Exp Therap Med*, 2011, 2(3): 545-550.
- [55] Venturini M E, Blanco D, Oria R. *In vitro* antifungal activity of several antimicrobial compounds against *Penicillium expansum* [J]. *J Food Prot*, 2002, 65(5): 834-839.
- [56] 殷清华. 香芹酚对肝癌 HepG-2 细胞增殖与凋亡的作用及其机制研究 [D]. 衡阳: 南华大学, 2012.
- [57] 李 刚, 穆中一, 黄 炎, 等. 香芹酚通过 MAPK 信号通路抗前列腺癌作用机制研究 [J]. 第二军医大学学报, 2014, 35(3): 285-290.
- [58] El-Najjar N, Chatila M, Moukadem H, *et al.* Reactive oxygen species mediate thymoquinone-induced apoptosis and activate ERK and JNK signaling [J]. *Apoptosis*, 2010, 15(2): 183-195.
- [59] Deb D D, Parimala G, Devi S S, *et al.* Effect of thymol on peripheral blood mononuclear cell PBMC and acute promyelotic cancer cell line HL-60 [J]. *Chemico-Biol Interact*, 2011, 193(1): 97-106.
- [60] Kang S H, Kim Y S, Kim E K, *et al.* Anticancer effect of thymol on AGS human gastric carcinoma cells [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2016, 26(1): 28-37.
- [61] Yi J L, Shi S, Shen Y L, *et al.* Myricetin and methyl eugenol combination enhances the anticancer activity, cell cycle arrest and apoptosis induction of cis-platin against HeLa cervical cancer cell lines [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(2): 1116-1127.
- [62] Vidhya N, Devaraj S N. Induction of apoptosis by eugenol in human breast cancer cells [J]. *Indian J Exp Biol*, 2011, 49(11): 871-878.
- [63] Hussain A, Brahmabhatt K, Priyani A, *et al.* Eugenol enhances the chemotherapeutic potential of gemcitabine and induces anticarcinogenic and anti-inflammatory activity in human cervical cancer cells [J]. *Cancer Biotherapy Radiopharm*, 2011, 26(5): 519-527.
- [64] Park J Y, Jo J B, Kim I R, *et al.* Apoptotic effects of a cisplatin and eugenol co-treatment of G361 human melanoma cells [J]. *Int J Oral Biol*, 2011, 36(3): 155-162.
- [65] Park B S, Song Y S, Yee S B, *et al.* Phospho-ser 15-p53 translocates into mitochondria and interacts with Bcl-2 and Bcl-xL in eugenol-induced apoptosis [J]. *Apoptosis*, 2005, 47(7): 2128-2140.
- [66] Han K T, Cho K S, Ha J, *et al.* Eugenol isolated from the essential oil of *Eugenia caryophyllata* induces a reactive oxygen species-mediated apoptosis in HL-60 human promyelocytic leukemia cells [J]. *Cancer Lett*, 2005,

- 225(1): 41-52.
- [67] Ghosh R, Ganapathy M, Alworth W L, *et al.* Combination of 2-methoxyestradiol (2-ME 2) and eugenol for apoptosis induction synergistically in androgen independent prostate cancer cells [J]. *J Steroid Biochem Mole Biol*, 2009, 113(1/2): 25-35.
- [68] 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.
- [69] 罗阔丹, 杨 芬, 施 旻, 等. 柠檬醛对小鼠侵袭性肺曲霉病的作用 [J]. 中草药, 2009, 40(3): 428-430.
- [70] 戴舒柳, 罗 曼, 李 化, 等. 柠檬醛胁迫下 K562 细胞生长增殖抑制和凋亡诱导研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(10): 1370-1373.
- [71] Limpanasithikul W. Effect of citral on the cytotoxicity of doxorubicin in human B-lymphoma cells [J]. *Pharm Biol*, 2015, 53(2): 262-268.
- [72] Chaouki W, Leger D Y, Liagre B, *et al.* Citral inhibits cell proliferation and induces apoptosis and cell cycle arrest in MCF-7 cells [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2009, 23(5): 549-556.
- [73] Monzote L, Stamberg W, Staniek K, *et al.* Toxic effects of carvacrol, caryophyllene oxide, and ascaridole from essential oil of *Chenopodium ambrosioides* on mitochondria [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2009, 240(3): 337-347.
- [74] Park K R, Nam D, Yun H M, *et al.* β -Caryophyllene oxide inhibits growth and induces apoptosis through the suppression of PI3K/AKT/mTOR/S6K1 pathways and ROS-mediated MAPKs activation [J]. *J Bacteriol*, 1963, 85(2): 322-328.
- [75] 郭 炜, 单保恩. 六种中草药抗突变及抗肿瘤活性的实验报告 [J]. 癌变•畸变•突变, 2002, 14(2): 94-98.
- [76] 赵泽贞, 魏丽珍. 22 种可食性中药材的抗突变和致突变同步快速试验报告 [J]. 癌变•畸变•突变, 2000, 12(2): 87-90.