

植物精油抗肿瘤作用研究进展

梁新丽¹, 李秋香¹, 黄小英¹, 赵国巍¹, 谢冰斌², 董伟^{1*}, 杨明¹

1. 江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

2. 南昌大学第二附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 江西 南昌 330006

摘要: 植物精油是一类具有特殊芳香气味的含有天然生物活性化合物的挥发性混合物。通过对近 5 年报道的具有抗肿瘤作用的植物精油的化学成分、药理作用及其机制进行总结, 表明植物精油可通过抑制增殖、诱导凋亡、阻遏细胞周期、诱导氧化应激、诱导自噬、抑制上皮-间质转化、抑制细胞侵袭迁移和抑制血管生成等途径来发挥抗肿瘤作用, 同时归纳了其抗肿瘤作用机制涉及到 B 淋巴细胞瘤基因-2 相关 X 蛋白 (B-cell lymphoma-2 associated X protein, Bax) /B 淋巴细胞瘤-2 基因 (B cell lymphoma-2, Bcl-2)、磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) /雷帕霉素靶蛋白 (mechanistic target of rapamycin, mTOR)、HIPPO/Yes 激酶相关蛋白 (Yes-associated protein, YAP)、表皮生长因子受体 (epithelial growth factor receptor, EGFR)、核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、分泌型糖蛋白 (Wnt) / β -连环蛋白 (β -catenin) 和小眼畸形相关转录因子 (microphthalmia-associated transcription factor, MITF) 等信号通路。此外, 汇总了植物精油辅助治疗肿瘤的临床研究以及其与化疗药物联合应用的协同作用效果, 并对植物精油用于抗肿瘤用途的主要局限与挑战进行讨论, 为植物精油用于抗肿瘤治疗药物的进一步开发和应用提供参考。

关键词: 植物精油; 抗肿瘤作用; 作用机制; 化学成分; 安全性

中图分类号: R28 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)04-1252-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.04.033

Research progress on anti-tumor effects of plant essential oils

LIANG Xin-li¹, LI Qiu-xiang¹, HUANG Xiao-ying¹, ZHAO Guo-wei¹, XIE Bing-bin², DONG Wei¹, YANG Ming¹

1. Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China

Abstract: Plant essential oils are a kind of volatile mixture with special flavor and natural bioactive compounds. This article summarizes the research on essential oils in recent five years, including its chemical constituents, pharmacological effects and mechanisms of action. It demonstrates that essential oils can exert anti-tumor effects through anti-proliferation, inducing apoptosis of tumor cells, blocking the cell cycle, inducing oxidative stress, inducing autophagy, inhibiting epithelial-mesenchymal transition, inhibiting the invasion and migration and inhibiting angiogenesis. Meanwhile, it is generalized that the anti-tumor mechanism of essential oils are involves in Bax/Bcl-2, PI3K/AKT/mTOR, HIPPO/YAP, EGFR, NF- κ B, Wnt/ β -catenin and MITF pathways. In addition, this paper summarizes the clinical studies of essential oils in adjuvant therapy of tumors and the synergistic effects of the combined application with chemotherapeutic drugs, and discusses the main limitations and challenges of anti-tumor effect of essential oils and provides references for the further development and application of essential oils in anti-tumor agents.

Key words: plant essential oils; anti-tumor activity; mechanism of action; chemical constituents; safety

肿瘤是威胁人类健康和生活质量的最严重疾病之一。据全球肿瘤报告统计, 仅 2018 年全球约有新发肿瘤病例 1810 万, 且有 960 万病人死于肿瘤^[1]。

现阶段肿瘤治疗大多以手术治疗为主, 合成化疗药物为辅。化学治疗是利用化疗药物通过抑制肿瘤细胞的增殖、浸润和转移来杀灭肿瘤细胞, 是目前治

收稿日期: 2021-06-02

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82060733); 国家自然科学基金项目 (81660173); 江西省自然科学基金项目 (20181BAB215041); 江西省科技厅 2019 年度重大科技研发专项 (20194ABC28009); 江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室开放基金 (TCM-201911)

作者简介: 梁新丽, 副教授, 主要从事中药药效物质基础研究。Tel: (0791)87118658 E-mail: paln7@163.com

*通信作者: 董伟, 讲师。Tel: (0791)87118658 E-mail: sober96@foxmail.com

疗肿瘤最有效的方法之一。但由于化疗药物的选择性较低，对人体内生长较快的细胞也有杀伤作用，产生神经毒性、心脏毒性、胃肠道反应、骨髓抑制、脱发等不良反应。因此，仍然需要开发新的药物或寻找新的治疗方法。植物精油的使用非常悠久，早在几千年前，古埃及人就通过提取植物中的精油用于医疗和祭祀。目前植物精油被广泛应用于化妆品、食品和医药行业，具有镇痛、抗炎、抗氧化、解痉、杀虫、抗菌和抗病毒等多种药理作用^[2-3]。研究发现法国百里香、肉桂、留兰香等多种植物精油均有抗肿瘤活性，可通过抑制肿瘤增殖、诱导凋亡、阻遏细胞周期等途径发挥抗肿瘤作用。本文总结了近几年植物精油在肿瘤方面的相关研究，以期对肿瘤的研究和临床治疗提供思路和建议。

1 植物精油抗肿瘤作用主要成分

植物精油是一类由植物产生的挥发性次生代谢产物，由甲戊二酸、丙二酸和甲基-D-赤藓醇磷酸盐合成，并以液滴的形式储存在叶、花、茎、果实和

树皮中^[4]。精油的活性成分较复杂，一般以醇、酮、萜、醛、酯等化合物存在，易被人体吸收并迅速进入体循环发挥作用^[5]。

植物精油的成分复杂，主要包括萜类和苯丙素类 2 大类化合物。萜类化合物是以异戊二烯单元为基本结构单元组成的化合物，根据异戊二烯单元数分为单萜、倍半萜、二萜等化合物。植物精油主要以萜的形式存在，如单萜烯、氧化单萜、氧化倍半萜等，其中大多数精油以单萜的形式存在。苯丙素类化合物是以 C₆-C₃ 为基本母核组成的化合物类群，主要包括简单苯丙素类化合物、香豆素类化合物等。植物精油在苯丙素类中以简单苯丙素类化合物较为常见，如苯丙烯类化合物丁子香酚、苯丙醛类化合物肉桂醛等，具有抗炎、抗菌和杀虫作用。此外，丁子香酚、肉桂醛、β-细辛醚等精油成分对结肠癌、乳腺癌等肿瘤也有抑制作用。近年来具有抗肿瘤活性的植物精油及其主要成分见表 1。

表 1 植物精油抗肿瘤作用主要成分

Table 1 Main phytochemical constituents of plant essential oils with anti-tumor effect

精油	科属	精油主要成分	作用细胞	文献
留兰香 <i>Mentha spicata</i> Linn.	唇形科	香芹酮(49.5%)、柠檬烯(16.1%)、1,8-桉叶素(8.7%)、顺式二氢香芹酮(3.9%)、β-石竹烯(2.7%)、大牛儿烯 D(2.1%)、β-蒎烯(1.1%)	人乳腺癌 T47D 细胞、人乳腺癌 MCF-7 细胞、人结肠癌 HCT-116 细胞	6
<i>Origanum onites</i> L.	唇形科	香芹酚(47.99%)、4-萜烯醇(6.79%)、水化香桉烯(6.14%)、γ-萜品烯(5.20%)、对异丙基甲苯(3.85%)、α-松油醇(3.76%)	人结肠癌 HT-29 细胞、人黑色素瘤 A375 细胞、MCF-7 细胞、人肝癌 HepG2 细胞	7
法国百里香 <i>Thymus vulgaris</i> L.	唇形科	对异丙基甲苯(43.11%)、百里酚(39.77%)、芳樟醇(4.55%)、α-蒎烯(2.85%)、α-松油醇(1.07%)、β-月桂烯(1.03%)	MCF-7 细胞、人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞	8
巴豆 <i>Croton tiglium</i> Linn.	大戟科	17-十八炔酸(36.73%)、肉豆蔻酸(8.49%)、17-十八炔酸甲酯(8.17%)、十六烷酸(6.45%)、癸酸(5.28%)、亚麻油酸乙酯(4.37%)、9-十八碳烯酸异丙酯(4.19%)	人肺癌 A549 细胞	9
鸡骨香 <i>Croton crassifolius</i> Geisel.	大戟科	3,7,11-三甲基-6,10-十二烷二烯-3-醇(13.46%)、6,8a-二甲基-3-(异丙烯基)-甘菊环(8.81%)、长叶松香芹醇(6.42%)、6,7-二甲氧基-2,2-二甲基-2H-1-苯并吡喃(5.61%)、2-羟基-4a,5-二甲基-3-(异丙烯基)-萜(5.04%)、3a,7-甲醇-3aH-环戊环辛烯(5.01%)	人胃癌 MGC-803 细胞、人宫颈癌 HeLa 细胞、人膀胱癌 T24 细胞、HepG2 细胞、A549 细胞	10
龙芽花 <i>Erythrina corallodendron</i> L.	蝶形花科	芳樟醇(50.362%)、1,4-桉树脑(11.851%)、环癸[b]呋喃-6-羧酸,4,7,8,11-四氢-3,10-二甲基-甲酯(5.861%)、薄荷酮(5.203%)	MCF-7 细胞、MDA-MB-231 细胞	11
柠檬草 <i>Cymbopogon citrates</i> (D. C.) Stapf	芸香科	橙花醛(37.46%)、柠檬醛(31.33%)、香叶醇(10.49%)	人胚肺成纤维 HELF 细胞	12
互叶白千层 <i>Melaleuca alternifolia</i> (Maiden & Betche) Cheel	桃金娘科	α-萜品烯(10.1%)、γ-萜品烯(20.3%)、4-萜烯醇(34.6%)	MCF-7 细胞、小鼠乳腺癌 4T1 细胞	13

续表 1

精油	科属	精油主要成分	作用细胞	文献
<i>Malabaila opopanax</i> Baill.	橄榄科	顺式- α -红没药烯 (27%)、 α -檀香烯 (21.9%)、反式- β -罗勒烯 (11.5%)、反式- α -香柑油烯 (9.0%)、 β -红没药烯 (5.1%)、顺式- α -檀香醇 (4.0%)、 γ -红没药烯 (3.9%)	4T1 细胞、MCF-7 细胞、MDA-MB-231 细胞、人乳腺癌 SKBR3 细胞、人乳腺导管癌 BT474 细胞、	14
天名精 <i>Carpesium abrotanoides</i> L.	菊科	桉叶油二烯 5,11(13)-内酯-8,12 (21.92%)、石竹烯氧化物 (13.01%)、 β -红没药烯 (7.26%)、3 α ,4 α -4-甲基胆甾 8,24-二烯-3-醇 (6.15%)、叶绿醇 (5.57%)、2-(E)-癸烯 (5.56%)、二十七烷 (4.84%)、二十烷 (4.66%)、二十四烷 (4.56%)、4-(1-甲基乙基)-苯甲醛 (4.52%)、2,6,10-三甲基十二烷 (4.05%)、香榧醇 (3.82%)、雄甾-5,7-二烯-3-醇-17-酮 (3.24%)、2,6,10-三甲基十四烷 (3.15%)、 β -雪松烯 (2.83%)、 α -姜黄烯 (2.43%)	HepG2 细胞、人肝癌 Hep3B 细胞、人肝癌 SMMC-7721 细胞、人肝癌 Huh7 细胞	15
腺梗豨莩 <i>Siegesbeckia pubescens</i> Makino	菊科	2-乙基己醇 (38.84%)、邻苯二甲酸二丁酯 (20.76%)、二十七烷 (11.04%)、胆甾-5,7,9(11)-三烯-3-醇乙酸酯 (6.69%)、邻苯二甲酸十二烷基辛基酯 (4.58%)、叶绿醇 (4.08%)、6,10,14-三甲基-2-十五烷酮 (3.95%)、3,5-dehydro-6-malateethoxy cholest-22-ene-21-ol pivalate (3.57%)、2,6,10,15-四甲基十七烷 (2.50%)、邻苯二甲酸异丁基十五烷基酯 (2.26%)	HepG2 细胞、Hep3B 细胞、SMMC-7721 细胞、Huh7 细胞	16
<i>Monarda citriodora</i> Cerv. ex Lag.	唇形科	百里酚 (82.29%)、香芹酚 (4.82%)、 β -月桂烯 (3.45%)、4-萜烯醇 (2.77%)、对异丙基甲苯 (1.53%)	人前列腺癌 PC-3 细胞、MDA-MB-231 细胞、MCF-7 细胞、A549 细胞、人急性早幼粒白血病 HL-60 细胞	17
红松 <i>Pinus koraiensis</i> Siebold et Zuccarini	松科	α -蒎烯 (40.91%)、柠檬烯 (24.82%)、 β -蒎烯 (7.04%)	MGC-803 细胞	18
葡萄瓮 <i>Cyphostemma juttae</i> (Dinter et Gilg) Desc.	葡萄科	叶绿醇 (29.6%)、新植二烯 (6.6%)、棕榈酸 (5.5%)、3-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2-丙烯醛 (5.5%)、异植醇 (4.6%)	MDA-MB-231 细胞、人乳腺癌 SUM149 细胞	19
<i>Ferula asafoetida</i> L.	伞形科	1,2-二硫戊环 (87.4%)、 <i>n</i> -丙基二仲丁基二硫醚 (10.6%)	HepG2 细胞、人肝癌 SK-Hep1 细胞	20
生姜 <i>Zingiber officinale</i> Roscoe	姜科	姜烯 (19.57%)、iso-hornteane (9.834%)、 α -姜黄烯 (7.514%)、 γ -古芸烯 (6.606%)、姜酮 (5.504%)、 α -雪松烯 (4.539%)、6-姜酚 (2.911%)	小鼠黑色素瘤 B16 细胞	21
<i>Mentha suaveolens</i> Ehrh. \times <i>Mentha aquatica</i> L.	唇形科	<i>D</i> -柠檬烯 (41.10%)、 <i>D</i> -香芹酮 (8.58%)、 δ -芹子烯 (6.73%)、 β -石竹烯 (6.24%)	B16 细胞	22

2 植物精油的抗肿瘤作用

2.1 抑制增殖

细胞增殖是细胞的重要生理功能之一，大多数植物精油具有抑制肿瘤细胞增殖的作用。腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 信号通路是调节细胞增殖的关键蛋白，AMPK 激活后可抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1) 的活性，从而抑制 S6 蛋白激酶 1 (protein S6 kinase 1, S6K1)、真核起始因子 4E 结合蛋白 (eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein 1, 4E-BP1) 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3

(cysteinyl aspartate-specific proteinase-3, Caspase-3) 磷酸化来阻断肿瘤细胞的营养供给，使肿瘤细胞死亡^[23]。乳香 *Olibanum* 精油、松 *Pinus pinea* L. 精油和天竺葵 *Pelargonium graveolens* L'Hér. 精油可激活 AMPK/mTOR 信号通路，抑制下游分子 4E-BP1 磷酸化来抑制 MCF-7 细胞的增殖^[24]。留兰香精油对 T47D、HCT-116 和 MCF-7 细胞的半数致死量 (median lethal dose, LD₅₀) 分别为 324、279、975 μ g/mL，其对结直肠癌 HCT-116 细胞抑制增殖的效果更好^[6]。*Origanum onites* L. 精油对 HT-29、A375、MCF-7 和 HepG2 细胞都有抗增殖效应，同时体内实验显示 *O. onites* 精油口服给药可抑制小鼠 CT26

结肠肿瘤的生长^[7]。

2.2 诱导凋亡

细胞凋亡是由基因控制的细胞主动性死亡过程,受多种基因调控。大多数植物精油可通过激活线粒体内源途径、激活凋亡信号、激活死亡受体(如脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, Fas)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等来促进肿瘤细胞凋亡。如唇形科植物法国百里香精油可降低B淋巴细胞瘤-2基因(B cell lymphoma-2, Bcl-2)蛋白表达,增加Caspase-7和Caspase-3表达和聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)的裂解,以激活内、外凋亡途径来诱导MCF-7、MDA-MB-231细胞凋亡^[8]。以蛋白印迹法检测到巴豆精油可使B淋巴细胞瘤基因-2相关X蛋白(B cell lymphoma-2 associated X protein, Bax)/Bcl-2蛋白比例显著升高,且线粒体膜电位发生改变,同时细胞质中细胞色素C增加,证实其可通过诱导线粒体凋亡途径来诱导A549细胞的凋亡^[9]。目前发现大部分植物精油都具有促进肿瘤细胞凋亡的能力,但对其具体的诱导凋亡机制研究较少,需进一步深入探讨。

2.3 阻遏细胞周期

细胞周期是细胞经有丝分裂生成新细胞的全过程,是各级调控因子严密调控的结果。肿瘤细胞细胞周期的紊乱是由于细胞周期检查点失控和细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclins-cyclin-dependent kinases, cyclins-CDKs)复合物异常上调导致的细胞异常分裂^[25]。植物精油及其主要成分通过抑制细胞周期调节蛋白的活性来阻遏细胞周期已成为研究肿瘤问题的新方法^[26]。研究发现水蒸气蒸馏提取出*Pallenis spinosa* (L.) Cass.花和叶精油,可使Caspase-3、Caspase-7、Bax/Bcl-2表达上调来激活线粒体通路且增强PARP裂解来促进乳腺癌细胞凋亡^[27]。细胞周期蛋白D1(cyclinD1)和周期素依赖性激酶4(cyclin-dependent kinase 4, CDK4)功能蛋白结合与乳腺癌的发生有关,而*Pallines spinosa*花叶精油可抑制MDA-MB-231细胞中cyclinD1和CDK4的表达,同时上调细胞周期负调控因子p21来阻遏细胞周期G₀/G₁期^[27]。作用于细胞周期检查点抑制肿瘤生长是目前植物精油发挥抗肿瘤作用的常见方式。

2.4 诱导自噬

自噬是通过降解受损的蛋白质和细胞器来维持

细胞内代谢平衡的一种方法,通常在不利的环境下如饥饿、缺氧、氧化应激等应激下诱导而成。在肿瘤细胞中,自噬相关的信号传导途径大多数是通过mTOR途径诱导的,mTORC1是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,抑制mTORC1会触发细胞的保护性自噬过程^[28-29]。植物精油可通过调节AMPK、mTOR等激酶所调控的p53、p62等基因来参与调控自噬,同时使微管相关蛋白1轻链3-II/I(microtubule-associated protein 1 light chain 3-II/I, LC3-II/I)、自噬相关基因5(autophagy related gene-5, Atg5)和自噬效应蛋白(Beclin-1)等自噬蛋白表达增加,诱导肿瘤细胞发生自噬^[10,30-31]。鸡骨香精油可通过导致LC3-II和Beclin-1蛋白表达增加,增加自噬体的数量来诱导肿瘤细胞自噬^[10]。核糖体S6蛋白激酶(ribosome S6 protein kinase, p70S6K)信号在人类结肠癌和乳腺癌等肿瘤细胞中过度表达会抑制肿瘤细胞自噬,是肿瘤预后的潜在标志物。马郁兰精油可通过抑制mTOR/p70S6K通路以及激活丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)信号来诱导结肠癌细胞HT-29的保护性自噬,研究表明马郁兰精油在处理6h后LC3II和Beclin-1含量增加,同时p62和p70S6K的含量降低,从而抑制结肠癌的发生^[31]。

2.5 抑制肿瘤细胞上皮-间质转化

上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和恶性肿瘤的浸润与转移有关,研究发现EMT会导致极性细胞失去细胞间强黏附,使细胞具有侵袭和四处游走的能力,从而成为具有上皮形态的游离细胞。E-钙黏附蛋白可维持细胞间紧密连接,其表达的下调是促进肿瘤侵袭和转移的关键步骤。目前在多个肿瘤中均发现E-钙黏附蛋白下调可诱导EMT的形成,降低预后治疗稳定性,诱导肿瘤转移和复发^[32-33]。研究发现植物精油治疗后,调控EMT的蛋白因子发生变化,可通过抑制EMT来达到抑制肿瘤转移扩散的目的。Xing等^[11]发现龙芽花叶精油能够通过上调E-钙黏附蛋白的表达,下调N-钙黏附蛋白和波形蛋白的表达来抑制EMT的过程,来抑制肿瘤侵袭和转移。氯化钴可使肿瘤细胞处于缺氧环境之中,让细胞之间失去强黏附,诱导EMT的形成。由传统中药肉桂精油分离出的主要活性成分肉桂醛可在体内外实验中降低由氯化钴诱导的EMT,同时还发现EMT和Wnt/β-连环蛋白(β-catenin)通路激活密切相关,抑制Wnt/β-catenin

通路可有效终止 EMT 进程从而抑制了非小细胞肺癌生长^[34]。

2.6 增强氧化应激

氧化应激是指细胞内氧化还原状态失衡，导致大量活性氧中介物 (reactive oxygen species, ROS) 产生，从而诱导 DNA 氧化损伤，引起肿瘤细胞死亡的一种现象。植物精油对正常细胞无杀伤作用，这是植物精油毒性低的原因所在。研究发现一些精油如柠檬草精油可逆转致癌物质苯并芘增加的 8-羟基脱氧鸟苷水平 (评价 DNA 氧化损伤的生物标志物)，减轻苯并芘诱导的氧化应激和 DNA 损伤，来预防正常细胞发生癌变^[12]。因此利用植物精油通过增加 ROS 的水平来诱导 DNA 损伤，引起肿瘤细胞死亡是植物精油抗肿瘤治疗的一个新的切入点。

研究表明 ROS 是加速线粒体膜通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, MPTP) 开放的重要效应因子，MPTP 开放可引起线粒体跨膜电位下降，释放细胞色素 C，诱导凋亡^[35]。许多精油的抗癌作用与 ROS 含量的增加有关。肉桂精油的主要成分肉桂醛可增加 ROS 含量、降低谷胱甘肽水平和谷胱甘肽过氧化物酶活性，诱导 HSC-3 细胞的 G₂/M 细胞周期阻滞和凋亡^[36]。不同种类的鼠尾草精油在 12.5~25.0 μg/mL 的剂量下可增加 ROS 含量，导致天冬氨酸蛋白水解酶的激活，促进前列腺癌细胞凋亡级联反应^[37]。北美香柏 *Thuja occidentalis* Linn. 精油的主要成分 α-侧柏酮表现出对多形性胶质母细胞瘤的抗癌能力，可通过诱导氧化应激干扰电子传输链引起线粒体膜电位去极化促进凋亡^[38]。植物精油可通过增加 ROS 含量和降低谷胱甘肽含量等方法激活线粒体内源通路，来诱导凋亡和 DNA 损伤，但是其具体的 DNA 损伤功能的蛋白、酶等还未有研究，未来可对植物精油在癌症中的潜在遗传毒性机制蛋白进一步的研究。

2.7 抑制细胞侵袭和迁移

恶性肿瘤能浸润肿瘤周围正常组织，增大肿瘤体积，引起组织和器官衰竭坏死。此外，肿瘤细胞可通过血管、淋巴管等管道，以血液循环、淋巴循环等方式将原发部位的肿瘤细胞迁移到其他正常组织，诱发次生肿瘤的形成。植物精油可通过抑制肿瘤细胞的侵袭和迁移来避免恶性肿瘤的扩散与转移。巴豆精油在 40 μg/mL 的剂量下，与对照组相比，A549 细胞的侵袭和迁移数量明显降低^[9]。龙芽花叶精油能够剂量相关性的抑制乳腺癌细胞的侵袭与迁

移，体现其有成为癌症治疗辅助药物从而抑制肿瘤转移的潜力^[11]。抑制肿瘤细胞浸润与转移是减轻肿瘤致死率、提高肿瘤预后的有效方式之一。

2.8 抑制血管生成

肿瘤细胞快速生长易导致周围组织发生缺血、缺氧的状态，可促进促血管生成因子分泌，诱导血管形成。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是一种可促进血管生成的物质，研究发现 VEGF 在肿瘤中高度表达，能促使血管生成，导致肿瘤细胞进入循环系统，提高肿瘤转移和复发的风险^[39]。最近有研究发现，一些植物精油可通过降低 VEGF 的表达来抑制血管生成，同时其不似传统的血管生成抑制剂，如沙利度胺、贝伐单抗、帕唑帕尼等，有诱发高血压、呕吐的不良反应，得到广大研究者的关注。如 *Inula viscosa* (L.) Greuter 精油通过抑制 VEGF 受体活性来发挥抗血管生成作用，其主要成分金合欢基丙酮是促血管生成因子的功能活性剂，这可能是发挥抗血管生成的主要原因^[40]。薏苡仁 *Coix lacryma-jobi* L. var. *mayuen* (Roman) Stapf 精油能抑制 VEGF 的表达，体现其有抑制肿瘤血管生成，进而抑制其浸润和转移的作用^[41]。

3 植物精油的抗肿瘤作用机制

植物精油对多种肿瘤细胞有抗癌活性。研究表明，植物精油可通过抑制增殖、诱导凋亡、阻遏周期、诱导氧化应激、诱导自噬、抑制 EMT、抑制细胞侵袭迁移和抑制血管生成等途径来发挥抗肿瘤作用，提高肿瘤治愈率。目前，关于植物精油的抗肿瘤作用机制的研究还较少，其常见的植物精油抗肿瘤作用机制见表 2。

3.1 Bax/Bcl-2 通路

植物精油可作用于线粒体内源途径激活天冬氨酸蛋白水解酶来诱导肿瘤细胞凋亡。线粒体内源通路是细胞凋亡最主要的途径之一，由 Bcl-2 家族蛋白触发，其主要过程为促凋亡蛋白 Bax 与抗凋亡蛋白 Bcl-2 激活并结合线粒体外膜，通过释放细胞色素 C 进入胞质来激活凋亡蛋白酶激活因子 1，两者聚集可活化 Caspase 家族蛋白，引起细胞发生凋亡^[45]。研究发现，互叶白千层精油上调 Bax/Bcl-2 基因比例诱导 MCF-7 细胞凋亡^[13]。*Malabaila opopanax* Baill. 精油中的有效成分 β-红没药烯对多种乳腺癌细胞有抑制作用，并且激发 Caspase-3/7 蛋白酶诱导凋亡^[14]。天名精精油^[15]和腺梗豨莩精油^[16]作用于

表 2 植物精油抗肿瘤作用机制
Table 2 Anti-tumor mechanism of plant essential oils

精油来源	抗肿瘤作用机制	文献
法国百里香 <i>Thymus vulgaris</i> L.	增加 Bax/Bcl-2 蛋白比例; 增加 PARP 裂解; 降低血管内皮生长因子受体-2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR-2) 表达; 增加 Caspase-3 和 Caspase-7 蛋白表达	8
巴豆 <i>Croton tiglium</i> Linn.	增加 Bax/Bcl-2 蛋白比例、增加 PARP 裂解; 增加 Caspase-3 和 Caspase-9 蛋白表达	9
鸡骨香 <i>Croton crassifolius</i> Geisel.	增加 Bax/Bcl-2 蛋白比例; 增加 CDK1、cyclin A、cyclin B1 蛋白表达; 上调细胞周期负调控因子 p21; 增加 LC3-II 和 Beclin-1 表达; 降低线粒体膜电位; 上调 ROS; 增加 Caspase-3 和 Caspase-9 蛋白表达	10
龙芽花 <i>Erythrina corallodendron</i> L.	上调 E-钙黏附蛋白; 下调 N-钙黏附蛋白和波形蛋白	11
互叶白千层 <i>Melaleuca alternifolia</i> (Maiden & Betche) Cheel	增加 Bax/Bcl-2 蛋白比例	13
天名精 <i>Carpesium abrotanoides</i> L.	增加 Bax/Bcl-2 蛋白比例; 增加 Caspase-3 和 Caspase-9 蛋白表达	15
腺梗豨莩 <i>Siegesbeckia pubescens</i> Makino	增加 Bax/Bcl-2 蛋白比例; 增加 Caspase-3 和 Caspase-9 蛋白表达	16
<i>Monarda citriodora</i> Cerv. ex Lag.	增加 Bax/Bcl-2 蛋白比例; 增加 PARP 裂解; 降低线粒体膜电位; 增加 Caspase-3、Caspase-8 和 Caspase-9 蛋白表达; 抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路	17
红松 <i>Pinus koraiensis</i> Siebold et Zuccarini	抑制 Yes 激酶相关蛋白 1 (Yes-associated protein 1, YAP1) 蛋白的表达; 激活 HIPPO 信号传导	18
葡萄瓮 <i>Cyphostemma juttae</i> (Dinter et Gilg) Desc.	降低凋亡抑制蛋白 (Survivin)、X-连锁凋亡抑制蛋白 (X-linked inhibitor of apoptosis, XIAP)、Bcl-2 抗凋亡蛋白表达; 抑制核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路	19
<i>Ferula asafoetida</i> L.	增加 Caspase-3 蛋白含量; 增加 TNF- α 表达; 抑制 NF- κ B 通路	20
生姜 <i>Zingiber officinale</i> Roscoe	降低酪氨酸相关蛋白-1 (tyrosinase related protein 1, TRP-1)、TRP-2 相关蛋白表达; 抑制小眼畸形相关转录因子 (microphthalmia-associated transcription factor, MITF) 信号通路	21
乳香 <i>Olibanum</i> 、松 <i>Pinus pinea</i> L.、天竺葵 <i>Pelargonium graveolens</i> L'Hér.	激活 AMPK/mTOR 信号通路	24
菊蒿 <i>Tanacetum vulgare</i> Linn.	降低 Bcl-2 蛋白和大分子 B 淋巴瘤-extra large, Bcl-xL) 蛋白表达; 增加 Bax 蛋白表达; 降低线粒体膜电位; 增加 Caspase-3、Caspase-8 和 Caspase-9 蛋白表达	26
<i>Pallenis spinosa</i> (L.) Cass.	增加 Bax/Bcl-2 蛋白比例; 增加 PARP 裂解; 抑制 cyclinD1 和 CDK4 的表达; 上调细胞周期负调控因子 p21; 增加 Caspase-3 和 Caspase-7 蛋白表达	27
<i>Acori Graminei Rhizoma</i>	增加 Bax/Bcl-2 蛋白比例; 降低 p62、p53; 增加 Atg5 和 Beclin-1 含量; 增加 Caspase-3、Caspase-8 和 Caspase-9 蛋白表达; 激活 AMPK/mTOR 信号通路	30
马郁兰 <i>Origanum majorana</i> L.	增加 PARP 裂解; 增加 Caspase-3、Caspase-8 和 Caspase-9 蛋白表达; 降低 p62; 增加 LC3II 和 Beclin-1 含量; 激活 p38 MAPK 途径	31
鼠尾草 <i>Salvia aurea</i> L. \times <i>Salvia judaica</i> Boiss. \times <i>Salvia viscosa</i> Jacq.	增加 Bax/Bcl-2 蛋白比例; 上调 ROS; 增加 Caspase-3 和 Caspase-9 蛋白表达	37
薏苡仁 <i>Coix lacrym-jobi</i> L. var <i>mayuen</i> (Roman) Stapf	降低 VEGF 和碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibro-blast growth factor, bFGF) 的表达	41
云木香 <i>Aucklandia costus</i> Falc.	上调 14-3-3 蛋白磷酸化水平; 抑制磷酸化蛋白激酶 B (phosphorylated protein kinase B, p-Akt) 表达; 抑制 PI3K/AKT 和 MEK/p38 信号通路; 抑制 EGFR 激活; 增加 Caspase-3 蛋白表达	42-43
肉桂 <i>Cinnamomum cassia</i> Presl	抑制 EGFR-TK 活性	44

HepG2 细胞时有典型的细胞凋亡形态学特征,其诱导凋亡的机制是通过增加 Bax/Bcl-2 值,激活 Caspase-9 和 Caspase-3 诱导 HepG2 细胞的凋亡。

3.2 调节 14-3-3 蛋白

14-3-3 蛋白是一类进化保守调节蛋白,其通过与 Ser/Thr 磷酸化序列结合,调节细胞有丝分裂、周期和凋亡等多种信号通路。14-3-3 蛋白与靶蛋白结合后,能通过调节靶蛋白酶活性、蛋白稳定性等途径来影响靶蛋白的功能^[43,46]。研究发现植物精油能够通过 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)信号传导途径磷酸化 14-3-3 蛋白,拮抗 Akt 介导的生存信号,从而促进细胞释放促凋亡蛋白,诱导细胞的凋亡。云木香精油的主要成分木香烯内酯和脱氢广木香内酯是云木香精油的主要抑癌活性成分,可通过上调 14-3-3 蛋白的磷酸化水平,抑制 p-AKT 表达,来诱导乳腺癌细胞死亡^[43]。

3.3 PI3K/AKT/mTOR 通路

PI3K/AKT/mTOR 通路主要由磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol3-kinase, PI3K)、Akt 和 mTOR 组成,对肿瘤细胞的增殖、凋亡、自噬等过程发挥着重要作用,是体内重要的细胞通路信号传导途径。*Monarda citriodora* Cerv. ex Lag.精油和其成分百里酚均抑制 PI3K/Akt/mTOR 途径的上游和下游信号传导,并且其诱导的 PI3K 信号级联传导抑制作用更高^[17]。古巴香脂 *Copaifera officinalis* L.精油能诱导神经元细胞 SH-SY5Y 呈现对 pI3K/Akt/mTOR 通路的时间依赖性正向调控,但其主要成分 β -石竹烯通过下调 pI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制 SH-SY5Y 细胞的增殖,推测古巴香脂精油中可能有活性成分抵抗 β -石竹烯的作用效果,导致发生截然相反的结果^[47]。不同类型的植物精油对 PI3K/Akt/mTOR 通路的作用影响不同,需要对其进行进一步研究。

3.4 HIPPO/YAP 通路

HIPPO 信号传导最早发现于果蝇中,是调节器官大小和干细胞功能的关键调节因子。YAP 和 PDZ 结合位点的转录共激活因子(transcriptional coactivator with PDZ binding motif, TAZ)在 HIPPO 途径起转录共激活因子的作用, HIPPO 激活后通过 MST1/2 激酶和 LATS1/2 激酶作用使 YAP 和 TAZ 磷酸化灭活,达到抑制肿瘤的效果^[48]。研究发现 YAP 可在肿瘤中高表达,成为诱导肿瘤发生和化学药物耐受的重要驱动因素。Zhang 等^[18]研究红松松

果精油可促进胃癌细胞凋亡,通过分子机制发现与 HIPPO 信号通路相关的基因脂肪非典型钙黏蛋白 4(FAT atypical cadherin 4, FAT4)、丝氨酸/苏氨酸激酶 3 (serine/threonine protein kinase 3, STK3)、大肿瘤抑制基因 2 (large tumor suppressor homolog 2, LATS2)、YAP1、AJUBA 表达水平显著下调。HIPPO 信号通路抑制细胞生长在肿瘤的发生和转移中体现了较好的抑制效果。

3.5 EGFR 通路

表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)是一种跨膜糖蛋白,为酪氨酸激酶家族受体的一员。EGFR 的高表达可引起多种肿瘤的生成,同时调节肿瘤增殖、凋亡、血管生成、侵袭和转移。云木香精油在肝癌中可抑制酪氨酸激酶主要下游通路 PI3K/Akt 和 MEK/p38 抑制 EGFR 的激活,体现云木香精油的 VEGF 抑制效果^[42]。肉桂精油对头颈部鳞状细胞癌的抗癌机制为抑制 EGFR-TK 活性,同时通过分子对接实验,发现精油中的反式肉桂醛与催化残基 Val702、Ala719、Lys721、Leu764、Thr766 和 Leu820 紧密接触,嵌入 EGFR 活性位点的内部区域,抑制 EGFR 的活性^[44]。

3.6 NF- κ B 通路

NF- κ B 是一种存在于哺乳动物中的转录因子,其激活可参与肿瘤的发生、侵袭、扩散等过程。与此同时, NF- κ B 通路在耐药的产生、细胞凋亡和血管的形成等方面中起着关键作用^[49]。葡萄瓮精油可通过抑制 NF- κ B 通路的活性发挥抗肿瘤作用,并且使 Survivin、XIAP、Bcl-2 抗凋亡蛋白表达显著下调^[19]。*Ferula asafoetida* L.精油作用于肝癌细胞后,发现 caspase-3 和 TNF- α 表达增加,抑制 NF- κ B 通路传导来诱导凋亡,体现其具有潜在的抗肿瘤能力^[20]。研究发现 *Teucrium alopecurus* De Noé 叶精油和 TNF- α 两药联用后能通过抑制 NF- κ B 通路的激活来促进 KBM5 细胞的凋亡,其原理为肿瘤坏死因子 TNF- α 是 NF- κ B 的最佳诱导剂,可通过抑制 NF- κ B 途径来抑制肿瘤细胞增殖和侵袭^[50]。

3.7 Wnt/ β -catenin 通路

β -catenin 是 Wnt/ β -catenin 通路的主要信号传导因子,其异常表达可引起肿瘤的发生。研究发现, β -catenin 可以结合 E-钙黏附蛋白在细胞间隙生成粘附区,当 β -catenin 异常表达后,可能导致细胞之间失去黏附,增加肿瘤扩散、转移的风险,诱导肿瘤细胞 EMT 形成^[51]。研究表明,EMT 和 Wnt/ β -catenin

通路密切相关,植物精油可通过抑制 Wnt/ β -catenin 通路的激活,降低 β -catenin 的表达,来诱导细胞凋亡。由氯化钴引起的缺氧环境促进 β -catenin 及其下游靶标的表达,而肉桂醛则抑制 β -catenin 的这种异常表达,从而抑制 Wnt/ β -catenin 通路的激活,来有效终止 EMT 的形成,从而杀死肿瘤细胞^[34]。

3.8 MITF 通路

MITF 具有碱性螺旋环螺旋和亮氨酸拉链的结构特点,通过与酪氨酸酶促进位点的 M-box 基序结合从而上调酪氨酸酶及其相关蛋白。研究发现 p38 MAPK 可抑制黑色素的形成,其信号级联反应的激活可通过激活 cAMP 反应元件结合蛋白,同时上调酪氨酸相关蛋白 (tyrosinase related protein, TRP) 的表达来刺激 MITF 的表达。生姜精油可通过降低酪氨酸酶相关蛋白表达如 TRP-1、TRP-2、下调 p38 MAPK 和 MITF 信号通路来抑制 B16 黑色素瘤细胞增殖^[21]。 β -石竹烯通过下调 MITF、TRP-1、TRP-2 和酪氨酸酶的表达来减少黑色素生成,促进黑色素瘤 B16 细胞凋亡^[22]。MITF 通路是黑色素的主要调节因子,抑制 MITF 的表达对抑制黑色素瘤发生和转移有较好效果。

4 植物精油与化疗药物的协同作用

化疗药物是目前肿瘤治疗的常用药物,不良反应颇为严重,其耐药性也是肿瘤治疗的常见并发症,降低了肿瘤治疗的成功率。联合用药即指 2 种药物或多种药物同时给药的作用大于单独给予每种药物的作用之和,体现出协同作用的效果。由天然植物中提取出的物质具有不良反应小的优点,将其与化疗药物联合使用受到学者的推崇。天然植物提取的生物活性物质和常规的化疗药物联合使用可能通过增强化疗药物的治疗能力或减轻化疗药物不良反应来发挥协同作用。

研究发现植物精油与化疗药物联合使用时能够减轻合成化疗药物的耐药性,可潜在的提高药物疗效。百里香精油^[52]、杨梅 *Myrica rubra* Siebold et Zuccarini 叶精油^[53]、杨梅精油^[54]通过增加化疗药物阿霉素在肿瘤细胞的聚集,提高了阿霉素耐药细胞的抗癌活性,发挥协同的抗肿瘤作用。茶树精油的主要生物活性成分 4-萜烯醇对黑色素瘤和非小细胞肺癌等肿瘤有抑制效果,其与化疗药物 (奥沙利铂、氟尿嘧啶) 联合使用时,显示出对结直肠癌细胞的强协同作用,同时和生物制剂西妥昔单抗联合给药时,能恢复鼠肉瘤病毒基因 (rat sarcoma viral

oncogene, *Ras*) 突变的肿瘤对 EGFR 拮抗剂的敏感性,提高西妥昔单抗活性^[55]。Alkhatib 等^[56]将洋甘菊 *Matricaria recutita* Linn. 精油与大蒜精油分别和丝裂霉素 C 制成纳米乳剂,比起丝裂霉素 C 单独用药,洋甘菊精油-丝裂霉素 C 和大蒜精油-丝裂霉素 C 可分别提升 42 倍和 20 倍的抗癌活性,以此表明植物精油能增强化疗药物对肿瘤细胞的抗癌疗效。

5 植物精油辅助治疗肿瘤的临床研究

肿瘤患者会因病痛和治疗过程出现多种状况,包括惧怕死亡、生活质量下降和人际关系受损等,导致焦虑和睡眠障碍等症状的产生。目前以植物精油为载体的芳香疗法可通过按摩、香薰、调息等方式减轻放化疗引起的恶心、焦虑、睡眠障碍等不良反应,来提高癌症患者的生命质量,增加患者依从性^[57-59]。芳香疗法还能通过刺激嗅觉和自主神经系统,来改善被放射治疗损害的甲状腺癌患者的唾液腺,增加唾液分泌,加速放射碘排出体外,降低相关唾液腺疾病的发生率^[60]。

研究表明少剂量生姜精油和椰子 *Cocos nucifera* L. 精油结合泰式按摩能显著改善结肠癌患者的免疫功能,减轻患者化学治疗引起的疼痛和疲劳^[61]。但也有研究证明生姜精油有生物止吐作用,急性吸入可轻微减低患者恶心,但对呕吐等胃肠道症状无效果^[62]。另外临床证明睡前吸入三滴薰衣草 *Lavandula angustifolia* Mill. 精油可降低化疗患者和术前患者的中等程度焦虑状态,改善其睡眠效果,这体现了植物精油所释放的芳香气味具有静心安神、愉悦身心、缓解抑郁的功效,可作为替代疗法用于肿瘤的辅助治疗^[63]。

6 植物精油抗肿瘤的安全性研究

近年来,植物源性化学成分及其合成衍生物已被提出用于肿瘤治疗,据估计目前美国食品药品监督管理局批准的治疗方法中,有 25%~48% 来源于植物。超过 10 000 种植物化学物质由于其特殊的结构和广泛的生物活性而被用于肿瘤治疗。植物来源的化学物质如长春新碱、紫杉醇和喜树碱,已成为肿瘤治疗方案中重要的化疗药物。人们普遍认为药用植物比合成药物更加安全,且对人体的危害性更小^[64]。研究表明,由精油提取出的成分,如香叶醇和百里酚对结肠上皮细胞 DNA 氧化损伤和 DNA 甲基化损伤均具有保护作用^[65]。大多数植物精油对正常细胞的毒性较小,安全性较高^[38,66]。奇楠沉香 *Aquilaria crassna* Pierre ex Lecomte 精油对小鼠的

LD₅₀ 超过 2 g/kg, 且小鼠肾脏和肝脏中的尿素、总胆固醇、三酰甘油、白蛋白和肌酐等生化指标中均无明显异常^[64]。组织病理学检查显示, 在高剂量乳香精油的作用下, 小鼠的心脏、大脑等脏器无明显的病理学损伤, 同时乳香精油对有肝脏毒性的药物如对乙酰氨基酚, 则可扭转其静脉曲张、出血等不良反应, 体现乳香精油对肝脏有显著的保护作用^[67]。

但也有研究发现一些来自马鞭草科的植物精油可导致溶血反应, 其对小鼠半数红细胞溶血量 (median hemolytic dose, HC₅₀) 为 300 μg/mL, 且具有轻微的肝毒性, 可导致谷草转氨酶、谷丙转氨酶升高^[68-69]。一些唇形科的植物精油的 LD₅₀ 为 500 mg/kg, 且对红细胞有毒性可导致溶血, 其 HC₅₀ 为 494.9 (494.2~495.6) μg/mL; 但其中所含的主要成分小茴香酮未发现溶血作用, 但具有肝毒性^[69]。

此外植物精油高浓度使用会增加皮肤刺激, 诱发皮肤过敏。如互叶白千层精油口服可能刺激成人皮肤引发过敏效应, 而儿童口服互叶白千层精油则可能引起共济失调等神经系统症状, 其原因可能为储存不当导致过氧化物增加诱发毒性^[70]。

7 结语

通过以上文献分析, 植物精油通过抑制增殖、诱导凋亡、阻遏周期、诱导氧化应激、诱导自噬、抑制 EMT、抑制细胞侵袭和迁移和抑制血管生成等来发挥抗肿瘤作用, 其作用机制涉及到 Bax/Bcl-2、14-3-3、PI3K/AKT/mTOR、HIPPO/YAP、EGFR、NF-κB、Wnt/β-catenin 和 MITF 等。植物精油与化疗药物联合治疗具有缓解化药耐药、减轻不良反应和提高化疗药物的抗肿瘤效应的能力。此外植物精油在临床上可作为非药物疗法用于缓解肿瘤术前、放化疗引起的恶心、焦虑和睡眠障碍等不适症状, 提高肿瘤患者的生命质量。植物精油安全性较高, 关于其潜在毒性研究 (致畸作用、致癌作用或诱变作用) 还较少。零散研究显示, 一些具有抗肿瘤作用的植物精油毒性较低, 但部分精油显示出一定的血液毒性和肝脏毒性。

与化疗药物相比, 植物精油由于源自植物, 普遍认为其安全性较高, 在抗肿瘤方面有一定的研究优势。尽管目前已有大量研究显示植物精油具有抗肿瘤作用, 但仍存在一些问题: (1) 目前植物精油的抗肿瘤作用的研究大多基于体外的细胞实验, 缺乏体内实验和临床实验的证据; (2) 研究大多为植物精油对某些肿瘤表型的研究, 如增殖、凋亡、细

胞周期等, 缺乏深入的机制探讨; (3) 植物精油成分复杂, 挥发性强, 成分不稳定, 且成分类型与原植物的采收、提取方式关系密切, 对于植物精油抗肿瘤的的物质基础研究还需进一步加强。因此, 以现代科学手段研究植物精油及其成分的抗肿瘤作用, 进一步明确其抗肿瘤的的物质基础以及分子机制, 开发新的肿瘤辅助治疗药物, 将为植物精油的开发利用以及临床治疗提供理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *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.
- [2] Aziz Z A A, Ahmad A, Setapar S H M, *et al.* Essential oils: Extraction techniques, pharmaceutical and therapeutic potential-A review [J]. *Curr Drug Metab*, 2018, 19(13): 1100-1110.
- [3] Heghes, Vostinaru, Rus, *et al.* Antispasmodic effect of essential oils and their constituents: A review [J]. *Molecules*, 2019, 24(9): 1675-1703.
- [4] Thormar H. *Lipids and Essential Oils as Antimicrobial Agents* [M]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2011: 204.
- [5] 朱丽云, 张春苗, 高永生, 等. 抗癌活性植物精油的主要功效成分及作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2017, 48(6): 1229-1239.
- [6] Bardaweel S K, Bakchiche B, ALSalamat H A, *et al.* Chemical composition, antioxidant, antimicrobial and Antiproliferative activities of essential oil of *Mentha spicata* L. (Lamiaceae) from Algerian Saharan atlas [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1): 201-207.
- [7] Spyridopoulou K, Fitsiou E, Bouloukosta E, *et al.* Extraction, chemical composition, and anticancer potential of *Origanum onites* L. essential oil [J]. *Molecules*, 2019, 24(14): 2612-2626.
- [8] Kubatka, Uramova, Kello, *et al.* Anticancer activities of *Thymus vulgaris* L. in experimental breast carcinoma *in vivo* and *in vitro* [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7): 1749-1777.
- [9] Niu Q L, Sun H, Liu C, *et al.* *Croton tiglium* essential oil compounds have anti-proliferative and pro-apoptotic effects in A549 lung cancer cell lines [J]. *PLoS One*, 2020, 15(5): e0231437.
- [10] Liu C, Zhang R R, Wang Y M, *et al.* Supercritical CO₂ fluid extraction of *Croton crassifolius* Geisel root: Chemical composition and anti-proliferative, autophagic,

- apoptosis-inducing, and related molecular effects on A549 tumour cells [J]. *Phytomedicine*, 2019, 61: 152846-152856.
- [11] Xing X, Ma J H, Fu Y, *et al.* Essential oil extracted from *Erythrina corallodendron* L. leaves inhibits the proliferation, migration, and invasion of breast cancer cells [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(36): e17009.
- [12] Jiang J, Xu H G, Wang H T, *et al.* Protective effects of lemongrass essential oil against benzo(a)pyrene-induced oxidative stress and DNA damage in human embryonic lung fibroblast cells [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2017, 27(2): 121-127.
- [13] Assmann C E, Cadoná F C, Bonadiman B D S R, *et al.* Tea tree oil presents *in vitro* antitumor activity on breast cancer cells without cytotoxic effects on fibroblasts and on peripheral blood mononuclear cells [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2018, 103: 1253-1261.
- [14] Yeo S K, Ali A Y, Hayward O A, *et al.* B-bisabolene, a sesquiterpene from the essential oil extract of *opoponax* (*Commiphora guidottii*), exhibits cytotoxicity in breast cancer cell lines [J]. *Phytother Res*, 2016, 30(3): 418-425.
- [15] Wang Q, Pan L H, Lin L, *et al.* Essential oil from *Carpesium abrotanoides* L. induces apoptosis via activating mitochondrial pathway in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Curr Med Sci*, 2018, 38(6): 1045-1053.
- [16] Lv D, Guo K W, Xu C, *et al.* Essential oil from *Siegesbeckia pubescens* induces apoptosis through the mitochondrial pathway in human HepG2 cells [J]. *J Zuazhong University Sci Technol: Med Sci*, 2017, 37(1): 87-92.
- [17] Pathania A S, Guru S K, Verma M K, *et al.* Disruption of the PI3K/AKT/mTOR signaling cascade and induction of apoptosis in HL-60 cells by an essential oil from *Monarda citriodora* [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 62: 246-254.
- [18] Zhang Y D, Xin C, Qiu J Q, *et al.* Essential oil from *Pinus koraiensis* pinecones inhibits gastric cancer cells via the HIPPO/YAP signaling pathway [J]. *Molecules*, 2019, 24(21): 3851-3868.
- [19] Zito P, Labbozzetta M, Notarbartolo M, *et al.* Essential oil of *Cyphostemma juttae* (Vitaceae): Chemical composition and antitumor mechanism in triple negative breast cancer cells [J]. *PLoS One*, 2019, 14(3): e0214594.
- [20] Verma S, Khambhala P, Joshi S, *et al.* Evaluating the role of dithiolane rich fraction of *Ferula asafoetida* (Apiaceae) for its antiproliferative and apoptotic properties: *In vitro* studies [J]. *Exp-oncology*, 2019: 41(20): 90-94.
- [21] Wang L X, Qian J, Zhao L N, *et al.* Effects of volatile oil from ginger on the murine B16 melanoma cells and its mechanism [J]. *Food Funct*, 2018, 9(2): 1058-1069.
- [22] Yang C H, Huang Y C, Tsai M L, *et al.* Inhibition of melanogenesis by β -caryophyllene from lime mint essential oil in mouse B16 melanoma cells [J]. *Int J Cosmet Sci*, 2015, 37(5): 550-554.
- [23] 李娟, 俞松. AMPK/mTOR 信号通路在肿瘤中的研究现状 [J]. *安徽医药*, 2017, 21(6): 975-978.
- [24] Ren P, Ren X, Cheng L, *et al.* Frankincense, pine needle and *Geranium* essential oils suppress tumor progression through the regulation of the AMPK/mTOR pathway in breast cancer [J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(1): 129-137.
- [25] Icard P, Fournel L, Wu Z R, *et al.* Interconnection between metabolism and cell cycle in cancer [J]. *Trends Biochem Sci*, 2019, 44(6): 490-501.
- [26] Chung K S, Hong J Y, Lee J H, *et al.* B-caryophyllene in the essential oil from *Chrysanthemum boreale* induces G₁ phase cell cycle arrest in human lung cancer cells [J]. *Molecules*, 2019, 24(20): E3754.
- [27] Saleh A M, Al-Qudah M A, Nasr A, *et al.* Comprehensive analysis of the chemical composition and *in vitro* cytotoxic mechanisms of *Pallines spinosa* flower and leaf essential oils against breast cancer cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(5): 2043-2065.
- [28] Dossou A S, Basu A. The emerging roles of mTORC1 in macromanaging autophagy [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(10): E1422.
- [29] Carroll B, Dunlop E A. The lysosome: A crucial hub for AMPK and mTORC1 signalling [J]. *Biochem J*, 2017, 474(9): 1453-1466.
- [30] Chen L, Jiang Z Y, Ma H, *et al.* Volatile oil of *acori graminei* rhizoma-induced apoptosis and autophagy are dependent on p53 status in human glioma cells [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 21148-21160.
- [31] Athamneh K, Alneyadi A, Alsamri H, *et al.* *Origanum majorana* essential oil triggers p38 MAPK-mediated protective autophagy, apoptosis, and caspase-dependent cleavage of P70S6K in colorectal cancer cells [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(3): E412.
- [32] Wang W B, Dong L B, Zhao B B, *et al.* E-cadherin is downregulated by microenvironmental changes in pancreatic cancer and induces EMT [J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(3): 1641-1649.
- [33] Gloushankova N A, Rubtsova S N, Zhitnyak I Y. Cadherin-mediated cell-cell interactions in normal and cancer cells [J]. *Tissue Barriers*, 2017, 5(3): e1356900.

- [34] Wu C N, Zhuang Y W, Jiang S, *et al.* Cinnamaldehyde induces apoptosis and reverses epithelial-mesenchymal transition through inhibition of Wnt/ β -catenin pathway in non-small cell lung cancer [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2017, 84: 58-74.
- [35] Zou D M, Li J, Fan Q Q, *et al.* Reactive oxygen and nitrogen species induce cell apoptosis via a mitochondria-dependent pathway in hyperoxia lung injury [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4): 4837-4850.
- [36] Chang W L, Cheng F C, Wang S P, *et al.* Cinnamomum cassia essential oil and its major constituent cinnamaldehyde induced cell cycle arrest and apoptosis in human oral squamous cell carcinoma HSC-3 cells [J]. *Environ Toxicol*, 2017, 32(2): 456-468.
- [37] Russo A, Cardile V, Graziano A C E, *et al.* Involvement of bax and bcl-2 in induction of apoptosis by essential oils of three Lebanese *Salvia* species in human prostate cancer cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(1): E292.
- [38] Pudełek M, Catapano J, Kochanowski P, *et al.* Therapeutic potential of monoterpene α -thujone, the main compound of *Thuja occidentalis* L. essential oil, against malignant glioblastoma multiforme cells *in vitro* [J]. *Fitoterapia*, 2019, 134: 172-181.
- [39] 张彬, 王翠娟, 王秀丽, 等. 血管内皮生长因子表达水平与宫颈癌患者预后的关系 [J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(2): 256-259.
- [40] Nadia B, Mesli F, Zahra B F, *et al.* Chemical composition variability and vascular endothelial growth factor receptors inhibitory activity of *Inula viscosa* essential oils from Algeria [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2020, doi: 10.1080/07391102.2020.1847686. Online ahead of print.
- [41] 许健, 沈雯, 孙金权, 等. 薏苡仁油对人原位胰腺癌 BxPC-3 细胞生长及 VEGF 和 bFGF 表达的影响 [J]. *中草药*, 2012, 43(4): 724-728.
- [42] Lin X J, Peng Z X, Fu X H, *et al.* Volatile oil from *Saussurea lappa* exerts antitumor efficacy by inhibiting epithelial growth factor receptor tyrosine kinase-mediated signaling pathway in hepatocellular carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(48): 79761-79773.
- [43] Peng Z X, Wang Y, Fan J H, *et al.* Costunolide and dehydrocostuslactone combination treatment inhibit breast cancer by inducing cell cycle arrest and apoptosis through c-Myc/p53 and AKT/14-3-3 pathway [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41254-41269.
- [44] Yang X Q, Zheng H, Ye Q, *et al.* Essential oil of Cinnamon exerts anti-cancer activity against head and neck squamous cell carcinoma via attenuating epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase [J]. *J BUON*, 2015, 20(6): 1518-1525.
- [45] Subramanian T, Chinnadurai G. Pro-apoptotic activity of transiently expressed BCL-2 occurs independent of BAX and BAK [J]. *J Cell Biochem*, 2003, 89(6): 1102-1114.
- [46] Tzivion G, Dobson M, Ramakrishnan G. FoxO transcription factors; Regulation by AKT and 14-3-3 proteins [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1813(11): 1938-1945.
- [47] Urasaki Y, Beaumont C, Workman M, *et al.* Fast-acting and receptor-mediated regulation of neuronal signaling pathways by *Copaiba* essential oil [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7): E2259.
- [48] Segrelles C, Paramio J M, Lorz C. The transcriptional co-activator YAP: A new player in head and neck cancer [J]. *Oral Oncol*, 2018, 86: 25-32.
- [49] 王永忠, 张祥福, 王川. NF- κ B 及其在肿瘤发生发展中的作用 [J]. *医学综述*, 2007, 13(16): 1231-1232.
- [50] Guesmi F, Prasad S, Tyagi A K, *et al.* Antiinflammatory and anticancer effects of terpenes from oily fractions of *Teucrium alopecurus*, blocker of I κ B α kinase, through downregulation of NF- κ B activation, potentiation of apoptosis and suppression of NF- κ B-regulated gene expression [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 1876-1885.
- [51] 李国栋, 姚碧辉, 金文海, 等. Wnt/ β -catenin 的表达与肿瘤关系研究进展 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(7): 30-31.
- [52] Fekrazad R, Afzali M, Pasban-Aliabadi H, *et al.* Cytotoxic effect of *Thymus caramanicus* Jals on human oral epidermoid carcinoma KB cells [J]. *Braz Dent J*, 2017, 28(1): 72-77.
- [53] Ambrož M, Hanušová V, Skarka A, *et al.* Essential oil from *Myrica rubra* leaves potentiated antiproliferative and prooxidative effect of doxorubicin and its accumulation in intestinal cancer cells [J]. *Planta Med*, 2016, 82(1/2): 89-96.
- [54] Ambrož M, Matoušková P, Skarka A, *et al.* The effects of selected sesquiterpenes from *Myrica rubra* essential oil on the efficacy of doxorubicin in sensitive and resistant cancer cell lines [J]. *Molecules*, 2017, 22(6): E1021.
- [55] Shapira S, Pleban S, Kazanov D, *et al.* Terpinen-4-ol: A novel and promising therapeutic agent for human gastrointestinal cancers [J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0156540.
- [56] Alkhatib M H, Al-Otaibi W A, Wali A N. Antineoplastic activity of mitomycin C formulated in nanoemulsions-based essential oils on HeLa cervical cancer cells [J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 291: 72-80.

- [57] Pimenta F C, Alves M F, Pimenta M B, *et al.* Anxiolytic effect of *Citrus aurantium* L. on patients with chronic myeloid leukemia [J]. *Phytother Res*, 2016, 30(4): 613-617.
- [58] Dyer J, Cleary L, McNeill S, *et al.* The use of aromasticks to help with sleep problems: A patient experience survey [J]. *Complement Ther Clin Pract*, 2016, 22: 51-58.
- [59] 宋涵, 葛婷婷, 康姣姣, 等. 中医治疗中晚期肿瘤的策略及理论研究现状 [J]. *世界中医药*, 2021, 16(6): 1008-1012.
- [60] Nakayama M, Okizaki A, Takahashi K. A randomized controlled trial for the effectiveness of aromatherapy in decreasing salivary gland damage following radioactive iodine therapy for differentiated thyroid cancer [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 9509810-9509815.
- [61] Khiewkhem S, Promthet S, Sukprasert A, *et al.* Effectiveness of aromatherapy with light Thai massage for cellular immunity improvement in colorectal cancer patients receiving chemotherapy [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(6): 3903-3907.
- [62] Evans A, Malvar J, Garretson C, *et al.* The use of aromatherapy to reduce chemotherapy-induced nausea in children with cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *J Pediatr Oncol Nurs*, 2018, 35(6): 392-398.
- [63] Ozkaraman A, Dügüm Ö, Özen Yılmaz H, *et al.* Aromatherapy: the effect of lavender on anxiety and sleep quality in patients treated with chemotherapy [J]. *Clin J Oncol Nurs*, 2018, 22(2): 203-210.
- [64] Dahham S S, Hassan L E, Ahamed M B, *et al.* *In vivo* toxicity and antitumor activity of essential oils extract from agarwood (*Aquilaria crassna*) [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16: 236-246.
- [65] Thapa D, Richardson A J, Zweifel B, *et al.* Genoprotective effects of essential oil compounds against oxidative and methylated DNA damage in human colon cancer cells [J]. *J Food Sci*, 2019, 84(7): 1979-1985.
- [66] 曾琼瑶, 张文静, 张昱, 等. 丁香油超高压提取工艺的优化及其抗肿瘤研究 [J]. *华西药理学杂志*, 2020, 35(3): 303-308.
- [67] Hakkim F L, Bakshi H A, Khan S, *et al.* Frankincense essential oil suppresses melanoma cancer through down regulation of Bcl-2/Bax cascade signaling and ameliorates hepatotoxicity via phase I and II drug metabolizing enzymes [J]. *Oncotarget*, 2019, 10(37): 3472-3490.
- [68] Xavier A L, Pita J C, Brito M T, *et al.* Chemical composition, antitumor activity, and toxicity of essential oil from the leaves of *Lippia microphylla* [J]. *Z Naturforsch C J Biosci*, 2015, 70(5/6): 129-137.
- [69] Rolim T L, Meireles D R P, Batista T M, *et al.* Erratum to: Toxicity and antitumor potential of *Mesosphaerum sidifolium* (Lamiaceae) oil and fenchone, its major component [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 364-375.
- [70] Hammer K A, Carson C F, Riley T V, *et al.* A review of the toxicity of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil [J]. *Food Chem Toxicol*, 2006, 44(5): 616-625.

[责任编辑 王文倩]