

中药挥发油安全性研究进展

吴梦琪, 徐焕华, 胡鹏翼, 岳鹏飞, 易剑峰, 杨 明, 郑 琴*

江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室 创新药物与高效节能降耗制药设备国家重点实验室, 江西 南昌 330004

摘 要: 中药挥发油因具有显著的药理活性, 被广泛应用于芳香疗法和医疗保健领域, 但其在安全性评价方面的研究相对较少, 潜在的不良反应缺乏深入研究。通过查阅国内外的文献, 对中药挥发油产生毒性的原因、毒性作用、毒性机制及安全性研究中存在的问题进行综述, 以期为中医药产业和保健食品产业合理应用中药挥发油提供参考。

关键词: 中药挥发油; 毒性因素; 毒性作用; 机制; 安全性

中图分类号: R284.14; R285.53 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)20-6626-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.20.034

Research progress on safety of essential oils from traditional Chinese medicine

WU Meng-qi, XU Huan-hua, HU Peng-yi, YUE Peng-fei, YI Jian-feng, YANG Ming, ZHENG Qin

State Key Laboratory of Innovative Drug and Efficient Energy-Saving Pharmaceutical Equipment, Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine (TCM) of Ministry of Education, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

Abstract: Essential oils of traditional Chinese medicine has been widely used in aromatherapy and medical care due to its significant pharmacological activity, but there are relatively few studies on its safety evaluation, and the potential adverse reactions are lack of in-depth research. This paper reviews the toxic causes, toxic effects, toxic mechanism and safety problems of essential oils of traditional Chinese medicine by referring to domestic and foreign literature, in order to provide reference for rational application of essential oils of traditional Chinese medicine and health food industry.

Key words: essential oils from traditional Chinese medicine; toxic factors; toxic effects; mechanism; safety

挥发油也称精油, 是存在于植物体一类可随水蒸气蒸馏得到的与水不相混溶的挥发性油状成分的总称。这类成分主要存在于植物的花蕾、茎叶以及根茎中。凡是有气味的植物均含有多少不等的挥发油。挥发油在通常情况下为具有特殊而浓烈气味的油状液体, 呈无色或浅黄色。其化学成分复杂, 主要包括芳香族、脂肪族、萜类及其含氧衍生物, 如醇、酚、醛、酮、醚、酯等, 此外还含氮、硫类化合物^[1]。研究表明, 中药挥发油在神经系统疾病^[2]、心血管疾病^[3]、呼吸系统疾病^[4]、胃肠道系统疾病^[5]及心理健康^[6]等方面均有作用, 目前已广泛应用于

医药保健、食品、日化生产等领域。随着临床研究的深入, 研究者发现中药挥发油不仅对人体具有积极的治疗作用, 也存在一定的不良反应, 当一些药效成分达到一定量的时候, 可能会引起毒性反应^[7]。如薄荷精油中的薄荷酮, 大剂量使用会引起精神错乱、哮喘、过敏反应等^[8]; 肉豆蔻精油中的肉豆蔻醚和黄樟醇对正常人具有致幻作用, 且服用过量会出现昏迷、瞳孔放大、惊厥等中毒现象^[9]; 石菖蒲精油当中的 β -细辛醚可能与胃肠道肿瘤、肝癌有关^[10]。本文对中药挥发油产生毒性的原因、毒性作用、毒性机制及安全性研究中存在的问题进行综述, 以期

收稿日期: 2022-05-20

基金项目: 国家中医药多学科交叉创新团队项目(ZYYCXTD-D-202207); 江西省科技创新人才重点项目(“5511”工程专项)(20171BCB18001); 江西省重大科技研发专项(20194ABC28009)

作者简介: 吴梦琪(1997—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药新制剂与新技术研究。Tel: 15717011170 E-mail: 1944683033@qq.com

*通信作者: 郑 琴(1973—), 女, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药新制剂与新技术研究。

Tel: (0791)87118658 E-mail: zhengqin912006@163.com

为中医药产业和保健食品产业合理应用中药挥发油提供参考。

1 挥发油产生毒性的原因

1.1 给药途径

中药挥发油主要通过经皮、口服和吸入 3 种方式进入人体,从而达到治病防病的效果,不同的给药途径对机体产生的潜在毒性是不同的。

经皮给药是挥发油常见的给药途径。挥发油穿透皮肤进入人体,与皮肤蛋白结合激发免疫应答,引发嗜碱细胞和肥大细胞产生组胺及其他刺激性物质,产生一定的皮肤毒性^[11]。角质层是药物透皮吸收的主要屏障,挥发油中单萜、倍半萜类成分可与角质层中的神经酰胺等脂质结合,从而滞留在角质层形成贮库,减少与皮肤细胞的接触,降低皮肤刺激性^[12-13]。挥发油口服对胃肠道黏膜具有刺激性,被人体吸收入血后可与血红蛋白结合,干扰血红蛋白的功能,并在肝脏中累积,引发肝中毒^[14]。相比其他 2 种给药方式,吸入给药具有疗效佳、不良反应小等优势,但亦存在长期用药的安全性问题。吸入肺部的药物主要通过巨噬细胞的吞噬作用被清除,这一过程会释放大量的氧自由基,引起生物膜上不饱和脂肪酸脂质过氧化,破坏细胞的正常功能,或抑制某些蛋白的功能,对机体造成损害^[15]。

1.2 给药剂量

剂量是决定挥发油疗效和毒性的重要因素。不少中药挥发油在常量下不表现出毒性,但超剂量应用时,则对机体表现出损害作用。研究显示,白芥子挥发油在常量下使用时,其主要成分异硫氰酸烯丙酯对肿瘤细胞有抑制作用,但加大剂量(80 mg/kg)小鼠会出现脱毛、呕吐等不良反应^[16]。皮肤涂抹 1%的薰衣草精油可调节交感神经系统、缓解精神焦虑,而 25%的薰衣草精油对皮肤则具有刺激性和致敏性,并表现出量-毒关系^[17]。小鼠口服 1.05 mL/kg 以下的吴茱萸挥发油可延长痛阈时间,表现出显著的镇痛作用,而剂量增加至 2.75 mL/kg 时出现半数死亡^[18]。在实际生活中挥发油的使用剂量往往低于其半数致死剂量/半数致死浓度(median lethal dose/median lethal concentration, LD₅₀/LC₅₀)。

1.3 挥发油的种类

挥发油所含化学成分类型与其毒性效应密切相关,其不良反应可能不是由某一类成分造成的,而是多种类型成分相互作用产生的。临床研究报道,机体接触醇、酮、醚类化合物会产生神经毒性;暴

露于酚、醛类化合物会刺激皮肤、黏膜;内酯类化合物具有光敏毒性;某些酮、酚、醚类化合物还具有肝毒性(表 1)。

1.4 挥发油的提取方式

挥发油常用的提取方式包括水蒸气蒸馏法、超临界萃取法、溶剂法、压榨等。提取方式的不同会导致挥发油化学成分、含量及理化性质差异较大,进而产生毒性差异。刘红杰等^[33]发现不同提取工艺下艾叶挥发油急性肝毒性强弱依次为水蒸气蒸馏法、超临界萃取法、溶剂法,原因在于水蒸气蒸馏法提取艾叶挥发油成分以萜类和苯类为主,该类物质具有一定的肝毒性。韩润等^[34]研究发现,与水蒸气蒸馏法相比,超临界萃取法所得干姜挥发油化学成分更为复杂,含神经毒性成分长链烷烃,急性毒性更大。Kayode 等^[35]发现与水蒸气蒸馏法相比,无溶剂微波萃取法所得的辣木籽精油对卤虫幼虫急性毒性更大,原因是无溶剂微波萃取法提取辣木籽精油中含有 2-(E)-癸醛,该类化合物可与蛋白质上亲核物质发生反应,导致细胞功能和活力丧失。

1.5 贮存过程

中药挥发油在贮存使用过程中易受光照、温度和氧气等因素的影响,导致有效成分散失变性,降低疗效,甚至产生具有很强毒性和致敏性的氧化产物及异构化产物。如柠檬烯和芳樟醇是一种弱敏化剂,暴露在空气中会氧化形成具有更大过敏性的过氧化氢^[36-37]。茶树精油氧化降解后致敏能力约增加 3 倍^[38]。茴香精油在高温或紫外辐射下反式茴香脑转化为顺式茴香脑后,毒性是原来的 10~12 倍^[39]。

2 挥发油产生毒性的类别

2.1 肝、肾毒性

肝脏是药物代谢处置中心,肾脏是药物和毒物浓缩、排泄中心,二者皆因其独特的功能与结构,成为毒性物质的主要靶器官,是药物安全性评估的重要观察指标。细辛挥发油具有慢性肝毒性,Feng 等^[40]发现小鼠 ip 甲基丁香酚(100、200、300 mg/kg)后,血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)水平以剂量相关方式升高;Gary 等^[41]ig 雄性 F344 大鼠甲基丁香酚(186、375、750 mg/kg)16 周发现,中、高剂量组均出现肝细胞瘤样变。黄伟等^[42-43]发现小鼠口服吴茱萸挥发油和艾叶挥发油可造成急性肝损伤,血清 ALT、AST 水平升高,呈现一定“量-时-毒”关系。

表 1 挥发油成分分类及毒性表现

Table 1 Classification and toxicity of essential oils

挥发油成分分类	代表分子	挥发油来源	毒性表现	文献
醇	薄荷醇	薄荷	引起头痛、眩晕、肌颤、肌无力、反胃、视觉模糊、精神错乱；刺激皮肤、黏膜，出现水肿、灼烧症状	8
酮	樟脑	樟树、鼠尾草	引起头痛、眩晕、昏迷、恶心、呕吐、定向障碍、反射失调、强直性阵挛、癫痫、抽搐、呼吸衰竭；肉芽肿性肝炎	19-20
	侧柏酮	鼠尾草、苦艾	引起震颤、抽搐、癫痫、惊厥、强直性痉挛、幻觉、定向障碍、瘫痪	21-22
	松茨酮	牛膝草	诱发强直阵挛性抽搐，癫痫；导致肝功能衰竭	23
酯	乙酸沉香酯	薰衣草、香柠檬、橙花	—	—
	乙酸龙脑酯	西比利亚冷杉	—	—
	水杨酸甲酯	冬青	导致发烧、恶心、心动过速、高血压、呼吸衰竭、中枢神经系统兴奋、肺炎、肺水肿、抽搐、昏迷	24
内酯	呋喃香豆素	佛手柑、欧白芷、柠檬	光敏毒性，轻则皮肤出现瘙痒、色素沉着、红斑等症状，重者导致皮肤癌	25-26
酚	丁香酚	丁香	过敏性接触皮炎，出现皮肤溃疡、组织坏死等现象；导致肝功能衰竭、肝细胞损伤	27
	百里酚	百里香	过敏性接触皮炎，出现皮肤红肿、瘙痒、溃疡、肿胀	28
	香芹酚	牛至	刺激性接触皮炎，出现湿疹、结痂	29
醚	黄樟醚	黄樟、细辛、肉豆蔻	导致心动过速、低血压、面部潮红、昏迷、致幻、瞳孔散大、呼吸中枢麻痹、惊厥；致癌，诱发肝脏肿瘤	9
	肉豆蔻醚	肉豆蔻	焦虑、嗜睡、麻醉、头昏、头痛、癫痫性抽搐、产生错觉、神志不清、死亡	30
	甲基丁香酚	细辛、石菖蒲、肉豆蔻	致癌，诱发肝脏肿瘤	31
	1,8-桉叶油醇	迷迭香、桉树	诱发强直性痉挛、癫痫样活动	23
醛	香茅醛	香茅、柠檬桉	刺激胃肠道黏膜，严重者导致胃黏膜和食道黏膜严重剥离和坏死	14
	肉桂醛	肉桂	引起接触性皮炎、接触性荨麻疹，皮肤出现红斑、水肿、水泡，化学灼伤	32
	柠檬醛	山苍子、柠檬	引起皮肤过敏和刺激	19

丁香精油具有潜在肝肾毒性，非洲爪蟾暴露在麻醉剂量丁香酚溶液中肝脏呈弥漫性苍白、肾脏可见红色病灶，肝肾细胞存在形态学改变和凋亡^[44]。小鼠 ig 薄荷精油（0.3~0.5 mL/kg）能引起肝细胞水肿、脂肪变性，肾小管上皮细胞水肿^[45]。柴胡挥发油致大鼠肝损伤的剂量范围在 0.19~0.42 mL/kg，肝细胞呈现水肿、脂肪性和嗜酸性等变化，且不可逆转^[46]。瑞士小鼠连续 7 d 口服 300 mg/kg 巴豆精油导致肾小管损伤，蛋白尿、胶原沉积，巨噬细胞浸润，产生肾脏毒性^[47]。口服高剂量牛至精油（1200 mg/kg）小鼠肝肾组织明显受损，病理切片显示肝脏肝索排列紊乱，细胞疏松，血窦扩张，肾脏肾小球肿胀，肾小囊腔狭窄，肾小管上皮细胞肿胀、坏死等^[48]。

2.2 心脏毒性

研究显示，高剂量（180~200 mg/L）石菖蒲挥

发油可通过降低心肌细胞的搏动频率、存活率并改变细胞形态产生一定的心脏毒性^[49-50]。冯小龙^[7]基于定量构效关系法（quantitative structure-activity relationship, QSAR）对挥发油 181 类化学成分进行预测发现，主成分为木兰脂素、桉木酮、去氢二异丁香酚、菜油甾醇、*N,N'*-二乙基二苯脲和 3-羟基-6 β -环丙烷-5 β -胆甾烷的挥发油可引发致命性心律失常，具有心脏毒性风险，如辛夷、草豆蔻、肉豆蔻、苍术和小茴香挥发油。

2.3 肺毒性

目前，关于中药挥发油产生肺毒性的研究较少，只有紫苏挥发油肺毒性的报道。杨文国等^[51]利用多元统计推测紫苏挥发油的毒性归为肺、脾经。紫苏挥发油可致小鼠肺泡塌陷、血管壁增厚、间质纤维细胞增生、炎症细胞浸润^[52]。

2.4 遗传毒性

小鼠淋巴瘤细胞 L5178Y 的遗传毒性结果显示,不同质量分数(0.001%~0.008%)土荆芥挥发油均可诱导 L5178Y 细胞基因突变、染色体断裂和 DNA 损伤,提示土荆芥挥发油具有一定的遗传毒性^[53];该挥发油也可诱导蚕豆根细胞出现多种类型的染色体畸变,微核率显著升高,呈剂量效应和时间效应^[54]。兰美兵等^[55]研究发现小鼠 ig 2 mL/kg 艾叶挥发油,孕鼠和雄鼠诱发的骨髓微核率、胚胎肝微核率和精子畸形率与对照组相比均显著升高;而低于 2 mL/kg 对胎鼠有潜在的遗传毒性。Evandri 等^[56]通过细菌反向突变试验发现,无论有无代谢诱导剂,薰衣草精油对 TA98、TA100 和 WP2uvrA 菌株不但无诱变活性,而且有很强的抗突变性,可减少诱变剂 2-硝基苄对 TA98 菌株的诱变菌落,并呈剂量相关性;薰衣草精油对蚕豆根尖细胞微核试验遗传毒性的研究中也出现了类似的结果^[57]。Andrade 等^[58]发现肉桂精油可引起血红蛋白的氧化释放,诱导人淋巴细胞 DNA 碎裂,表现出一定的遗传毒性。小鼠 ig 不同剂量桉叶油(400、200、100 mg/kg)诱发的骨髓微核率、胚胎肝微核率、精子畸形率与对照组相比无显著差异,提示桉叶油无明显遗传毒性,在规定的剂量范围内使用是安全的^[59]。崖柏精油对鼠伤寒沙门氏杆菌回复突变实验和微核实验结果均为阴性,说明崖柏精油无明显遗传毒性^[60]。此外,研究显示薄荷精油^[61]、茶树精油^[62]、姜黄精油^[63]均无明显的遗传毒性和致畸性。

2.5 生殖发育毒性

Hollenbach 等^[64]给雄性大鼠 ig 牛至精油(3%、9%、27%) 91 d,大鼠睾丸指数、精子数量显著降低,精子畸形率升高;光镜检查显示高浓度组雄性大鼠睾丸组织形态发生改变,主要表现为输精管区细胞稀疏、基部细胞空泡化,输精管内无精子,提示牛至精油具有生殖毒性,可致大鼠不育。大鼠妊娠第 7~17 d ig 100 或 200 mg/kg 莪术精油可致胎儿体质量降低,死胎、胎吸收比率升高,提示莪术挥发油对生殖毒性具有诱导作用^[65]。杨雨婷等^[66]通过比较广藿香油及其主成分广藿香醇、广藿香酮对斑马鱼胚胎发育毒性发现,在给予 12 mg/L 质量浓度下,24 h 时广藿香醇和广藿香酮抑制斑马鱼胚胎的生长发育,使其止于体节期;96 h 时出现幼鱼脊柱侧弯、心脏肿大、卵黄囊肿大、摆尾次数和心率

明显降低等现象,而广藿香油在各时间点的表现主要为减少黑色素的合成、心脏略肿大,表明广藿香油、广藿香醇和广藿香酮对斑马鱼胚胎有发育毒性,毒性大小为广藿香酮>广藿香醇>广藿香油。郝丽丽等^[67]研究益母草挥发油对斑马鱼胚胎发育影响,结果显示益母草挥发油可抑制斑马鱼胚胎发育,高于质量浓度 6.25 $\mu\text{g/mL}$ 的挥发油能使斑马鱼胚胎出现发育迟缓、脊柱弯曲、尾部畸形、心脏发育不全、黑色素减少等畸形现象,并对斑马鱼胚胎有致死作用。木香挥发油在质量浓度大于 3 $\mu\text{g/mL}$ 时,受精后 12 h (post fertilization 12 hours, 12 hpf) 的斑马鱼胚胎出现典型的畸形现象;24 hpf 的斑马鱼出现延迟发育,心率随其浓度增大而减小,提示木香挥发油具有一定发育毒性,且发育期越早、毒性越大^[68]。

2.6 中枢神经系统毒性

据报道,一次性口服 5 mL 薄荷油患者出现昏迷和癫痫样抽搐,15 mL 以上即可致死;小鼠 ig 薄荷油后,出现烦躁、步履蹒跚、翻正反射消失、呕吐等症状,大鼠出现脑损伤,即小脑内形成脓胞样空洞,并呈剂量相关性^[69-71]。桉叶油醇是多数芳香植物中的有效成分,研究显示 3 mmol/L 浓度的桉叶醇可增加蜗神经元的兴奋性,而在更高浓度(5 mmol/L)下,诱导癫痫样活动^[72]。肉豆蔻精油中黄樟素、甲基丁香酚、 β -没药烯、肉豆蔻醚、榄香脂素 5 种成分相互作用是该精油表现出致幻、兴奋大脑的原因^[9]。小鼠染毒崖柏精油后 1 h 内均出现活动减少、精神萎靡等症状,提示该精油可能存在中枢神经系统毒性,且国外有报道表明,崖柏精油可能具有致癫痫和惊厥的作用^[73-74]。人类(尤其是儿童)摄入少量鼠尾草精油会导致强直性痉挛的发作,使用过量会损伤中枢神经系统从而导致瘫痪^[75]。因此,患有神经系统疾病的患者和低龄儿童应避免使用具有神经系统毒性的精油。

3 挥发油产生毒性的机制

3.1 线粒体功能障碍

线粒体普遍存在于细胞中,为细胞生命活动提供约 95% 的能量,是挥发油引起毒性作用的主要靶标。挥发油可以通过改变线粒体膜通透性、诱导线粒体氧化应激、抑制 DNA 转录、ATP 合成等作用造成线粒体功能紊乱,改变线粒体结构。如柴胡挥发油可降低肝脏中线粒体呼吸抑制率(respiratory control rate, PCR)、磷与氧比值(phosphorus to oxygen index, P/O)、呼吸耗氧量、ATP 含量及 Na^+ ,

K⁺-ATP 酶、Ca²⁺-ATP 酶和 Mg²⁺-ATP 酶活性，抑制线粒体呼吸功能，影响能量代谢^[76]。艾叶挥发油可破坏三羧酸循环功能，降低线粒体膜电位、ATP 酶活力和诱导氧化应激引起线粒体的结构和功能障碍，造成肝损伤^[77-79]。肉桂挥发油主要成分肉桂醛可抑制肾脏 Na⁺，K⁺-ATP 酶的活性，产生肾毒性^[80]。

3.2 炎症反应

对生物体而言，挥发油是一种外来物质，可被吞噬细胞吞噬，同时释放出白细胞介素-1 β (interleukin-1 β ，IL-1 β)、IL-6 及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ，TNF- α) 等炎症因子，这些炎症因子能将炎症反应信号进一步放大，促进细胞凋亡和坏死。胡晓彤等^[52]提出紫苏挥发油可上调核因子- κ B (nuclear factor- κ B，NF- κ B)、IL-6、结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor，CTGF)、 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin， α -SMA) 的表达量，导致肺组织纤维化。刘红杰等^[81]推断薄荷油通过提高 TNF- α 、IL-6 水平，增强 NF- κ B、细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1，ICAM-1) 蛋白表达致肝损伤。柴胡挥发油可通过增加 NO、TNF- α 、IL-6、IL-10 含量介导肝损伤^[82]。

3.3 抗血管生成

血管生成在整个妊娠过程中起着关键作用，可促进子宫内膜和胎盘的形成，并受雌激素、生长因子、细胞因子等多种因素的调节。在人类、小鼠和猪的妊娠期，任何抑制血管生成的因素都会导致胚胎流产和妊娠失败^[83]。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor，VEGF) 是直接控制和调节血管生成的最重要的生长因子，在妊娠期胚胎生长中起着关键作用。Zhou 等^[65]发现莪术精油的生殖发育毒性可能与其倍半萜类化合物直接或间接地和酪氨酸激酶受体结合，抑制 VEGF 的表达和功能，从而抑制血管生成有关。

3.4 离子通道

中药挥发油产生神经毒性的机制主要涉及电压门控性阳离子通道 (如 K⁺通道) 和配体门控性离子通道如 γ -氨基丁酸 A 型 (gamma absorptiometry aminobutyric acid type A，GABA_A) 受体。K⁺通道广泛分布于神经系统，通过控制神经元静息电位、动作电位复极、放电频率等调节神经元兴奋性，在中枢神经系统发挥着重要作用^[84]。GABA_A 受体是 GABA 受体的一个亚型，其功能障碍与神经和精神紊乱疾病密切相关，GABA_A 受体被激活后，氯离子内流，神经元发生超极化，抑制神经信号传递，从而降低神经元的兴奋性；GABA_A 受体也可使神经去极化产生兴奋效应^[85]。研究发现，樟脑、桉叶油醇可不涉及蛋白激酶 A (protein kinase A，PKA) 和蛋白激酶 C (protein kinase C，PKC) 对离子通道的磷酸化作用，而直接阻断 K⁺通道，上调 Ca²⁺内流，诱导神经元膜去极化，增强自发活动频率，诱发癫痫样活动^[72,86]。侧柏酮属于 GABA_A 受体抑制剂，可通过调节 GABA_A 受体门控和降低突出后膜电流频率影响 GABA_A 受体功能，下调相位 GABA 能传递，产生癫痫样抽搐^[87-88]。 α -侧柏酮的作用效力是 β -侧柏酮的 2~3 倍，毒性更大^[23]。

4 挥发油安全性评价方法和模式

研究者通常利用动物实验来获取中药挥发油的 LD₅₀/LC₅₀、未观察到有害作用的剂量 (no observed adverse effect level，NOAEL) 和有害作用的最低剂量，并通过检测其体内生理反应进行简单的毒性分类及评价，挥发油相关毒性实验研究见表 2。由表 2 可知，多数挥发油的毒性效应较低，LD₅₀/LC₅₀ 大于 500 mg/kg，急性毒性表现为低毒至微毒；不同给药途径下，口服给药的毒性最大，吸入给药毒性最低，如茶树精油在经口和经皮给药时，表现出低毒性，经皮给药的 LD₅₀ 大于经口给药，而吸入给药时表现为微毒性。

表 2 挥发油毒理学实验研究结果

Table 2 Experimental study on toxicology of essential oils

科	挥发油种类	动物类型	受试剂量/(mg·kg ⁻¹)	给药方式	给药时间	毒性参数及结果	文献
芸香科	薄荷	KM 小鼠	3420、2700、2160、1710、1350 mg·g ⁻¹	口服	单次给药，观察 14 d	LD ₅₀ 1 589.68 mg·kg ⁻¹	89
		Albino Holtzman 大鼠	100、250、500	口服	1 次·d ⁻¹ ，连续 28 d	NOAEL 100 mg·kg ⁻¹	90
	百里香	Wistar albino 大鼠	300、600、900、1200、1500、2000	口服	单次给药，观察 14 d	LD ₅₀ 1 284.2 mg·kg ⁻¹	91
		Wistar 大鼠	1%、5%	经皮	单次给药后观察 14 d	NOAEL > 5%	
		Wistar albino 大鼠	65、130、260	口服	1 次·d ⁻¹ ，连续 28 d	NOAEL 260 mg·kg ⁻¹	
	花椒	KM 小鼠	1.25、1.67、2.23、2.97、3.96、5.28 mL·kg ⁻¹	口服	单次给药，观察 14 d	LD ₅₀ 2.27 g·kg ⁻¹	92

续表 2

科	挥发油种类	动物类型	受试剂量/(mg·kg ⁻¹)	给药方式	给药时间	毒性参数及结果	文献
禾本科	香茅	albino 小鼠	2000	口服	单次给药, 观察 14 d	LD ₅₀ >2000 mg·kg ⁻¹	93
		albino 小鼠	2000	口服	1 次·d ⁻¹ , 连续 21 d	NOAEL>2000 mg·kg ⁻¹	
		兔	10%	经皮	单次给药, 观察 14 d	LD ₅₀ >10%	
唇形科	牛至	KM 小鼠	300.00、546.20、710.06、923.08、1 200.00	口服	单次给药后观察 7 d	LD ₅₀ 688.33 mg·kg ⁻¹	48
		Wistar 大鼠	50、100、200	口服	1 次·d ⁻¹ , 连续 90 d	NOAEL>200 mg·kg ⁻¹	
		唇香草 KM 小鼠	10 000、8000、6400、5000、3000、2000、1000、500	口服	ig 7 d, 观察 14 d	LD ₅₀ 4 122.33 mg·kg ⁻¹	
	紫苏	ICR 小鼠	215.2、463.6、998.8、2 151.8 g·kg ⁻¹	口服	单次给药, 观察 7 d	LD ₅₀ 750.0 g·kg ⁻¹	52
		Swiss albino 小鼠	2000	口服	单次给药后观察 14 d	LD ₅₀ >2000 mg·kg ⁻¹	
		Swiss albino 小鼠	2000	口服	1 次·d ⁻¹ , 连续 21 d	NOAEL>2000 mg·kg ⁻¹	
菊科	艾蒿	KM 小鼠	2000、2152、2335、2460、2625、3000	口服	单次给药, 观察 14 d	LD ₅₀ 2 478.25 mg·kg ⁻¹	97
		KM 小鼠	2000	经皮	单次给药, 观察 14 d	LD ₅₀ >2000 mg·kg ⁻¹	
		KM 小鼠	2000 mg·m ⁻³	吸入	单次给药, 观察 14 d	LC ₅₀ (2 h) > 2000 mg·kg ⁻¹	
柏科	白术	Wistar 大鼠	100、300	口服	1 次·d ⁻¹ , 连续 90d	NOAEL>300 mg·kg ⁻¹	98
		苍术 KM 小鼠	1 181.7、1 656.5、2 319.1、3 246.8、4 545.5	口服	单次给药后观察 14 d	LD ₅₀ 2 454.71 mg·kg ⁻¹	
		崖柏 KM 小鼠	21.50、10.00、4.64、2.15 g·kg ⁻¹	口服	单次给药后观察 14d	LD ₅₀ 9.26 g·kg ⁻¹ (♂)、7.94 g·kg ⁻¹ (♀)	
	臭柏	KM 小鼠	1900、2140、2400、2700、3010、3400、3800	口服	单次给药后观察 14 d	LD ₅₀ 2 570 mg·kg ⁻¹	100
		KM 小鼠	137.5、27.5、13.8、6.9	口服	1 次·d ⁻¹ , 连续 60 d	NOAEL 13.8 mg·kg ⁻¹	
		桃金娘科 茶树 SD 大鼠	4640、2150、1000、464	口服	单次给药后观察 14 d	LD ₅₀ 1710 mg·kg ⁻¹ (♀)、1470 mg·kg ⁻¹ (♂)	
	SD 大鼠	SD 大鼠	4640、2150、1000、464	经皮	单次给药, 观察 14 d	LD ₅₀ 3160 mg·kg ⁻¹ (♀)、4300 mg·kg ⁻¹ (♂)	101
		SD 大鼠	5000 mg·m ⁻³	吸入	单次给药, 连续吸入 2 h, 观察 14 d	LC ₅₀ (2 h) > 5 000 mg·m ⁻³	
		KM 小鼠	3480、2985、2 514.3、2 137.2、1 816.6、1 544.1	口服	单次给药, 观察 14 d	LD ₅₀ 2 184.2 mg·kg ⁻¹	
	Wistar 大鼠	Wistar 大鼠	218.42、72.80、24.27	口服	1 次·d ⁻¹ , 连续 28 d	NOAEL 24.27 mg·kg ⁻¹	102
		桉叶 KM 小鼠	1700、1750、1800、1850、1900	口服	单次给药, 观察 14 d	LD ₅₀ 1 824.01 mg·kg ⁻¹	
		丁香 KM 小鼠	7.3、5.84、4.672、3.737 6、2.990 1 g·kg ⁻¹	口服	单次给药后观察 7 d	LD ₅₀ 5.523 3 g·kg ⁻¹	
马兜铃科	细辛	KM 小鼠	107.92、134.89、168.62、210.77、263.47 g·kg ⁻¹	口服	单次给药, 观察 7 d	LD ₅₀ 158.35 g·kg ⁻¹	104
姜科	草豆蔻	KM 小鼠	412、7、313.3、237.9、175.1、135.2 g·kg ⁻¹	口服	单次给药, 观察 14 d	LD ₅₀ 237.8 g·kg ⁻¹	105
樟科	肉桂	KM 小鼠	9.201 6、7.361 3、5.889 0、4.711 2、3.769 0 g·kg ⁻¹		单次给药, 观察 7 d	LD ₅₀ 5.038 1 g·kg ⁻¹	106
楝科	印楝	KM 小鼠	45.0、36.0、28.8、23.0、18.4 g·kg ⁻¹	口服	单次给药, 观察 14 d	LD ₅₀ 31.95 g·kg ⁻¹	107
		KM 小鼠	177、533、1600	口服	1 次·d ⁻¹ , 连续 90 d	NOAEL 177 mg·kg ⁻¹	

5 挥发油安全性研究的问题及对策

5.1 加强基础研究

中药挥发油安全性研究主要采用整体动物通过急性毒性、慢性毒性和肝损伤等实验, 评估其对疾病相关临床体征或病理变化的影响, 缺乏毒性机制、毒性进程和毒性物质基础的研究, 存在耗时、耗材、

剂量和种属外推不确定性等问题; 中药挥发油的毒性研究多集中在口服给药途径, 经皮和吸入给药的研究较少。因此, 应加强系统毒理学研究, 利用蛋白组学、代谢组学、基因组学等多组学技术系统地阐述挥发油的毒性作用机制及相关的生物标志物, 运用 QSAR、分子对接、数学建模等计算毒理学技

术,建立新的危害识别和风险评估^[109],同时,加强其他给药途径的安全性研究,从而给出科学、全面的安全性评价。

5.2 提高质量稳定性差

中药材品种、产地、采收期、提取工艺及贮存条件等均可造成挥发油的成分种类及含量有所差异,影响挥发油的质量稳定性,进而影响挥发油的临床疗效及安全性。如马鞭草烯酮型迷迭香精油较 1,8-桉叶油型迷迭香精油皮肤刺激性强^[110];阿勒泰多伞阿魏和五彩阿魏挥发油有 9 种成分相同,但含量有所差异,后者鉴定出 60%以上的含硫化合物,表现出较强的急性毒性^[111];艾叶挥发油成分组成随着采摘时间推移逐渐增多,主成分含量在端午节前 1~2 周最高,随后呈下降趋势,毒性成分含量在端午节后 1~2 周最低^[112]。为了消费者的健康和安全性,保证中药挥发油质量稳定均一,故需规范中药材品种,建立健全的中药材种植、生产技术标准,固定药材的基原、产地,确定采收年限、采收期和采收方法等,尽可能地从源头上控制中药挥发油的质量差异。提取过程是影响中药挥发油质量的关键环节,应促进提取方法标准化,明确提取工艺参数,控制提取过程,以最大程度地提升挥发油质量的稳定性和均一性^[113]。此外,企业需严格把控含挥发油中药材的贮存条件,规范管理、统一标准,避免储存、加工等因素影响中药挥发油质量稳定性。

5.3 出台相关管理标准,规范使用

目前,西方发达国家已经成立了权威的、国际性的芳香协会,制定了严格的标准培养合格的芳香治疗师,使芳香疗法的应用得到规范化^[114],而我国在这一领域起步较晚,尚未出台用于人体按摩、吸嗅、口服的精油种类、功效、使用剂量和相应的法规标准,缺乏相关专业培训与认证机构等^[14]。在国外,只有具有医师职业证的人方可行使精油的处方权,而我国精油随处都可以购买,使用往往建立在以往的经验上,导致精油滥用,产生安全隐患。故需尽快出台精油的相关管理标准,确定管理监督机构,并培养一批具有专业水平的执业者,同时加强公众教育,树立精油安全理念。

6 结语与展望

中药挥发油对机体具有不同的毒性作用,给药途径、给药剂量、成分种类、提取工艺等因素均可影响挥发油的安全性。目前,中药挥发油在基础研究、质量稳定性、管理规范等方面依然存在一些问题,

严重制约了其临床应用。因此,未来应充分了解挥发油的毒性作用,阐明其毒性物质基础、毒性进程和作用机制,制定相关的质量标准或利用现代制剂技术控制挥发油的质量稳定性,并完善挥发油的管理规范。此外,临床上需选择恰当的给药途径、严控给药剂量或纯度、注意适用人群等问题,规避用药风险。中药挥发油安全性研究是一项长期大量的工作,只有解决存在的问题,才能为临床用药和医疗保健提供更有可靠的依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 罗永明,王彦志. 中药化学 [M]. 西安:西安交通大学出版社,2013: 82.
- [2] 王妍妍,赵燕,李捷,等. 芳香吸嗅疗法在神经系统疾病中的应用 [J]. 中国民族民间医药, 2021, 30(7): 69-73.
- [3] 罗晶,田鑫,刘波,等. 芳香中药精油成分在心血管疾病中的应用 [J]. 中草药, 2020, 51(1): 245-255.
- [4] Ács K, Balázs V L, Kocsis B, et al. Antibacterial activity evaluation of selected essential oils in liquid and vapor phase on respiratory tract pathogens [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1): 227.
- [5] Adriana Estrella G R, María Eva G T, Alberto H L, et al. Limonene from *Agastache mexicana* essential oil produces antinociceptive effects, gastrointestinal protection and improves experimental ulcerative colitis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 280: 114462.
- [6] 刘隽喆,韩玉娥. 植物芳香气味对人体心理调节机制与研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(88): 93-94.
- [7] 冯小龙. 挥发油类中药主要化学成分安全性预测研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(9): 3065-3072.
- [8] 程阔菊,王晖,陈昱. 薄荷醇的安全性研究进展 [J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(2): 377-380.
- [9] 弓宝,冯锦东,黄立标,等. 肉豆蔻精油的安全性研究进展 [J]. 香料香精化妆品, 2010(6): 39-41.
- [10] Uebel T, Hermes L, Haupenthal S, et al. A-Asarone, β -asarone, and γ -asarone: Current status of toxicological evaluation [J]. *J Appl Toxicol*, 2021, 41(8): 1166-1179.
- [11] Ron Guba,李宏,金其璋. 芳香疗法中使用精油存在的危险性(下) [J]. 香料香精化妆品, 2002(3): 35-41.
- [12] 顾琦,朱学敏,魏旭超,等. 温热药性对中药挥发油透皮促渗剂皮肤毒性的影响及其机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(2): 359-365.
- [13] 陈军,姚俊宏,王裔惟,等. 基于药性表征思路的中药挥发油经皮外用“药辅兼济”研究模式 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(8): 2015-2020.
- [14] 姚雷. 解读精油的功效性和安全性 [J]. 中国化妆品,

- 2016(S6): 52-57.
- [15] 翁琳琳, 唐黎明, 陈桂良. 吸入给药制剂的质量控制及其安全性研究进展 [J]. 药物分析杂志, 2013, 33(5): 724-729.
- [16] 吴圣曦, 吴国欣, 何珊, 等. 白芥子挥发油对小鼠肝癌 H₂₂ 移植性肿瘤的抑制作用及其机制研究 [J]. 中草药, 2013, 44(21): 3024-3029.
- [17] 樊甜甜. 真薰衣草精油和苦水玫瑰精油的安全性及功效性研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2017.
- [18] 尹利顺, 孙蓉, 黄伟, 等. 吴茱萸不同组分对胃寒证小鼠镇痛作用及安全范围研究 [J]. 中药药理与临床, 2016, 32(2): 124-127.
- [19] Wojtunik-Kulesza K A. Toxicity of selected monoterpenes and essential oils rich in these compounds [J]. *Molecules*, 2022, 27(5): 1716.
- [20] 丁元刚, 马红梅, 张伯礼. 樟脑药理毒理研究回顾及安全性研究展望 [J]. 中国药物警戒, 2012, 9(1): 38-42.
- [21] Pelkonen O, Abass K, Wiesner J. Thujone and thujone-containing herbal medicinal and botanical products: Toxicological assessment [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2013, 65(1): 100-107.
- [22] Radulović N S, Genčić M S, Stojanović N M, et al. Toxic essential oils. Part V: Behaviour modulating and toxic properties of thujones and thujone-containing essential oils of *Salvia officinalis* L., *Artemisia absinthium* L., *Thuja occidentalis* L. and *Tanacetum vulgare* L. [J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 105: 355-369.
- [23] Mathew T, John S K, Kamath V, et al. Comment on “the effects of various essential oils on epilepsy and acute seizure: A systematic review” [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 6829428.
- [24] Dosoky N S, Setzer W N. Maternal reproductive toxicity of some essential oils and their constituents [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2380.
- [25] 张凤莲, 杨哲萱, 杨文静, 等. 欧盟当归属欧白芷制剂中呋喃香豆素风险评估报告的介绍及思考 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(8): 1644-1652.
- [26] 梅家齐, 杨得坡. 呋喃香豆素光化学毒性及其脱敏柑橘精油的研制 [J]. 香料香精化妆品, 2010(5): 55-58.
- [27] Kamatou G P, Vermaak I, Viljoen A M. Eugenol from the remote Maluku Islands to the international market place: A review of a remarkable and versatile molecule [J]. *Molecules*, 2012, 17(6): 6953-6981.
- [28] Lorenzi S, Placucci F, Vincenzi C, et al. Allergic contact dermatitis due to thymol [J]. *Contact Dermatitis*, 1995, 33(6): 439-440.
- [29] Lauriola M M, Sena P, de Bitonto A, et al. Irritant contact dermatitis after a curious therapeutic use of oregano essential oil [J]. *Contact Dermatitis*, 2020, 83(2): 129-130.
- [30] 马可, 南星梅, 赵婧, 等. 肉豆蔻的药理和毒理作用研究进展 [J]. 中药药理与临床, 2022, 38(1): 218-224.
- [31] 李英超, 谢小倩, 王梦真, 等. 甲基丁香酚药理及毒理作用的研究进展 [J]. 中南药学, 2018, 16(9): 1249-1253.
- [32] 魏淑相, 李靖, 于维恒, 等. 外用肉桂致接触性皮炎 1 例 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2013, 29(8): 495.
- [33] 刘红杰, 白杨, 洪燕龙, 等. 不同提取方法制备的艾叶挥发油化学成分分析与急性肝毒性比较 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(11): 1439-1446.
- [34] 韩润, 徐光临, 胡诚, 等. 提取方式对干姜挥发油的急性毒性及成分影响 [J]. 环球中医药, 2017, 10(9): 1040-1045.
- [35] 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.
- [36] Karlberg A T, Magnusson K, Nilsson U. Air oxidation of *d*-limonene (the *Citrus* solvent) creates potent allergens [J]. *Contact Dermatitis*, 1992, 26(5): 332-340.
- [37] Moustafa D, Yu J D. Contact allergy to hydroperoxides of limonene and linalool in a pediatric population [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 83(3): 946-947.
- [38] Buonomo M, Warshaw E. Contact dermatitis to essential oils [J]. *Curr Dermatol Rep*, 2021, 10: 148-172.
- [39] Khayyat S A, Roselin L S. Recent progress in photochemical reaction on main components of some essential oils [J]. *J Saudi Chem Soc*, 2018, 22(7): 855-875.
- [40] Feng Y K, Wang H, Wang Q, et al. Chemical interaction of protein cysteine residues with reactive metabolites of methyleugenol [J]. *Chem Res Toxicol*, 2017, 30(2): 564-573.
- [41] Williams G M, Iatropoulos M J, Jeffrey A M, et al. Methyleugenol hepatocellular cancer initiating effects in rat liver [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 53: 187-196.
- [42] 黄伟, 孙蓉, 李晓宇. 吴茱萸挥发油多次给药致小鼠肝毒性“量-时-毒”关系研究 [A] // 2013 年中国药学会暨第十三届中国药师周论文集 [C]. 南宁: 中国药学会, 2013: 1080-1091.
- [43] 黄伟, 张亚因, 王会, 等. 艾叶不同组分单次给药对小鼠肝毒性“量-时-毒”关系研究 [J]. 中国药物警戒, 2011, 8(7): 392-396.
- [44] Goulet F, Vachon P, Hélie P. Evaluation of the toxicity of eugenol at anesthetic doses in African clawed frogs (*Xenopus laevis*) [J]. *Toxicol Pathol*, 2011, 39(3): 471-477.
- [45] 李枝, 李进, 李世开, 等. 薄荷油对小鼠肝肾损伤的动物实验研究 [J]. 大理学院学报, 2012, 11(12): 6-9.
- [46] 孙蓉, 杨倩. 柴胡挥发油大鼠肝毒性“量-时-毒”关系研究 [J]. 中药药理与临床, 2011, 27(3): 49-51.
- [47] Silva K F, Peruchetti D B, Sirtoli G M, et al. High doses of essential oil of *Croton zehntneri* induces renal tubular damage [J]. *Plants (Basel)*, 2021, 10(7): 1400.
- [48] 欧锐, 南旭梅, 吕旭英, 等. 牛至油对小鼠灌胃给药的急性毒性试验 [J]. 动物医学进展, 2017, 38(5): 64-68.
- [49] 吴启端, 袁德俊, 王绮雯, 等. 石菖蒲挥发油对心肌细

- 胞形态学及细胞活力的影响 [J]. 中药材, 2009, 32(2): 242-245.
- [50] 程莉, 蒲秋易, 左冠超. 石菖蒲挥发油成分对正常 SD 乳鼠心肌细胞活力的影响 [J]. 贵州医科大学学报, 2021, 46(8): 900-904.
- [51] 杨文国, 姚俊宏, 陈军, 等. 33 种辛味中药挥发油皮肤细胞毒性与药性特征的关联性研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2017, 33(6): 597-602.
- [52] 胡晓彤, 宋海程, 赵新宇, 等. 吉林产新鲜紫苏叶中挥发油的提取及其急性毒性研究 [J]. 沈阳药科大学学报, 2020, 37(9): 833-840.
- [53] 王亚男, 杨军, 李欣欣, 等. 基于 L5178Y 细胞的土荆芥挥发油遗传毒性评价 [J]. 毒理学杂志, 2015, 29(6): 411-414, 419.
- [54] 胡琬君, 马丹炜, 王亚男, 等. 土荆芥挥发油对蚕豆根尖细胞的化感潜力 [J]. 生态学报, 2011, 31(13): 3684-3690.
- [55] 兰美兵, 余永莉, 卢巍, 等. 甘肃产艾叶挥发油的化学成分及遗传毒性研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(13): 252-255.
- [56] Evandri M G, Battinelli L, Daniele C, et al. The antimutagenic activity of *Lavandula angustifolia* (lavender) essential oil in the bacterial reverse mutation assay [J]. *Food Chem Toxicol*, 2005, 43(9): 1381-1387.
- [57] 赖柯华, 王佳宁, 冯青, 等. 薰衣草精油对蚕豆根尖遗传毒性的影响 [J]. 热带生物学报, 2016, 7(3): 348-352.
- [58] Andrade M A, Cardoso M D G, Preté P S C, et al. Toxicological aspects of the essential oil from *Cinnamodendron dinisii* [J]. *Chem Biodivers*, 2018, 15(5): e1800066.
- [59] 兰美兵, 李啸红, 余永莉, 等. 广东产大叶桉叶挥发油的化学成分和遗传毒理学研究 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28(6): 82-85.
- [60] 唐璐, 彭锦, 肖艳, 等. 崖柏精油致突变作用研究 [J]. 中国药师, 2017, 20(5): 795-797.
- [61] Escobar F M, Sabini M C, Cariddi L N, et al. Safety assessment of essential oil from *Minthostachys verticillata* (Griseb.) Epling (peperina): 90-days oral subchronic toxicity study in rats [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2015, 71(1): 1-7.
- [62] Pereira T S, de Sant'anna J R, Silva E L, et al. In vitro genotoxicity of *Melaleuca alternifolia* essential oil in human lymphocytes [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 151(2): 852-857.
- [63] Liju V B, Jeena K, Kuttan R. Acute and subchronic toxicity as well as mutagenic evaluation of essential oil from turmeric (*Curcuma longa* L.) [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 53: 52-61.
- [64] Hollenbach C B, Bing R S, Stedile R, et al. Reproductive toxicity assessment of *origanum vulgare* essential oil on male Wistar rats [J]. *Acta Sci Veterinariae*, 2015, 43: 1295.
- [65] Zhou L, Zhang K W, Li J, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis involved in reproductive toxicity induced by sesquiterpenoids of *Curcuma zedoaria* in rats [J]. *Reprod Toxicol*, 2013, 37: 62-69.
- [66] 杨雨婷, 何育霖, 张雪, 等. 广藿香油及其主要成分对斑马鱼胚胎发育毒性的比较研究 [J]. 中国民族民间医药, 2015, 24(21): 14-16.
- [67] 周飞, 何育霖, 熊亮, 等. 益母草挥发油对斑马鱼胚胎发育毒性研究 [J]. 成都中医药大学学报, 2019, 42(4): 24-28.
- [68] 何贝轩, 杨雨婷, 何育霖, 等. 木香挥发油对斑马鱼胚胎发育毒性的初步研究 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(11): 4714-4716.
- [69] 李晓宇, 孙蓉. 薄荷不同组分对小鼠急性毒性实验比较研究 [J]. 中国药物警戒, 2012, 9(2): 65-68.
- [70] 何希望, 李晓宇, 孙蓉. 基于功效和毒性的薄荷化学成分研究进展 [J]. 中国药物警戒, 2011, 8(12): 746-749.
- [71] 杨倩, 孙蓉. 与功效和物质基础相关的薄荷毒性研究进展 [J]. 中国药物警戒, 2009, 6(7): 430-433.
- [72] Zeraatpisheh Z, Vatanparast J. Eucalyptol induces hyperexcitability and epileptiform activity in snail neurons by inhibiting potassium channels [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 764: 70-78.
- [73] Stafstrom C E. Seizures in a 7-month-old child after exposure to the essential plant oil *Thuja* [J]. *Pediatr Neurol*, 2007, 37(6): 446-448.
- [74] 彭锦, 唐璐, 肖艳, 等. 崖柏精油的急性经口毒性、皮肤刺激性和致敏性实验 [J]. 中国药师, 2016, 19(7): 1420-1422.
- [75] Mathew T, John S K, Kamath V, et al. Comment on "the effects of various essential oils on epilepsy and acute seizure: A systematic review" [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 6829428.
- [76] 孙蓉, 杨倩. 柴胡挥发油对大鼠肝能量代谢的影响 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2011, 25(3): 310-313.
- [77] 刘红杰, 董含秋, 詹莎, 等. 基于 ¹H-NMR 的艾叶挥发油急性肝毒性机制的代谢组学研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(4): 827-832.
- [78] 刘红杰, 詹莎, 李天昊, 等. 艾叶挥发油致急性肝损伤小鼠线粒体结构和功能的变化 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(6): 530-534.
- [79] 刘红杰, 李天昊, 詹莎, 等. 艾叶挥发油致小鼠急性肝毒性作用及其机制研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(3): 248-252.
- [80] Kreydiyyeh S I, Usta J, Copti R. Effect of cinnamon, clove and some of their constituents on the Na(+)-K(+)-ATPase activity and alanine absorption in the rat jejunum [J]. *Food Chem Toxicol*, 2000, 38(9): 755-762.
- [81] 刘红杰, 金若敏, 齐双岩, 等. 薄荷油致大鼠肝毒性机制研究 [J]. 毒理学杂志, 2007, 21(4): 329.
- [82] 杨倩, 孙蓉. 柴胡挥发油致大鼠肝损伤中细胞因子与 NO 损伤机制研究 [J]. 中国药物警戒, 2011, 8(8): 459-

- 461.
- [83] Tayade C, Fang Y, Croy B A. A review of gene expression in porcine endometrial lymphocytes, endothelium and trophoblast during pregnancy success and failure [J]. *J Reprod Dev*, 2007, 53(3): 455-463.
- [84] 李晓莉, 王澍, 关宇光. 双孔钾离子通道与癫痫 [J]. 临床神经病学杂志, 2021, 34(5): 385-389.
- [85] 袁莲芳, 陈果, 贾宏阁, 等. GABA_A 受体研究现状 [J]. 现代临床医学, 2014, 40(2): 89-92.
- [86] Vatanparast J, Andalib-Lari F. Camphor elicits epileptiform discharges in snail neurons: The role of ion channels modulation [J]. *Neurotoxicology*, 2017, 60: 299-307.
- [87] Szczot M, Czyzewska M M, Appendino G, et al. Modulation of GABAergic synaptic currents and current responses by α -thujone and dihydroumbellulone [J]. *J Nat Prod*, 2012, 75(4): 622-629.
- [88] Höld K M, Sirisoma N S, Ikeda T, et al. Alpha-thujone (the active component of absinthe): Gamma-aminobutyric acid type A receptor modulation and metabolic detoxification [J]. *PNAS*, 2000, 97(8): 3826-3831.
- [89] 张方舟, 王益, 颜文君, 等. 上下法与传统急性毒性法测定薄荷油 LD₅₀ 的试验研究 [J]. 河南科技大学学报: 医学版, 2012, 30(4): 268-270.
- [90] Rojas-Armas J P, Arroyo-Acevedo J L, Ortiz-Sánchez J M, et al. Potential toxicity of the essential oil from *Minthostachys mollis*: A medicinal plant commonly used in the traditional Andean medicine in Peru [J]. *J Toxicol*, 2019, 2019: 1987935.
- [91] Adane F, Asres K, Ergete W, et al. Composition of the essential oil *Thymus schimperi* and evaluation of its acute and subacute toxicity in wistar albino rats: *In silico* toxicity studies [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 5521302.
- [92] 袁娟丽, 贺中民, 王四旺, 等. 花椒挥发油的急性毒性 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(10): 2696-2697.
- [93] Lulekal E, Tesfaye S, Gebrechristos S, et al. Phytochemical analysis and evaluation of skin irritation, acute and sub-acute toxicity of *Cymbopogon citratus* essential oil in mice and rabbits [J]. *Toxicol Rep*, 2019, 6: 1289-1294.
- [94] Llana-Ruiz-Cabello M, Maisanaba S, Puerto M, et al. A subchronic 90-day oral toxicity study of *Origanum vulgare* essential oil in rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 101: 36-47.
- [95] 吴皓东, 李燕, 郝宇薇, 等. 唇香草挥发油急性毒性实验研究 [J]. 新疆医科大学学报, 2017, 40(9): 1133-1135.
- [96] Mekonnen A, Tesfaye S, Christos S G, et al. Evaluation of skin irritation and acute and subacute oral toxicity of *Lavandula angustifolia* essential oils in rabbit and mice [J]. *J Toxicol*, 2019, 2019: 5979546.
- [97] 袁海滨. 野艾蒿 (*Artemisia lavandulaefolia* DC.) 精油的生物活性、作用机制及安全性研究 [D]. 长春: 东北师范大学, 2010.
- [98] 杨广文, 朱秀卿, 王翕, 等. 白术挥发油灌胃对大鼠长期毒性的研究 [J]. 中国药物与临床, 2003, 3(5): 411-412.
- [99] 刘艳菊, 肖波, 季光琼, 等. 苍术炮制前后挥发油的急性毒性实验 [J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(20): 1670-1673.
- [100] 石晓红. 臭柏精油的安全性评价 [D]. 呼和浩特: 内蒙古农业大学, 2014.
- [101] 廖敏, 潘凡, 马骥, 等. 茶树精油对高等动物的急性毒性评价 [J]. 安徽农业大学学报, 2018, 45(4): 730-734.
- [102] 余永莉, 王传铜, 冯国纹, 等. 桉叶油急性毒性与某些遗传毒性实验结果 [J]. 毒理学杂志, 2010, 24(6): 501-503.
- [103] 马松涛, 刘冬恋, 兰小平, 等. 丁香挥发油对小鼠的半数致死量测定 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2010, 12(5): 67-68.
- [104] 赵绍哲, 王琳, 赵秀娟, 等. 细辛挥发油不同富集组分对小鼠急性毒性实验的比较研究 [J]. 中国药物警戒, 2020, 17(3): 137-142.
- [105] 陈永顺, 吴珍, 杜士明, 等. 草豆蔻挥发油的小鼠急性毒性实验 [J]. 中国药师, 2011, 14(12): 1740-1741.
- [106] 刘冬恋, 马松涛, 曾仁勇, 等. 肉桂挥发油对小鼠的半数致死量测定 [J]. 西南国防医药, 2010, 20(5): 481-482.
- [107] 石东霞, 杨帆, 殷中琼, 等. 印楝油对小鼠的急性毒性试验和蓄积毒性研究 [J]. 中国兽医科学, 2010, 40(3): 317-320.
- [108] 石东霞, 蒋忠荣, 殷中琼, 等. 印楝油对小鼠的亚慢性经口毒性研究 [J]. 中国兽医科学, 2011, 41(1): 79-84.
- [109] 靳远, 刘玉真, 戚光帅, 等. 系统毒理学研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2021, 38(5): 447-453.
- [110] 吴亚妮, 王越, 黄健, 等. 2 种化学型迷迭香精油安全性分析 [J]. 上海交通大学学报: 农业科学版, 2010, 28(2): 147-150.
- [111] 罗茜, 马桂芝, 单萌, 等. 两种阿魏挥发油急性毒性及其化学成分的比较研究 [J]. 中成药, 2015, 37(5): 1130-1135.
- [112] 张元, 康利平, 詹志来, 等. 不同采收时间对艾叶挥发油及其挥发性主成分与毒性成分变化的影响 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2016, 18(3): 410-419.
- [113] 刘媛, 臧振中, 伍振峰, 等. 中药挥发油质量控制的现状、问题与对策 [J]. 中草药, 2018, 49(24): 5946-5951.
- [114] 王荣华, 张艳, 张倍倍, 等. 芳香疗法的应用现状 [J]. 全科护理, 2018, 16(35): 4368-4370.

[责任编辑 潘明佳]