

植物精油及其活性成分防治结直肠癌作用机制的研究进展

刘 宏¹, 李 佳¹, 林俊芝¹, 张定堃³, 杨 明⁴, 郑 川^{1,2*}

1. 成都中医药大学附属医院 代谢性疾病中医药调控四川省重点实验室, 四川 成都 610075

2. 成都中医药大学肿瘤研究所, 四川 成都 610075

3. 成都中医药大学药学院, 西南特色中药资源国家重点实验室, 四川 成都 611137

4. 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 330103

摘 要: 尽管过去几十年结直肠癌在治疗上取得了较大进展, 但放化疗的不良反应、耐药性和高昂的治疗成本仍然是结直肠癌治疗的主要限制因素。具有抗肿瘤活性的植物精油因其低毒、来源广泛在抗结直肠癌药物开发中受到广泛关注。通过搜集和分析相关文献, 发现部分植物精油及其活性成分能够有效预防和治疗结直肠癌, 其作用机制涉及抑制慢性炎症、抗氧化应激、抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡、阻滞细胞周期、抑制血管新生、改善肠道菌群结构, 其干预的信号通路包括核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路、Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 信号通路、Wnt/ β -连环蛋白 (β -catenin) 信号通路、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 信号通路、磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) /细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated kinases, ERK) 信号通路等。对植物精油及其活性成分防治结直肠癌的作用机制和信号途径进行归纳, 并进一步讨论当前研究存在的局限性和可能的解决方法, 以期能为植物精油在结直肠癌防治中的深入研究以及开发应用提供依据。

关键词: 植物精油; 活性成分; 结直肠癌; 炎症; 增殖; 凋亡; 血管新生; 肠道菌群

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)03-0956-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.03.030

Research progress on mechanism of plant essential oils and their active components against colorectal cancer

LIU Hong¹, LI Jia¹, LIN Jun-zhi¹, ZHANG Ding-kun³, YANG Ming⁴, ZHENG Chuan^{1,2}

1. Sichuan Key Laboratory of TCM Regulating Metabolic Diseases, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China

2. Cancer Institute, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China

3. State Key Laboratory of Southwest Characteristic Chinese Medicine Resources, School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

4. Key Laboratory of Modern Chinese Medicine Preparation, Ministry of Education, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330103, China

Abstract: Despite there is great advances in treatment of colorectal cancer in the past decades, but the adverse reaction, drug resistance and high treatment cost of chemoradiotherapy are still the main limiting factors for the treatment of colorectal cancer. Plant essential oils with antitumor pharmacological activity have gained much attention in the development of anti-colorectal cancer drugs due to their low toxicity and wide range of sources. By summarizing and analyzing the relevant literatures, it was found that some plant essential oils and their active components could effectively prevent and treat colorectal cancer. Their mechanisms involve inhibiting chronic inflammation, decreasing antioxidant stress, prohibiting cell proliferation, inducing cell apoptosis, blocking cell cycle, restraining angiogenesis, and improving the structure of gut microflora, and the involved molecular pathways include nuclear factor- κ B (NF- κ B)

收稿日期: 2022-10-09

基金项目: 四川省科技厅项目 (2019YFH0152); 中国博士后科学基金第 71 批面上资助“地区专项支持计划” (2022MD713683)

作者简介: 刘 宏 (1998—), 女, 四川宜宾人, 硕士研究生, 主要从事中医药抗肿瘤基础与应用研究。E-mail: liuhong_doc@163.com

*通信作者: 郑 川 (1981—), 教授, 硕士研究生导师, 主要从事肿瘤免疫与中医药调控研究。E-mail: zhengchuan@cdutcm.edu.cn

signaling pathway, Toll-like receptor 4 (TLR4) signaling pathway, Wnt/ β -catenin signaling pathway, epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling pathway, phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) signaling pathway, mitogen-activated protein kinase (MAPK)/extracellular regulated kinases (ERK) signaling pathway, etc. Mechanisms and molecular pathways of plant essential oils and their active components in prevention and treatment of colorectal cancer were summarized in this paper, and the limitations of current research and the possible solutions were further discussed, in order to provide reference for in-depth research, development and application of plant essential oils in the prevention and treatment of colorectal cancer.

Key words: plant essential oils; active components; colorectal cancer; inflammation; proliferation; apoptosis; angiogenesis; gut microflora

结直肠癌是全球范围内致死率排名第 2 的恶性肿瘤，其发病率逐年上升且发病年龄趋于低龄化，给患者带来了极大的健康危害和经济负担^[1]。尽管其在过去几十年内通过手术、放化疗和靶向治疗取得了一定临床进展，但在治疗过程中出现的严重不良反应、耐药性以及昂贵的医疗成本暴露出现有的结直肠癌治疗方案并不完美^[2-3]。此外，越来越多的研究表明结直肠癌的发生发展是包括慢性炎症、肠道菌群失衡、细胞生长信号异常在内等多种机制共同作用导致的一种综合性病变^[4]。因此，寻找多靶点、多效应、低毒高效的新型药物和治疗方法，是当前提高结直肠癌疗效的迫切需求。天然来源的植物精油因其广泛的药理活性和良好的安全性，在针对结直肠癌的药物研发中备受关注^[5]。因此，本文总结了植物精油及其活性成分防治结直肠癌作用机制的研究进展，以期为其在结直肠癌药物研发和临床治疗中的研究提供新的思路。

1 植物精油的主要活性成分

植物精油主要由叶、花瓣、茎、树皮、种子等部位的特殊分泌细胞产生，以液滴的形式储存于植物的各种组织和器官中。精油的成分十分复杂，一种精油通常由几十至上百种化合物组成，根据其化学结构主要分为萜类、芳香族、脂肪族和其他化合

物 4 大类^[5-7]。萜类化合物是一类由甲戊二羧酸衍生而成，具有 2 个或 2 个以上异戊二烯（C₅ 单位）结构特征的化合物，在挥发油中所占比例最大，主要包括单萜、倍半萜及萜类含氧衍生物；芳香族化合物在植物精油中的含量仅次于萜类化合物，以 C₆-C₃ 为基本骨架，主要包括简单苯丙素类和香豆素类化合物；脂肪族化合物几乎存在于所有的植物精油中，但其含量相对较少，主要包括一些小分子脂肪酸；其他成分如含硫含氮类和生物碱类化合物等，能够经水蒸气蒸馏而出，其含量极少但气味浓烈，对植物香气有较大贡献。而不同芳香植物含有的精油种类和活性组分不尽相同，决定了其药理活性的发挥方向及其作用机制。植物精油的主要活性成分见图 1。

2 抗结直肠癌的作用机制

2.1 抑制慢性炎症和抗氧化应激

慢性炎症和氧化应激损伤与结直肠癌的发生发展密切相关。结肠炎相关结直肠癌（colitis-associated colorectal cancer, CAC）由炎症性肠病（inflammatory bowel disease, IBD）逐步发展而来。在早期肠道发生炎症、肠黏膜屏障受损时，肠道微生物抗原暴露，趋化免疫细胞游离至结肠黏膜并分泌促炎因子如白细胞介素-6（interleukin-6, IL-6）、IL-1 β 、肿瘤坏死

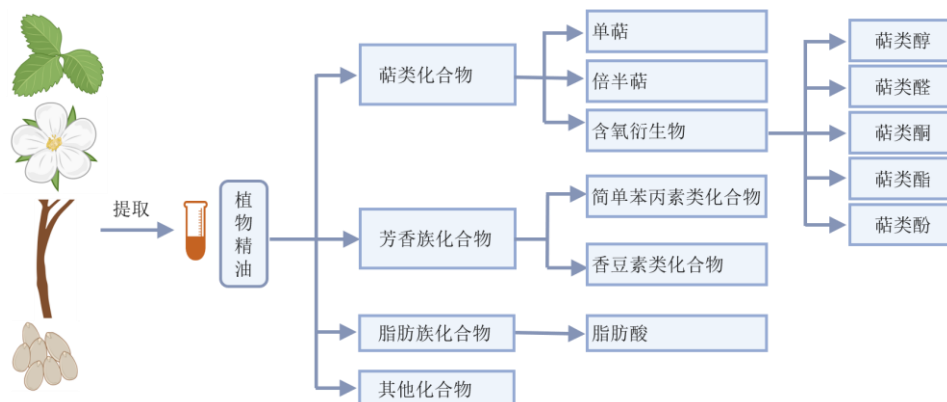


图 1 植物精油的主要活性成分

Fig. 1 Main active components of plant essential oils

因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 等浸润于组织局部, 塑造慢性炎症微环境^[8]。同时, 免疫细胞会分泌大量活性氧、活性氮如诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2), 进而衍生具有高度氧化活性的自由基, 诱导结肠上皮细胞 DNA 损伤、基因突变及其随后的过度增殖和恶性转化^[9]。研究发现, 薄荷醇显著降低氧化偶氮甲烷 (azoxymethane, AOM)/葡聚糖硫酸钠 (dextran sulfate sodium, DSS) 小鼠腺瘤数量和疾病活动指数评分 (disease activity index, DAI), 降低促炎细胞因子如 IL-6、TNF- α 和髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 的分泌以及脾脏免疫细胞 (白细胞、中性粒细胞和髓源性抑制细胞) 的浸润程度^[10]。菜籽多酚通过减少 IL-12、IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子分泌, 在 CAC 早期阶段发挥其化学预防活性^[11]。当归挥发油能够减少 AOM/DSS 小鼠荷瘤数、荷瘤体积以及肿瘤发生率, 与其减少 COX-2、iNOS、增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 蛋白表达有关^[12]。香芹酚^[13]和 6-姜烯酚^[14]具有良好的抗炎和抗氧化应激作用, 能够减少 IL-1 β 、TNF- α 、脂质过氧化物 (lipidperoxidation, LPO)、MPO 和一氧化氮 (nitric oxide, NO) 含量, 并显著增加抗氧化酶如超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶 (catalase, CAT)、谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 活性, 促进结肠组织氧化还原稳态的恢复。

核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 是细胞活化和产生各种炎症介质的最常见效应分子, 其过度激活是结肠慢性炎症维持和上皮细胞恶变的重要原因^[15]。NF- κ B 被激活后, NF- κ B 抑制蛋白 (inhibitor of NF- κ B, I κ B) 发生磷酸化和降解, 由此 NF- κ B 亚基 p65 脱离 I κ B 的限制转入细胞核, 激活其下游的促炎因子转录^[16]。研究表明, 红参油^[17]、橄榄油多酚^[18]、micheliolide^[19]能够抑制结肠癌细胞中 p65 和 I κ B 磷酸化, 减少 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 以及 iNOS、COX-2 等炎症介质分泌, 抵抗发炎结肠黏膜中的氧化应激水平、减少结肠上皮细胞损伤, 进而抑制 CAC 的发生。小白菊内酯^[20]与 5-氨基水杨酸盐协同作用能够恢复 AOM/DSS 模型小鼠体质量、改善结肠组织损伤, 进行机制研究发现其抑制了 TNF- α 诱导的 I κ B α 磷酸化、NF- κ B 核易位及其 DNA 结合活性, 并且降低促炎细胞因子和其余靶基因如 B 细

胞淋巴瘤因子-xL (B-cell lymphoma-extra large, Bcl-xL)、B 淋巴细胞瘤-2 (B cell lymphoma-2, Bcl-2)、细胞 FLICE 样抑制蛋白 (cellular FLICE-like inhibitory protein, cFLIP)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、细胞周期蛋白 D1 (Cyclin D1)、COX-2 表达, 在缓解炎症的同时抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭、血管新生、抗凋亡等恶性行为。枳壳挥发油具有抑制 CAC 小鼠肿瘤炎症微环境的免疫调节作用, 其机制可能与 Jagged 1/神经源性基因 Notch 同源蛋白 (neurogenic locus notch homolog protein, Notch)/NF- κ B/程序性死亡配体 1 (programmed death ligand 1, PD-L1) 信号通路有关^[21]。

Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 是识别肠道病原微生物的重要受体, 在结肠上皮细胞和固有层炎症细胞中均有表达^[22]。TLR4 可激活下游的炎症信号通路, 加重 IBD 中的肠道炎症并促进肿瘤发展^[22]。研究发现, 迷迭香酸通过竞争性拮抗 TLR4 抑制炎症微环境中结肠癌细胞 NF- κ B 和信号转导及转录激活蛋白 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 活化, 降低炎症介质水平, 从而产生对 CAC 的预防作用^[23]。双氢青蒿素通过抑制巨噬细胞中的 TLR4 信号通路, 降低细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK)、STAT3 和 NF- κ B p65 磷酸化水平, 逆转巨噬细胞活化和募集, 减少巨噬细胞相关促炎因子的释放^[24]。此外, 该研究还评价了双氢青蒿素的器官毒性和药动学特征, 发现其对肝脏和肾脏等主要器官的正常功能和病理特征无影响, 且在肠和胃中分布较高, 是防治 CAC 有效且安全的药物。

2.2 抑制细胞增殖

细胞的失控和失序性增殖, 是结直肠癌发生和迅速生长的关键。多种精油及其活性成分能够通过干扰肿瘤细胞的增殖而发挥抑制结直肠癌生长的作用。如双氢青蒿素以剂量相关性方式抑制结直肠癌 HCT116 和 RKO 细胞增殖^[24]。鼠尾草精油及其主要芳香成分 (α -thujone、1,8-桉树脑和樟脑) 对结直肠癌 Caco-2、HT-29 和 HCT116 细胞具有体外抗增殖作用, 而对正常结肠上皮细胞活力没有影响^[25]。肉豆蔻油在体外对 Caco-2 细胞的生长具有显著的抑制作用^[26]。覆盆子油乳液在结直肠癌 LoVo 细胞中强

烈诱导自由基产生和 DNA 链损伤,以剂量相关性方式抑制结肠癌细胞的增殖活性^[27]。生姜精油减少 1,2-二甲基肼(dimethylhydrazine, DMH)诱导的结肠畸变隐窝灶(aberrant crypt focus, ACF)数量,进行 PCNA 免疫组化染色发现其能够降低隐窝基底区域和隐窝顶端区域的细胞有丝分裂指数^[28]。杜松子油减少 AOM 诱导的腺瘤和腺癌形成,进行免疫组化检测发现其能够降低肿瘤细胞增殖标记物 Ki67 的表达水平^[29]。*Origanum onites* L.精油对结直肠癌 CT26 和 HT-29 细胞有杀伤作用,同时体内实验显示其口服给药可抑制小鼠 CT26 细胞的生长^[30];鱼腥草挥发油作用结直肠癌 SW480 细胞后,可观察到细胞逐渐变小、皱缩,死亡细胞增多,同时在体内实验中观察到其减少了结肠癌的发生率^[31]。

Wnt 信号传导与肠隐窝干细胞增殖和分化密切相关^[32],其异常激活或过表达可导致 β -连环蛋白(β -catenin)胞质和核积累、诱导 Wnt 下游靶基因转录,继而促进结肠细胞恶性增殖和早期癌变形成^[32-33]。DSS 介导的慢性炎症微环境可诱导 β -catenin 细胞核易位、诱发结肠上皮的异型增生病变,而橄榄油能够抑制 β -catenin 的这种异常表达,阻止肿瘤抑制基因 p53 失活,进而减少细胞恶性增殖和异型增生病灶形成^[34]。藏茴香油通过抑制致癌剂 DHA 诱导的 Wnt/ β -catenin 信号通路激活,减少 ACF 数量,对结直肠癌癌前病变具有良好的化学预防作用^[35]。在膳食中加入 ω -3 多不饱和脂肪酸^[36],观察其对 Apc^{Min/+}小鼠结肠息肉的预防作用,发现 ω -3 多不饱和脂肪酸可显著降低 β -catenin 及其下游促生长因子 c-myc 表达,进而抑制细胞增殖活力、减少小鼠肠道息肉形成。6-姜酚通过下调 Wnt/ β -catenin 过表达,同时增加肿瘤抑制基因 p53 表达,抑制结肠癌细胞增殖指数^[37]。

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)信号转导对肿瘤细胞的增殖和存活至关重要,是结直肠癌发生和进展的主要驱动因子之一,也是结直肠癌防治的有力药物靶标^[38-39]。研究表明,橄榄油中最主要的多酚成分羟基酪醇能够显著下调人结肠癌 WiDr、HT-29、CaCo2 以及 HT-29 细胞异种移植瘤组织中的 EGFR 表达,对细胞增殖和瘤体生长表现出良好的抑制效应,对其抗 EGFR 机制进行深入研究发现,羟基酪醇通过促进 EGFR pY1045 位点发生磷酸化,增加泛素连接酶活性从而实现 EGFR 的泛素化降解^[40]。分子对接技术

显示月桂酸具有较高的 EGFR 亲和力^[41],体外实验发现其对人结肠癌细胞毒性和 EGFR 表达抑制均呈现浓度相关性。

2.3 诱导细胞凋亡

凋亡受阻导致结肠上皮细胞的凋亡与增殖失去平衡,最终导致结直肠癌的发生。研究发现,多种植物精油及其活性成分能够通过线粒体依赖性凋亡途径来发挥其抗凋亡作用,主要表现为对含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(cysteiny aspartate specific proteinase, Caspase)家族和 Bcl-2 家族蛋白表达的调节。如双氢青蒿素上调促凋亡蛋白 Bcl-2 关联 X 蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)表达、下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达,增加 Caspase-9 与聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶(poly-ADP-ribose polymerase, PARP)蛋白裂解,诱导结肠癌细胞凋亡^[24]。*Origanum onites* L.精油减弱结肠癌细胞迁移并诱导了细胞凋亡相关的形态学变化^[30]。柠檬醛降低抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Bcl-xL 表达、促进 Caspase-3 裂解,在结肠癌细胞中激活由 p53 和活性氧(reactive oxygen species, ROS)介导的线粒体凋亡通路^[42]。芳樟醇促进结肠癌细胞内 ROS 和羟基自由基积累,加剧细胞内氧化应激损伤,诱发凋亡级联^[43]。在雪松树皮精油^[44]、肉桂醛^[45]、米糠油脂肪酸组分^[46]干预结肠癌细胞的实验中,观察到凋亡诱导的一系列生化反应,包括线粒体膜电位损失、ROS 积累、Bax/Bcl-2 值以及 Caspase 家族蛋白、多聚二磷酸腺苷酸核糖聚合酶(poly ADP ribose polymerase, PARP)蛋白表达上调等。

此外,有相当一部分植物精油的线粒体凋亡激活作用是通过影响结肠癌细胞内异常的信号通路来实现,主要包括磷酸肌醇-3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)/细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated kinases, ERK)和 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)等信号通路。如薏苡仁油通过降低 Akt 磷酸化水平,启动下游 Bcl-2、Bax 和 Caspase-3 介导的凋亡程序^[47]。当归挥发油促进结肠癌细胞凋亡和自噬,与其抑制 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路分子的表达有关^[48]。血橙精油上调 Bax/Bcl-2 值、诱导结肠癌细胞凋亡,蛋白印迹实验提示,该活性与 Akt 磷酸化

水平降低和 p38 MAPK 活化有关^[49]。D-柠檬烯对结肠癌细胞显示出剂量相关性地凋亡诱导作用, 进行机制研究发现其能降低 Akt 和糖原合成酶激酶 3 β 蛋白磷酸化水平^[50]。香芹酚^[51]、胡萝卜油提取物的戊烷部分^[52]、 β -2-himachalen-6-ol^[53]能够抑制 ERK 和 Akt 蛋白磷酸化, 调节凋亡相关蛋白表达, 提示三者可能通过调控 MAPK/ERK 和 PI3K/Akt 信号通路触发凋亡。 β -谷甾醇通过降低肿瘤组织中 PI3K 和 Akt 蛋白磷酸化, 增加促凋亡因子线粒体细胞色素-C (cytochrome-C, Cyto-C) 释放, 激活 Caspase-9、进而触发一系列凋亡事件^[54]。肉桂醛能够降低 PI3K/Akt 通路分子的转录活性, 降低结肠癌细胞侵袭和黏附能力并诱导其凋亡^[55]。

2.4 阻滞细胞周期

细胞周期异常是肿瘤细胞增殖失控因而发生恶变的重要原因, 细胞周期检查点的异常持续激活在这一过程中扮演了重要角色。Cyclin D1 和 Cyclin B1 分别作为细胞 G₁/S 期、G₂/M 期转换的关键限速因子, 其过表达可导致细胞增生失控、细胞分化障碍, 促进细胞的恶性转化^[56-57]。而双氢青蒿素^[24]、小白菊内酯^[20]、6-姜酚^[37]、micheliolide^[19]等香气成分能够抑制 Cyclin D1 蛋白表达, 引发结肠癌细胞 G₁ 期阻滞。香芹酚处理 HCT116 和 LoVo 细胞后, Cyclin B1 蛋白表达水平降低, 导致细胞周期停滞在 G₂ 期^[51]。鱼腥草挥发油作用于 SW₄₈₀ 细胞后, 采用 PI 单染法和 Annexin FITC/PI 双染法检测细胞周期和凋亡率, 结果显示 G₁ 期细胞增多、S 期减少, 且总凋亡率增加^[31]。薏苡仁油在体外呈剂量和时间相关性地抑制 HT-29 细胞的活力, 进行流式细胞术分析发现薏苡仁油诱导细胞周期 G₂ 期阻滞, 并引发随后的细胞凋亡^[47]。将胡萝卜油提取物的戊烷部分进行体外实验和流式细胞术分析, 发现其能够诱导结肠癌细胞 G₁ 期阻滞和凋亡^[52]。 β -2-himachalen-6-ol 能够促进细胞周期负调控因子 p21 的表达, 阻止结肠癌细胞从 G₁ 期向 S 期转变, 进而抑制癌细胞生长^[53]。

2.5 抑制血管新生

血管新生是加速结肠肿瘤生长、浸润以及启动侵袭、转移的关键事件, VEGF 在其中发挥了关键作用^[58]。临床上, 针对 VEGF 的小分子抑制剂如贝伐珠单抗能够显著提高结肠癌的治疗有效率, 但其价格昂贵, 且已出现耐药现象^[59]。植物精油来源广泛, 成本相对低下, 从中开发新的抗血管新生药物是一条重要的潜在途径。研究发现, 富含 D-柠檬烯

的血橙精油能够以浓度和时间相关性方式降低结肠癌细胞中 VEGF 蛋白表达, 并抑制人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs) 的迁移和血管形成能力, 表明其具有良好的抗血管新生活性^[49]。6-姜酚通过降低结肠肿瘤组织中血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA)、促血管生成素-1 (angiopoietin-1, Ang-1)、成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 和生长分化因子-15 (growth differentiation factor-15, GDF-15) 的浓度来抑制血管生成, 减缓结肠肿瘤生长^[37]。来自结肠基质的结肠癌相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblasts, CAFs) 分泌的 IL-6 和 VEGF 能够促进 HUVECs 的管形成能力, 而二十碳五烯酸能够抑制这种由 CAF 诱导的肿瘤血管新生^[60]。

抗血管新生的另一研究热点是诱导肿瘤血管正常化。改善肿瘤新生血管形态、降低肿瘤血管通透性、改善肿瘤血管功能, 是提高化疗药物递送效率的一种重要思路^[61]。Feng 等^[62]将从活血化瘀药姜黄中提取的精油作用于结肠癌细胞和 HUVECs 的体外共培养模型, 发现其能够降低抑制 HUVECs 活性、增殖以及 HUVECs 中的 VEGFA 蛋白表达, 并通过增加血管内皮细胞间的 VE-钙黏蛋白连接 (VE-cadherin) 和周细胞覆盖, 诱导肿瘤血管结构正常化。目前植物精油及其活性成分诱导肿瘤血管正常化的研究较少, 亟待开展更多相关研究。

2.6 改善肠道菌群结构

结直肠癌患者的肠道菌群组成和分布存在显著异常, 主要表现为益生菌减少和致病菌增加^[63]。致病菌如大肠杆菌、梭杆菌属、链球菌属和肠球菌属通过分泌致癌代谢物, 诱导 DNA 损伤、增强炎症、启动生长信号, 促进结肠癌发生发展^[64]。而益生菌及其代谢物 (如短链脂肪酸) 具有抗诱变、抑增殖、促凋亡、增强黏膜屏障、改善炎症微环境、激发免疫应答等抗癌效应, 对结直肠癌具有良好的防治作用^[65-66]。研究发现, 部分植物精油及其活性物质能够改善结直肠癌小鼠肠道菌群结构及其代谢功能。如薄荷醇改善 AOM/DSS 小鼠肠道微生物群落 α 和 β 多样性、增加产丁酸盐菌株丰度和粪便丁酸盐浓度, 进而缓解小鼠结肠炎症并减少肿瘤数量^[10]。广藿香精油减少 Apc^{Min/+} 小鼠息肉数量、增强肠黏膜屏障并改善肠道炎症微环境, 深入研究其作用机制, 发现其能够降低小鼠肠道致病菌如脱硫弧菌、生殖支原体和艰难梭菌丰度, 增加益生菌如嗜黏蛋白阿

克曼菌、普通拟杆菌、解木聚糖拟杆菌和乳杆菌丰度，同时增加粪便中短链脂肪酸浓度，促进短链脂肪酸受体（GPR41、GPR43、GPR109a）和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ （peroxisome proliferators-activated receptor γ , PPAR γ ）表达^[67]。 β -谷甾醇抑制了 BALB/c 荷瘤小鼠的结直肠癌生长，16S rDNA 分析显示其增加了肠道菌群的种类多样性，并增加戊糖乳杆菌等益生菌群丰度和粪便中短链脂肪酸浓度，进而发挥其诱导结肠癌细胞凋亡作用^[54]。目前植物精油及其活性成分防治结直肠癌的肠道菌群调节机制多集中于对肠道菌群结构及其代谢产物的影

响，对宿主抗肿瘤免疫反应、上皮细胞生长信号等肠道菌群与肠上皮细胞间的“对话”环节未给予充分关注，仍需进一步深入探索。

3 结语及展望

通过对文献进行归纳和分析发现，部分植物精油及其活性成分能够有效预防和治疗结直肠癌，其作用机制涉及抑制慢性炎症、抗氧化应激、抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡、阻滞细胞周期、抑制血管新生、改善肠道菌群结构，其干预的信号通路（图 2）包括 NF- κ B 通路、TLR4 通路、Wnt/ β -catenin 通路、EGFR 通路、PI3K/Akt 通路、MAPK/ERK 通路等。

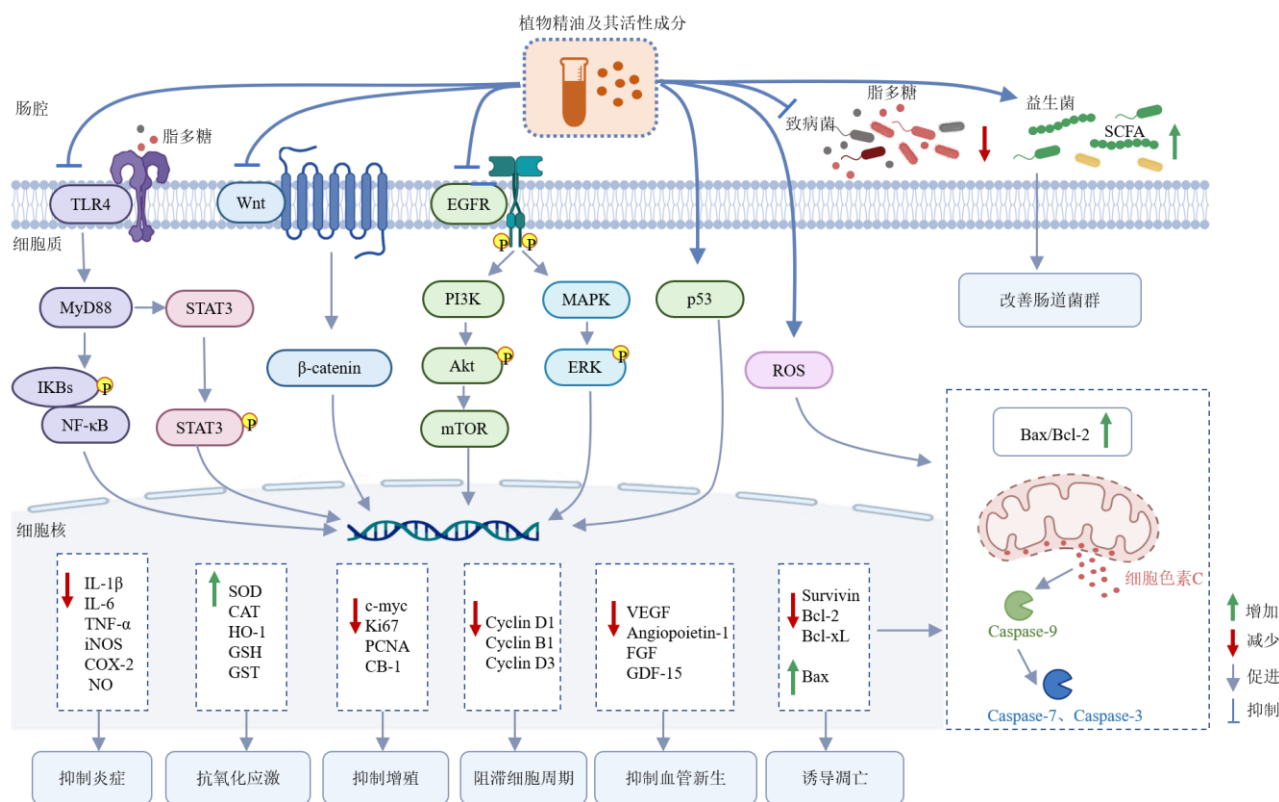


图 2 植物精油及其活性成分防治结直肠癌的信号通路图

Fig. 2 Signal path diagram of plant essential oils and their active components against colorectal cancer

可以看出，这些研究涵盖了结直肠癌从慢性炎症、癌前病变到肿瘤发生、发展的各个阶段。其中，植物精油及其活性成分突出的抗炎、抗氧化作用能够贯穿炎症相关性结直肠癌的始终，对这一临床预防和治疗难题显示出巨大的应用潜力。但植物精油及其活性成分的抗结直肠癌作用仅在细胞实验和动物实验层面得到验证，尚缺少临床研究的有力支撑。因此，研究者需要对其面临的关键问题展开更加深入的研究。

3.1 完善精油成分的质量控制

精油质量的稳定均一是其药效稳定性和可重复性的重要前提。部分具有抗结直肠癌作用的植物精油，包括红参^[17]、枳壳^[21]、鱼腥草^[31]、广藿香^[67]等挥发油成分并未得到明确，需要进一步鉴定和表征其药理活性物质，如通过电子鼻、色谱-质谱联用技术、红外吸收光谱法等技术，对精油的组分进行定性、定量检测，保证精油质量符合标准且成分统一^[68]。此外，原材料产地、提取部位、提取工艺等

不同将导致精油的组成成分和药理活性差异^[69-71]。因此,从植物栽培、采收到精油提取、加工和贮存的各个生产过程,应制定标准统一的操作规程。

3.2 完善精油成分药动学和毒性评价

精油成分在体内的吸收、代谢迅速,但其具体代谢过程不明确。应开展相应的体内药动学检测,阐明精油进入人体后的吸收、转变、分布和排泄过程,并明确其发挥药效的主要物质基础。同时,精油的毒性评价和风险规避亦是临床应用前亟待解决的关键问题^[72]。在本文搜集的诸多研究中,仅有双氢青蒿素^[24]和鼠尾草精油^[25]进行了初步的药物毒性评价,表明精油成分的安全性考察尚未得到重视。因此,在研究中应尽可能广泛地开展精油成分的初步毒性评价,包括对正常结肠上皮细胞活性影响、对各脏器是否有功能或病理性损害等,且在此基础上进一步明确有效浓度和安全浓度范围,以期临床合理、安全用药提供参考。

3.3 采用组学技术明确精油成分作用机制

当前精油成分抗结直肠癌作用研究局限在炎症、增殖、凋亡、周期等癌细胞恶性表型的干预上,对分子机制的检测手段也相对单一,相较于近年来对结肠癌发病机制的前沿探索是相对滞后的。因此,在明确精油成分的抗结直肠癌疗效和作用倾向的基础上,结合肠道黏膜免疫、肿瘤干细胞、代谢重编程、DNA 甲基化、嗅觉受体等新靶点或新功能区域,依托肿瘤基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学以及单细胞测序、表观遗传检测等前沿技术,多维度探测和筛选精油及其芳香成分更突出、更深入的作用靶点,从而对其抗结直肠癌作用机制有更彻底、更精确的认识。

3.4 提高精油成分的结肠靶向性和生物利用度

尽管精油及其芳香成分具有良好的抗结肠炎、抗结肠肿瘤效应,但其存在水溶性和稳定性差、半衰期短而清除较快,且具有一定的胃肠道刺激性等主要内在问题,限制其作用的充分发挥和药用开发。近年来,研究者致力于采用新型制剂技术以获得效力更强、不良反应更小的递药策略,如天然脂质纳米颗粒封装的 6-姜烯酚^[73]、pH 依赖性肠溶包衣(Eudragit L100+Eudragit NE30D)封装的紫米糠油^[74]以及微胶囊包封的肉桂精油^[75]和当归挥发油^[76]能够在结直肠部位维持长时间的释放,表现出更为优越的抗炎、抗肿瘤和改善肠道菌群作用。因此,利用现代制剂技术,包括微胶囊、纳米粒、脂质体和

自纳米乳化等新型药物载体来进一步增加精油成分的结肠组织靶向性和局部生物利用度^[77-78],是未来值得深入探索的研究方向。

综上,完善精油质量控制以及药动学、毒性评价,揭示精油成分在体内的代谢规律和药效特征,运用组学等高通量检测技术,精确其效力组分和效力靶点,同时积极开发以结肠为靶向的新型药物递送系统,保障精油成分的安全性和有效性,可能是其突破在结直肠癌防治临床转化研究中瓶颈与桎梏的关键。

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] Zhai Z H, Yu X H, Yang B, et al. Colorectal cancer heterogeneity and targeted therapy: Clinical implications, challenges and solutions for treatment resistance [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2017, 64: 107-115.
- [3] Liu T, Zhang X, Du L T, et al. Exosome-transmitted miR-128-3p increase chemosensitivity of oxaliplatin-resistant colorectal cancer [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 43.
- [4] Dekker E, Tanis P J, Vleugels J L A, et al. Colorectal cancer [J]. *Lancet*, 2019, 394(10207): 1467-1480.
- [5] 任澎, 范宁, 田淼, 等. 植物精油药物作用研究进展 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(6): 2507-2511.
- [6] 李文茹, 施庆珊, 谢小保, 等. 植物精油化学成分及其抗菌活性的研究进展 [J]. *微生物学通报*, 2016, 43(6): 1339-1344.
- [7] 杨明. 中医香疗学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2018: 7-8.
- [8] Yao D B, Dong M, Dai C L, et al. Inflammation and inflammatory cytokine contribute to the initiation and development of ulcerative colitis and its associated cancer [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2019, 25(10): 1595-1602.
- [9] Guina T N, Biasi F, Calfapietra S, et al. Inflammatory and redox reactions in colorectal carcinogenesis [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2015, 1340: 95-103.
- [10] Luo L, Yan J, Chen B Y, et al. The effect of menthol supplement diet on colitis-induced colon tumorigenesis and intestinal microbiota [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(1): 38-56.
- [11] Fang J, Seki T, Tsukamoto T, et al. Protection from inflammatory bowel disease and colitis-associated carcinogenesis with 4-vinyl-2,6-dimethoxyphenol (canolol)

- involves suppression of oxidative stress and inflammatory cytokines [J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(12): 2833-2841.
- [12] 安静, 李晓宁, 赵博琛, 等. 当归超临界提取物对 AOM/DSS 诱导的小鼠炎症相关性结直肠癌的化学预防作用 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(7): 1265-1269.
- [13] Arigesavan K, Sudhandiran G. Carvacrol exhibits anti-oxidant and anti-inflammatory effects against 1,2-dimethyl hydrazine plus dextran sodium sulfate induced inflammation associated carcinogenicity in the colon of Fischer 344 rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 461(2): 314-320.
- [14] Ajeigbe O F, Maruf O R, Anyebe D A, *et al.* 6-shogaol suppresses AOM/DSS-mediated colorectal adenoma through its antioxidant and anti-inflammatory effects in mice [J]. *J Food Biochem*, 2022, doi: 10.1111/jfbc.14422.
- [15] Greten F R, Eckmann L, Greten T F, *et al.* IKK β links inflammation and tumorigenesis in a mouse model of colitis-associated cancer [J]. *Cell*, 2004, 118(3): 285-296.
- [16] 张典, 梅其炳. 结肠炎相关结直肠癌的发病机制研究进展 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2015, 31(3): 422-424.
- [17] Truong V L, Bak M J, Jeong W S. Chemopreventive activity of red ginseng oil in a mouse model of azoxymethane/dextran sulfate sodium-induced inflammation-associated colon carcinogenesis [J]. *J Med Food*, 2019, 22(6): 578-586.
- [18] Serra G, Incani A, Serreli G, *et al.* Olive oil polyphenols reduce oxysterols-induced redox imbalance and pro-inflammatory response in intestinal cells [J]. *Redox Biol*, 2018, 17: 348-354.
- [19] Viennois E, Xiao B, Ayyadurai S, *et al.* Micheliolide, a new sesquiterpene lactone that inhibits intestinal inflammation and colitis-associated cancer [J]. *Lab Invest*, 2014, 94(9): 950-965.
- [20] Kim S L, Kim S H, Park Y R, *et al.* Combined parthenolide and balsalazide have enhanced antitumor efficacy through blockade of NF- κ B activation [J]. *Mol Cancer Res*, 2017, 15(2): 141-151.
- [21] 罗曦, 李帅男, 包永睿, 等. 枳壳挥发油对炎症相关结肠癌小鼠作用研究 [J]. 药学研究, 2021, 40(7): 427-431.
- [22] Fukata M, Chen A L, Vamadevan A S, *et al.* Toll-like receptor-4 promotes the development of colitis-associated colorectal tumors [J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(6): 1869-1881.
- [23] Jin B R, Chung K S, Hwang S, *et al.* Rosmarinic acid represses colitis-associated colon cancer: A pivotal involvement of the TLR4-mediated NF- κ B-STAT3 axis [J]. *Neoplasia*, 2021, 23(6): 561-573.
- [24] Bai B J, Wu F, Ying K K, *et al.* Therapeutic effects of dihydroartemisinin in multiple stages of colitis-associated colorectal cancer [J]. *Theranostics*, 2021, 11(13): 6225-6239.
- [25] Luca T, Napoli E, Privitera G, *et al.* Antiproliferative effect and cell cycle alterations induced by *Salvia officinalis* essential oil and its three main components in human colon cancer cell lines [J]. *Chem Biodivers*, 2020, 17(8): e2000309.
- [26] Piras A, Rosa A, Marongiu B, *et al.* Extraction and separation of volatile and fixed oils from seeds of *Myristica fragrans* by supercritical CO₂: Chemical composition and cytotoxic activity on Caco-2 cancer cells [J]. *J Food Sci*, 2012, 77(4): C448-C453.
- [27] Grajzer M, Wiatrak B, Gębarowski T, *et al.* Bioactive compounds of raspberry oil emulsions induced oxidative stress via stimulating the accumulation of reactive oxygen species and NO in cancer cells [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 5561672.
- [28] Lima D, Pelegrini B B, Uechi F A A, *et al.* Evaluation of antineoplastic activity of *Zingiber officinale* essential oil in the colorectal region of wistar rats [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2020, 21(7): 2141-2147.
- [29] Turan Y, Ahmet U, Ufuk K A, *et al.* Chemopreventive efficacy of juniper berry oil (*Juniperus communis* L.) on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rat [J]. *Nutr Cancer*, 2021, 73(1): 133-146.
- [30] 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.
- [31] 赵晓丹. 鱼腥草挥发油抗结肠癌药效学及其肠用温度敏感型原位凝胶的制备研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2018.
- [32] Koch S. Extrinsic control of Wnt signaling in the intestine [J]. *Differentiation*, 2017, 97: 1-8.
- [33] Caspi M, Wittenstein A, Kazelnik M, *et al.* Therapeutic targeting of the oncogenic Wnt signaling pathway for treating colorectal cancer and other colonic disorders [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 169: 118-136.
- [34] Sánchez-Fidalgo S, Villegas I, Cárdeno A, *et al.* Extra-virgin olive oil-enriched diet modulates DSS-colitis-associated colon carcinogenesis in mice [J]. *Clin Nutr*, 2010, 29(5): 663-673.
- [35] Allameh A, Dadkhah A, Rahbarizadeh F, *et al.* Effect of dietary caraway essential oils on expression of β -catenin during 1,2-dimethylhydrazine-induced colonic carcinogenesis

- [J]. *J Nat Med*, 2013, 67(4): 690-697.
- [36] Notarnicola M, Tutino V, de Nunzio V, *et al.* Dietary ω -3 polyunsaturated fatty acids inhibit tumor growth in transgenic Apc^{Min/+} mice, correlating with CB1 receptor up-regulation [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3): 485.
- [37] Farombi E O, Ajayi B O, Adedara I A. 6-Gingerol delays tumorigenesis in benzo[a]pyrene and dextran sulphate sodium-induced colorectal cancer in mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 142: 111483.
- [38] Li C P, Cai G, Song D Q, *et al.* Development of EGFR-targeted evodiamine nanoparticles for the treatment of colorectal cancer [J]. *Biomater Sci*, 2019, 7(9): 3627-3639.
- [39] Randon G, Yaeger R, Hechtman J F, *et al.* EGFR amplification in metastatic colorectal cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2021, 113(11): 1561-1569.
- [40] Terzuoli E, Giachetti A, Ziche M, *et al.* Hydroxytyrosol, a product from olive oil, reduces colon cancer growth by enhancing epidermal growth factor receptor degradation [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2016, 60(3): 519-529.
- [41] Sheela D L, Narayanankutty A, Nazeem P A, *et al.* Lauric acid induce cell death in colon cancer cells mediated by the epidermal growth factor receptor downregulation: An in silico and in vitro study [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2019, 38(7): 753-761.
- [42] Sheikh B Y, Sarker M M R, Kamarudin M N A, *et al.* Antiproliferative and apoptosis inducing effects of citral via p53 and ROS-induced mitochondrial-mediated apoptosis in human colorectal HCT116 and HT29 cell lines [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96: 834-846.
- [43] Iwasaki K, Zheng Y W, Murata S, *et al.* Anticancer effect of linalool via cancer-specific hydroxyl radical generation in human colon cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(44): 9765-9774.
- [44] Bhagat M, Kumar A, Suravajhala R. *Cedrus deodara* (bark) essential oil induces apoptosis in human colon cancer cells by inhibiting nuclear factor kappa B [J]. *Curr Top Med Chem*, 2020, 20(22): 1981-1992.
- [45] Lu S, Obianom O N, Ai Y. Novel cinnamaldehyde-based aspirin derivatives for the treatment of colorectal cancer [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, 28(17): 2869-2874.
- [46] Tamvapee P, Watanapokasin R. Apoptosis induction through MAPK signaling pathway in LoVo cells by fatty acid fraction from rice bran oil [J]. *Nutr Cancer*, 2022, 74(6): 2122-2132.
- [47] Ni C L, Li B L, Ding Y Y, *et al.* Anti-cancer properties of *Coix* seed oil against HT-29 colon cells through regulation of the PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Foods*, 2021, 10(11): 2833.
- [48] 朱丽娟, 罗建云, 宋润泽, 等. 当归挥发油影响人结肠癌 SW480 细胞凋亡和自噬的作用研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(23): 3253-3256.
- [49] Chidambara Murthy K N, Jayaprakasha G K, Patil B S. D-limonene rich volatile oil from blood oranges inhibits angiogenesis, metastasis and cell death in human colon cancer cells [J]. *Life Sci*, 2012, 91(11/12): 429-439.
- [50] 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.
- [51] Fan K, Li X L, Cao Y G, *et al.* Carvacrol inhibits proliferation and induces apoptosis in human colon cancer cells [J]. *Anticancer Drugs*, 2015, 26(8): 813-823.
- [52] Shebaby W N, Bodman-Smith K B, Mansour A, *et al.* *Daucus carota* pentane-based fractions suppress proliferation and induce apoptosis in human colon adenocarcinoma HT-29 cells by inhibiting the MAPK and PI3K pathways [J]. *J Med Food*, 2015, 18(7): 745-752.
- [53] Daaboul H E, Daher C F, Bodman-Smith K, *et al.* Antitumor activity of β -2-himachalen-6-ol in colon cancer is mediated through its inhibition of the PI3K and MAPK pathways [J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 275: 162-170.
- [54] Ma H, Yu Y, Wang M M, *et al.* Correlation between microbes and colorectal cancer: Tumor apoptosis is induced by sitosterols through promoting gut microbiota to produce short-chain fatty acids [J]. *Apoptosis*, 2019, 24(1/2): 168-183.
- [55] Li J P, Teng Y H, Liu S L, *et al.* Cinnamaldehyde affects the biological behavior of human colorectal cancer cells and induces apoptosis via inhibition of the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(3): 1501-1510.
- [56] Montalto F I, de Amicis F. Cyclin D1 in cancer: A molecular connection for cell cycle control, adhesion and invasion in tumor and stroma [J]. *Cells*, 2020, 9(12): 2648.
- [57] Zhang L L, Feng Z L, Su M X, *et al.* Downregulation of Cyclin B1 mediates nagilactone E-induced G₂ phase cell cycle arrest in non-small cell lung cancer cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 830: 17-25.
- [58] Apte R S, Chen D S, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: Beyond discovery and development [J]. *Cell*, 2019, 176(6): 1248-1264.
- [59] Itatani Y, Yamamoto T, Zhong C L, *et al.* Suppressing neutrophil-dependent angiogenesis abrogates resistance to anti-VEGF antibody in a genetic model of colorectal cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(35): 21598-21608.
- [60] Ando N, Hara M, Shiga K, *et al.* Eicosapentaenoic acid

- suppresses angiogenesis via reducing secretion of IL-6 and VEGF from colon cancer-associated fibroblasts [J]. *Oncol Rep*, 2019, 42(1): 339-349.
- [61] Martin J D, Seano G, Jain R K. Normalizing function of tumor vessels: Progress, opportunities, and challenges [J]. *Annu Rev Physiol*, 2019, 81: 505-534.
- [62] Feng Y W, Deng L, Guo H R, *et al.* The anti-colon cancer effects of essential oil of *Curcuma phaeocaulis* through tumour vessel normalisation [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 728464.
- [63] Omar Al-Hassi H, Ng O, Brookes M. Tumour-associated and non-tumour-associated microbiota in colorectal cancer [J]. *Gut*, 2018, 67(2): 395.
- [64] Wong S H, Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer: Mechanisms of action and clinical applications [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(11): 690-704.
- [65] Chattopadhyay I, Dhar R, Pethusamy K, *et al.* Exploring the role of gut microbiome in colon cancer [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2021, 193(6): 1780-1799.
- [66] Liu P Y, Wang Y B, Yang G, *et al.* The role of short-chain fatty acids in intestinal barrier function, inflammation, oxidative stress, and colonic carcinogenesis [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 165: 105420.
- [67] Leong W, Huang G X, Liao W L, *et al.* Traditional Patchouli essential oil modulates the host's immune responses and gut microbiota and exhibits potent anti-cancer effects in Apc^{Min/+} mice [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 176: 106082.
- [68] 吴志英, 郭靖, 李军华. 精油的质量测评方法综述 [J]. 科技创新与应用, 2020(14): 124-126.
- [69] 陈细钦, 王灿红, 冯剑, 等. 6 种代表性沉香精油的化学成分及抗氧化、抗炎活性比较分析 [J]. 中草药, 2022, 53(18): 5720-5730.
- [70] 余潇, 王军民, 王振兴, 等. 不同提取工艺下海黄牡丹精油组分及其抗氧化活性的比较 [J/OL]. 西北农林科技大学学报: 自然科学版, [2022-07-28]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/61.1390.S.20220727.1644.013.html>.
- [71] 张玉涵, 蒋云聪, 魏占姣, 等. 基于超快速气相电子鼻构建不同品种花椒和花椒提取物指纹图谱库及应用研究 [J]. 中国食品添加剂, 2022, 33(9): 226-233.
- [72] 邢丽媛, 李慧婷, 万娜, 等. 中药精油在临床应用中的风险控制问题分析 [J]. 中草药, 2021, 52(8): 2458-2464.
- [73] Yang C H, Zhang M Z, Lama S, *et al.* Natural-lipid nanoparticle-based therapeutic approach to deliver 6-shogaol and its metabolites M2 and M13 to the colon to treat ulcerative colitis [J]. *J Control Release*, 2020, 323: 293-310.
- [74] Sirithunyalug B, Saenjum C, Charumanee S, *et al.* Development of colorectal-targeted dietary supplement tablets containing natural purple rice bran oil as a colorectal chemopreventive [J]. *Nutrients*, 2018, 10(4): 444.
- [75] 宋晓秋, 徐亚杰, 肖瀛, 等. 肉桂精油微胶囊对小鼠抗氧化活性与肠道菌群的影响 [J]. 食品科学, 2021, 42(17): 143-152.
- [76] 张庆, 茹庆国, 彭宇, 等. 当归挥发油结肠靶向微丸在大鼠消化道内的释放行为 [J]. 北京中医药大学学报, 2016, 39(10): 855-859.
- [77] 裴泽荣, 李凤云, 龚珈苧, 等. 中药抗肿瘤活性成分纳米递送系统的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(24): 7658-7667.
- [78] 赖华彰, 陈水燕, 周伟成, 等. 纳米制剂技术改善中药精油稳定性的研究进展与思考 [J]. 中草药, 2022, 53(2): 641-652.

[责任编辑 崔艳丽]