

莪术油注射液化学成分、药理作用和临床应用的研究进展

孔红芳¹, 袁书同^{2#}, 袁飞龙^{3*}, 姜程曦^{1,2*}

1. 温州医科大学附属象山医院 中医科, 浙江 象山 315799

2. 温州医科大学药学院, 浙江 温州 325000

3. 合肥市未来药物开发有限公司, 安徽 合肥 230036

摘要: 莪术油注射液 (Zedoary Turmeric Oil Injection, ZTOI) 的主要成分是温莪术经水蒸气蒸馏提取的莪术油, 其化学成分多为倍半萜类成分, 具有抗病毒的功效。临床上广泛用于上呼吸道感染、消化道溃疡及病毒引起的肺炎、脑膜炎等。通过文献检索等方法, 对 ZTOI 的化学成分、药理药效、临床应用和不良反应进行综述, 为 ZTOI 的二次开发和临床应用提供理论依据。

关键词: 莪术油注射液; 药理药效; 临床应用; 不良反应; β -榄香烯; 莪术二酮; 莪术醇

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)12-4053-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.12.031

Research progress on chemical components, pharmacological effects and clinical application of Zedoary Turmeric Oil Injection

KONG Hong-fang¹, YUAN Shu-tong², YUAN Fei-long³, JIANG Cheng-xi^{1,2}

1. Department of Traditional Chinese Medicine, Xiangshan Hospital, Wenzhou Medical University, Xiangshan 315799, China

2. School of Pharmacy, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China

3. Hefei Future Drug Development Co., Ltd., Hefei 230036, China

Abstract: The main component of Zedoary Turmeric Oil Injection (莪术油注射液, ZTOI) is zedoary turmeric oil extracted by steam distillation from *Wenyujin* (*Curcuma wenyujin*). Its chemical composition is mostly sesquiterpene, which has antiviral effect. It is widely used in upper respiratory tract infection, digestive tract ulcer, viral pneumonia, meningitis, and so on. Through literature retrieval, this paper reviewed the research status of the chemical composition, pharmacological effect, clinical application, and adverse reactions of ZTOI in recent years, with view to providing theoretical basis for the secondary development and clinical application of ZTOI.

Key words: Zedoary Turmeric Oil Injection; pharmacological efficacy; clinical application; adverse reactions; β -elemene; curdione; curcuminol

莪术 *Curcuma Rhizoma* 为姜科植物蓬莪术 *Curcuma phaeocaulis* VaL.、广西莪术 *C. kwangsiensis* S. G. Lee et C. F. Liang 或温郁金 *C. wenyujin* Y. H. Chen et C. Ling 的干燥根茎。其性温, 味辛、苦, 归肺、肝、脾经, 有行气破血、消积止痛之效, 多用于治疗小腹胀痛、肝脾肿大和妇女血瘀经闭等症^[1]。莪

术油是从温莪术根茎中提取得到的挥发油, 具有多种药理作用, 包括抗肿瘤、抗病原体、抗血栓、保肝、增强免疫力等^[2-3]。而莪术油注射液 (Zedoary Turmeric Oil Injection, ZTOI) 是由莪术油通过现代制药技术精制而成, 其原药材为温莪术, 原料药为莪术油, 辅料为聚山梨酯 80^[4]。ZTOI 临床常用于上呼

收稿日期: 2023-01-28

基金项目: 合肥未来药物开发有限公司横向课题 (KJHX2016)

作者简介: 孔红芳 (1980—), 主治医师, 从事中医药及针灸术临床应用研究。Tel: 15057433413 E-mail: 1143539788@qq.com

*通信作者: 姜程曦 (1971—), 博士, 研究员, 从事中药药理及药物开发研究。Tel: (0577)86699891 E-mail: jiangchengxi@126.com

袁飞龙 (1984—), 硕士, 高级工程师, 从事中药制剂临床应用及不良反应研究。Tel: 18036635018 E-mail: xx1035@163.com

#共同第一作者: 袁书同 (1999—), 硕士研究生, 研究方向为中药药理及药物开发。Tel: 15158722512 E-mail: yst15158722512@163.com

吸道疾病、支气管炎、乙型流感、慢性胃炎、妇科炎症等^[5-6]。但是随着莪术的不断开发,出现了供不应求的现象,且部分种植基地生产的莪术不符合规范,市场常常出现质量良莠不齐的情况,导致 ZTOI 在临床上出现不良反应。本文拟对 ZTOI 的化学成分、药理作用、临床应用的研究进展和不良反应发生情况及对策进行阐述,为深入推进 ZTOI 的开发应用提供依据。

1 ZTOI 的化学成分

莪术中的化学成分分为 2 类,即莪术油类和姜黄素类^[7]。莪术油为莪术的特有成分,也是主要的

药效成分,其多为倍半萜类物质(1~36,表 1)^[8-10],化学结构见图 1,如我国 2 类非细胞毒性抗肿瘤药物 β -榄香烯(12),现已广泛用于乳腺癌、胃癌等恶性肿瘤的治疗,并取得较好的临床疗效^[11]。

2 ZTOI 的药理作用

ZTOI 的药理作用主要包括抗病毒性炎症、抗肿瘤、调节血脂、抗动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)、抗血栓等。

2.1 抗病毒性炎症

ZTOI 临床疗效确切,效果良好,对呼吸道合胞病毒具有直接抑制作用,对流感病毒 A₁ 型和 A₃

表 1 莪术油中主要的倍半萜类化合物

Table 1 Main sesquiterpene compounds in zedoary turmeric oil

编号	化合物	分子式	文献	编号	化合物	分子式	文献
1	莪术二酮	C ₁₅ H ₂₄ O ₂	8-9	19	姜黄酮	C ₁₅ H ₂₀ O	10
2	异莪术醇	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	10	20	樟烯	C ₁₀ H ₁₆	10
3	原莪术醇	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	10	21	萜品醇	C ₁₀ H ₁₈ O	10
4	蓬莪二醇	C ₁₅ H ₂₄ O ₃	10	22	樟脑	C ₁₀ H ₁₆ O	8
5	莪术酮	C ₁₅ H ₁₈ O ₂	10	23	异龙脑	C ₁₀ H ₁₈ O	8
6	表莪术酮	C ₁₅ H ₁₈ O ₂	10	24	龙脑	C ₁₀ H ₁₈ O	8-9
7	莪术醇	C ₁₅ H ₂₄ O ₂	9	25	吉马酮	C ₁₅ H ₂₂ O	8-9
8	新莪术二酮	C ₁₅ H ₂₄ O ₂	8	26	β -谷甾醇	C ₂₉ H ₅₀ O	10
9	焦莪术酮	C ₁₅ H ₁₆ O	10	27	四甲基吡嗪	C ₈ H ₁₂ N ₂	10
10	去氢莪术二酮	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	10	28	甲氧基肉桂酸乙酯	C ₁₂ H ₁₄ O ₃	10
11	莪术烯酮	C ₁₅ H ₁₈ O ₂	10	29	桉油精	C ₁₀ H ₁₈ O	10
12	β -榄香烯	C ₁₅ H ₂₄	10	30	莪术内酯	C ₁₅ H ₂₄ O ₂	10
13	莪术烯醇	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	8	31	香豆酚	C ₁₅ H ₂₀ O ₄	10
14	异莪术烯醇	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	10	32	柠檬烯	C ₁₀ H ₁₆	10
15	甜没药姜黄醇	C ₁₅ H ₂₂ O	10	33	丁香烯	C ₁₅ H ₂₄	10
16	莪术烯	C ₁₅ H ₂₀ O	8-9	34	姜黄烯	C ₁₅ H ₂₂	10
17	蓬莪术环二烯	C ₁₅ H ₂₀ O	9	35	γ -松油烯	C ₁₀ H ₁₆	8
18	α -蒎烯	C ₁₀ H ₁₆	8	36	丁香烯环氧化物	C ₁₅ H ₂₄ O	10

型具有直接灭活作用,可用于治疗病毒性上呼吸道感染、病毒性肺炎[如新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)]及病毒性肠炎,具有显著的疗效。其中 COVID-19 作为一种由急性呼吸综合征样冠状病毒感染所致的急性呼吸系统传染病,患者多出现发热、咳嗽、鼻塞和流涕等症状,感染严重者出现呼吸困难和血氧浓度过低的情况,据胸部电子计算机断层扫描显示,感染严重者的肺部常出现双肺磨玻璃影、浸润影^[4]。急性呼吸综合

征冠状病毒-2(severe acute respiratory syndrome corona virus-2, SARS-CoV-2)感染后会诱导人体炎症 CD14⁺和 CD16⁺及白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)高表达,加速炎症的产生。

现有研究表明,莪术油具有良好的抗炎作用,其通过抑制诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的 mRNA 表达和蛋白水平,下调肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1 β 和 IL-6 水平,减少 c-Jun 氨基末端激

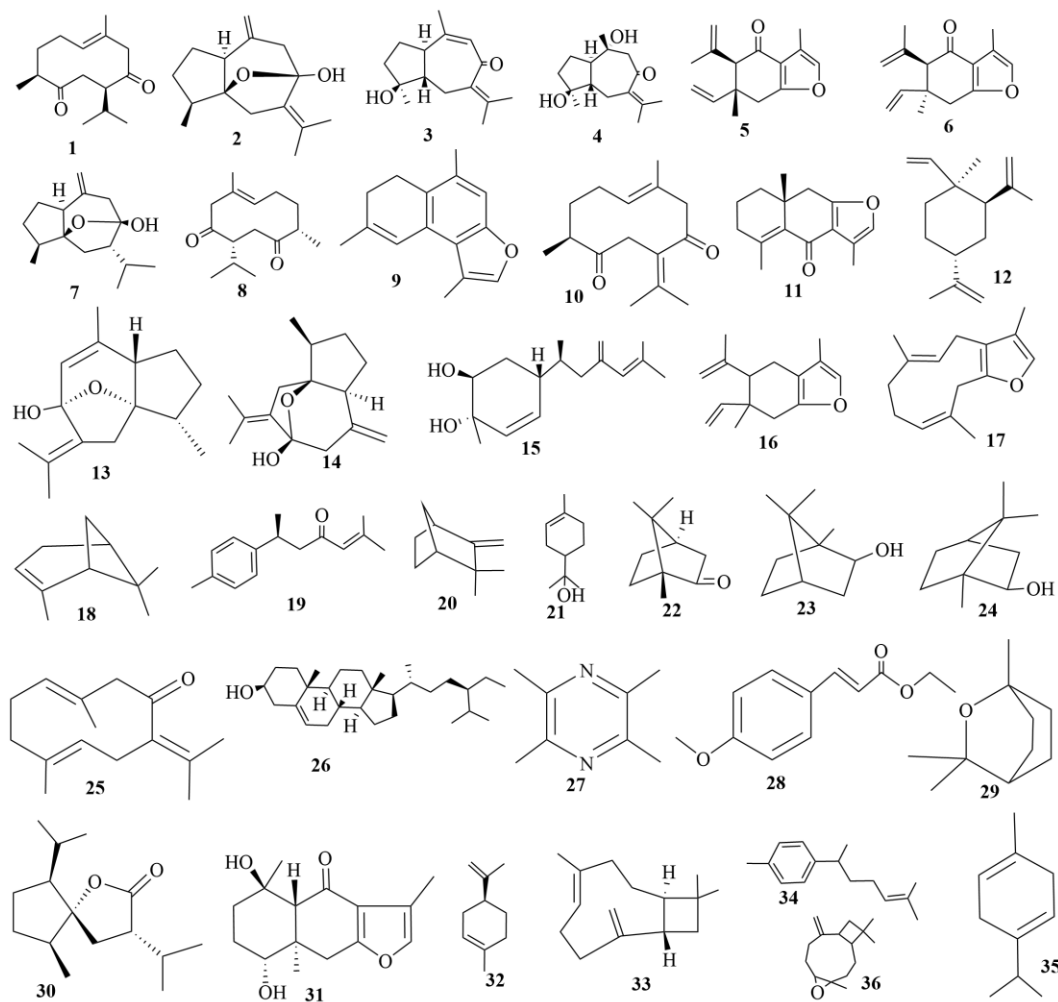


图 1 莪术油中主要的倍半萜类化合物结构

Fig. 1 Chemical structures of sesquiterpene compounds in zedoary turmeric oil

酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 的磷酸化水平, 从而产生抗炎活性^[12]。王芳等^[13]发现莪术油通过抑制病毒性脑炎小鼠 *TNF- α* 、Toll 样受体 2 (toll-like receptors 2, *TLR2*) mRNA、可溶性钙结合蛋白表达从而发挥抗炎疗效。此外, 莪术油中的莪术二酮 (1) 等单体化合物等通过抑制核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、IL-1 β 、IL-6 及 *TNF- α* 等蛋白的高表达, 从而抑制炎症反应, 进而发挥抗病毒作用^[4]。周园园等^[14]使用不同浓度莪术油处理 SARS-CoV-2 类病毒细胞株, 发现莪术油可降低其相应的细胞数和荧光值, 且呈剂量相关性。进一步进行临床研究, 通过常规治疗联用 ZTOI, 可缩短患者核酸转阴时间, 改善 SARS-CoV-2 感染引起的咳嗽等症状, 促进 SARS-CoV-2 转阴及肺部病灶吸收, 降低肺损伤。表明 ZTOI 具有较强的抗 SARS-CoV-2 活性作用^[15]。此外, 在慢性萎缩性胃炎、急性糜烂性食管炎和病

毒性肠炎^[16-18]等疾病中 ZTOI 同样具有显著的药理作用。

2.2 抗肿瘤

ZTOI 中莪术醇 (7) 和 β -榄香烯等多种成分具有广泛的抗肿瘤作用, 已有研究表明, ZTOI 在卵巢癌、宫颈癌等的临床治疗中效果显著。在全球范围内, 每年约有 20 万女性死于卵巢癌^[19]。隆康健等^[20]通过研究 ZTOI 对人卵巢癌 SKOV3 细胞增殖及形态学变化的影响。发现 ZTOI 120~960 μ g/mL 对 SKOV3 细胞有抑制增殖作用, 促进癌细胞的凋亡, 且呈时间-剂量相关性。杨美春等^[21]采用光学显微镜和透射电镜观察 ZTOI 31.25、62.5、125 μ g/mL 对 SKOV3 细胞的形态学变化, 发现 ZTOI 对 SKOV3 细胞生长具有明显的抑制作用, 且细胞出现胀亡现象, 并与浓度呈正相关。马培志等^[22]通过探讨 ZTOI 30、40、50 μ g/mL 对人宫颈癌 Hela 细胞的增殖的

抑制作用及潜在机制, CCK-8 和流式细胞术结果表明 ZTOI 具有抑制宫颈癌细胞增殖, 并促使宫颈癌细胞阻滞在 G₁ 期。Western blotting 结果表明 ZTOI 通过调节 Wnt- β -连环蛋白信号通路抑制宫颈癌的发展。此外, ZTOI 对膀胱癌也有一定的治疗效果。ZTOI 作用人膀胱癌 T24 细胞时发现, T24 细胞对莪术油敏感, ZTOI 通过抑制血管内皮生长因子表达, 对 T24 细胞的增殖具有抑制作用, 且其抑制作用具有一定的量效关系。体外实验结果也表明 ZTOI 是一种有效的能预防和治疗膀胱癌的天然植物药, 且作用效果呈剂量相关性^[23]。

由于 ZTOI 多成分、多靶点等作用特点, 导致其作用机制并未完全明晰, 目前发现主要通过阻滞细胞周期进展, 诱导细胞凋亡, 发挥抗肿瘤作用^[22]。其有效成分莪术醇和 β -榄香烯等抗肿瘤机制研究较为深入。Zhan 等^[24]发现 β -榄香烯可缩小人肾细胞癌 786-0 细胞肿瘤体积、抑制垂体瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡, 进一步研究发现与 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路的活化有关。张星等^[25]通过研究榄香烯 0、20、40、60、80 $\mu\text{g/mL}$ 对大鼠垂体瘤 GH3 细胞增殖抑制、细胞凋亡及其对 Raf 原癌基因 (Raf proto-oncogene, RAF) /丝裂原活化蛋白激酶激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase, MEK) /细胞外信号调节激酶 (extracellular signal regulated kinase, ERK) 信号通路中各信号蛋白的表达及 B 淋巴细胞瘤 2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 表达的影响, 发现榄香烯能抑制 GH3 细胞增殖, 诱导肿瘤细胞凋亡, 且 RAF/MEK/ERK 信号通路中 ERK 和 RAF-1 蛋白磷酸化后表达显著降低, 肿瘤细胞 Bax/Bcl-2 的值升高。

2.3 调血脂、抗 AS

AS 是冠心病、动脉硬化闭塞等多种疾病的病理基础, 其中血脂升高是诱发 AS 的主要原因^[26]。研究发现, ZTOI 对于调节血脂、抗 AS 具有积极作用。刘欣等^[12]通过采用高脂喂养法建立 AS 大鼠模型, 发现莪术油可改善 AS 大鼠血脂水平, 并能降低炎症因子 IL-2、高敏 C 反应蛋白、TNF- α 等血清炎症因子水平, 发挥抗 AS 作用。近年来, 莪术油中的成分 β -榄香烯抗 AS 的作用也不断被证实, 通过研究 β -榄香烯抗巨噬细胞源性泡沫细胞的形成及抑制巨噬细胞炎症因子分泌的作用, 发现 β -

榄香烯可以降低巨噬细胞源泡沫细胞内总胆固醇、胆固醇酯的含量, 并降低 TNF- α 、IL-6 等炎症因子表达, 从而发挥抗 AS 作用^[27]。别玉龙等^[28]通过研究莪术愈创木烷型倍半萜化合物改善高脂饲料 *ApoE*^{-/-} 小鼠脂质代谢和肝脏细胞脂肪变性的作用, HE 染色、免疫组化等结果表明莪术愈创木烷型倍半萜化合物可改善高脂饮食 *ApoE*^{-/-} 小鼠脂质代谢紊乱, 抑制肝脏细胞脂肪变性, 减轻肝细胞损伤, 推测其作用机制可能与升高肝脂酶蛋白表达有关。柴华^[29]发现莪术油有效成分异蓬莪二醇可通过调控 CXC 基序趋化因子配体 12/CXC 基序趋化因子受体 4 通路, 减少下游磷脂酰肌醇 3-激酶、蛋白激酶 B、NF- κ B 蛋白的表达, 从而调控单核细胞的趋化迁移及与内皮细胞的黏附, 最终发挥抗 AS 的作用。

2.4 抗血栓

血管栓塞属于一种心脑血管疾病, 其主要诱因是血管内皮损伤和血小板功能异常, 而莪术油注射液具有良好的抗血栓效应。乔文豪等^[30]通过研究莪术中莪术二酮对凝血酶诱导大鼠血小板聚集和火花的影响, 阐明其抗血小板活化的机制, 结果表明莪术二酮可以抑制模型大鼠血小板活化和聚集, 抑制血小板胞内钙浓度 [Ca^{2+}]_i 升高和 P-选择素 (CD62p) 的表达, 抑制磷脂酶 C β 3 (phospholipase C β 3, PLC β 3)、蛋白激酶 C θ (protein kinase C θ , PKC θ) 和 MAPK 蛋白的磷酸化, 通过 PLC-PKC-MAPK 通路抑制凝血酶诱导的血小板活化和聚集。

丁丽等^[31]通过研究 β -榄香烯的抗凝血作用, 发现其抗血栓作用机制可能与其抑制二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP)、凝血酶、和花生四烯酸诱导的血小板聚集和释放血栓素 2 有密切关系。无独有偶, 霍伟敏等^[32]发现 β -榄香烯具有良好的体内外抗凝血和溶血栓作用, 其能够延长寒凝血瘀大鼠的凝血酶时间, 且对 ADP 和花生四烯酸诱导的血小板最大聚集率有显著的抑制作用。此外, 莪术油能改变全血比黏度、红细胞沉降率、红细胞压积, 防止血小板聚集而抑制血栓形成^[10]。由此可见莪术油可发挥强大的抗凝血作用, 在抗血栓方面具有良好的应用前景。

ZOTI 的药理作用机制见图 2。

3 临床应用

ZTOI 是唯一明确治疗流感的纯天然化学药注



图 2 ZTOI 药理作用机制

Fig. 2 Pharmacological mechanism diagram of ZTOI

射剂，是浙江省高新技术产品，在治疗流感方面，ZTOI 有着不可替代的作用。除了 ZTOI 说明书使用范围外，《浙江省抗新冠肺炎临床诊疗用药推荐目录》中推荐使用 ZTOI。该药品在温州医科大学附属第一医院和附属第二医院同时申请临床试验，在温州医科大学附属第二医院已经获得伦理委员会批准，在瓯江口院区已经用于 2 名 COVID-19 患者的临床治疗，在温州医科大学附属第一医院通过伦理委员会临床试验方案审查后，开展临床观察性试用。

3.1 抗病毒

章雄军等^[33]探讨 ZTOI 在流行性感（流感）样病例中的临床治疗效果中发现 ZTOI 组治疗总有效率（96.97%）显著高于痰热清注射液组（75.00%），2 组比较差异有统计学意义；症状缓解速率也明显快于对照组。王平乐等^[34]选取 101 例病毒性肺炎患儿，分为对照组（50 例）和治疗组（51 例），对照组采用口服磷酸奥司他韦颗粒，治疗组在此基础上静脉滴注 ZTOI，结果表明，治疗组的总有效率（94.12%）显著高于对照组（78.00%）；症状消失率也显著优于对照组；血清指标方面，2 组治疗前后对比血清指标显著下降，治疗组相较于对照组，具有显著性差异。周园园等^[14]探讨 ZTOI 治疗 COVID-19 的随机开放临床研究中显示，试验组在常规治疗基础上联用 ZTOI，患者核酸转阴时间缩短，可能改善 SARS-CoV-2 感染引起的咳嗽等症状，促进 SARS-CoV-2 转阴及肺部病灶吸收，降低肺损伤，并且相对安全。吴金霞等^[35]选取轮状病毒引起的腹泻病 60 例，随机分成观察组（莪术油 10 mg/kg）30

例、对照组（病毒唑 10~15 mg/kg）30 例，观察莪术油与病毒唑治疗轮状病毒引起的小儿腹泻病的疗效，结果发现观察组总有效率为 93.30%，对照组有效率为 70.00%，表明莪术油治疗婴幼儿轮状病毒性腹泻病的疗效肯定。

3.2 抗肿瘤

3.2.1 治疗卵巢癌 梁丹等^[36]通过研究 ZTOI 配合常规化疗对早期卵巢癌患者生活质量的影响，试验中，所有患者采用多烯紫杉醇联合顺铂治疗方案，观察组在此基础上加注 ZTOI，21 d 为 1 个疗程，3 个疗程后进行评价。结果显示，观察组的成员食欲和体质量增加人数显著高于对照组；卡氏评分显示，2 组在治疗后评分都有提升，但观察组提升显著高于对照组，且有显著差异。王峥嵘等^[37]以确诊的 90 例晚期卵巢癌患者为研究对象，研究了 β-榄香烯对人卵巢癌腺癌 OVCAR3 细胞凋亡影响的潜在机制，结果表明，β-榄香烯可以显著抑制 Janus 激酶 2（Janus kinase 2，JAK2）与信号转导与转录激活因子 1（signal transducer and activator of transcription 1，STAT1）磷酸化，表明 β-榄香烯可能通过抑制 JAK2/STAT1 通路的激活，进而诱导卵巢癌细胞的凋亡。

3.2.2 治疗子宫内膜癌 李伟宏等^[38]在临床研究发现，在治疗早期高危子宫内膜癌时，ZTOI 联合 CAP 方案比较于单纯使用 CAP 方案，疗效和卡氏评分均高于对照组，且有显著性差异，同时 ZTOI 组不良反应的发生率也显著低于对照组。赵卫群^[39]为探讨早期高危子宫内膜癌进行环磷酰胺 + 多柔比星 + 顺铂（cyclophosphamide, adriamycin and

cisplatin, CAP) 化疗方案联合莪术油注射液治疗的近期疗效及对患者生活质量的影响, 将早期高危子宫内癌患者 50 例作随机分为 2 组, 对照组 (25 例) 单纯使用 CAP 化疗方案进行治疗, 观察组 (25 例) 采用 CAP 化疗方案联合莪术油注射液进行治疗, 发现观察组近期疗效为 80.00%, 显著高于对照组 (48.00%), 有效提高了近期疗效, 并且改善了患者的生活质量。

4 不良反应及对策

随着 ZTOI 的广泛应用, 其不良反应的报道也随之增加。ZTOI 在治疗过程中引起的不良反应累及呼吸系统 (呼吸困难和紫绀等)、全身性损害 (过敏反应)、皮肤及其附件损害 (皮肤潮红、皮疹、瘙痒等)、中枢及外周神经系统损害 (昏迷、抽搐等)、心血管系统损害 (心悸、胸闷等) 及消化系统损害 (恶心、呕吐、腹痛等) 等^[40]。ZTOI 不良反应发生时间多为首次用药后 10 min, 个别在停止用药几小时或几天后出现不良反应。提示 ZTOI 不良反应主要为速发型, 个别为迟发型、有一定潜伏期^[41]。据统计, ZTOI 不良反应发生率约 19.00%, 多发生于 0~10 岁的儿童 (51.42%), 这可能与儿童器官发育尚未完全、对药物的耐受性较差有关^[42]。由于莪术具有破血除瘀、消积止痛的功效, 所以当患者有凝血障碍时, 应尽量避免使用 ZTOI。

ZTOI 不良反应发生的影响因素可能存在于药材本身, 《中国药典》2020 年版收载有 3 个基原的莪术, 即温莪术、蓬莪术和广西莪术, 其中只有温莪术为 ZTOI 的法定来源。不同基原、产地、加工的莪术, 其化学成分含量有较大差别^[43-44], 另外, 提取工艺、制剂工艺、辅料、储存运输、临床应用等多个环节也会影响 ZTOI 的质量, 进而可能引起不良反应的发生。因此, 从源头控制温莪术质量, 提升 ZTOI 的质量标准及其生产过程的全程质量控制对于保障其临床应用的安全性具有重要的意义。为了避免 ZTOI 使用中发生不良反应, 在使用前要咨询患者是否有药物过敏史。其次在输液的前 30 min 要密切观察患者的状态, 输液速度要严格把控, 以 30~40 滴/min 为宜^[45]。有研究表明, ZTOI 在使用或存储过程中, 过冷、过热等多种因素可能引起“破乳”, 脂肪颗粒发生凝聚, 随着脂肪颗粒数的增加, 发生不良反应的概率也会随着增加^[46-47]。最后, 在使用 ZTOI 时, 身边应备好肾上腺素、地塞米松等抢救药品, 若发生紧急情况, 应立即停药抢救。

5 结语与展望

20 世纪 70 年代即有 ZTOI 相关研究, 90 年代获准生产, 于 2002 年 7 月获国家药品监督管理局药品批准证明文件, 并且现已被《浙江省抗新冠肺炎临床诊疗用药推荐目录》推荐为抗 COVID-19 药物。近年来, 国内外研究者对 ZTOI 的药理作用及其临床应用做了大量的研究工作, 其具有的抗炎、抗病毒、抗肿瘤、抗血栓等多种药理作用使其在临床治疗中被广泛使用。

目前 ZTOI 正处于发展的蓬勃阶段, 但是随着产品的开发, 相应的问题也随之产生。如 ZTOI 原料单一, 温莪术药材存在供不应求的情况; 野生的温莪术产量小; 种植的温莪术病虫害严重导致质量不稳定; 部分温莪术种植基地并没有完全依照生产质量管理规范加工生产, 因此药材常存在质量良莠不齐的现象。

莪术油常见提取方法有水蒸气蒸馏提取法、超临界二氧化碳萃取法、压榨提取法、回流提取法等。超临界二氧化碳萃取法存在提取时间较长, 费用较高的缺点; 水蒸气蒸馏法因需要长时间的加热, 可能会导致莪术油中某些挥发性成分分解。因此, 亟待寻找一种稳定又高效的莪术油提取方法。

中药方剂“老药新用”在 COVID-19 防治方面取得瞩目成绩, 为 ZTOI 的进一步开发提供了机遇。首先, 未来可在 ZTOI 原有剂型上进行剂型改良, 如开发成莪术油气雾剂等, 延长其市场生命周期; 其次, 为了获得质量稳定的 ZTOI, 应致力于培育优质种质资源, 建立大型的规范化种植基地, 提高莪术油产业从业人员素质, 统一莪术饮片生产标准、炮制辅料标准和检验标准, 建立全过程质量控制体系, 切实保障莪术药材质量; 最后, 由于其已应用于临床研究, 且相关不良反应也有报道, 因此有待于进一步探讨和规定其临床使用方法及禁忌证, 减少不良反应发生, 保证临床安全用药。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 286-287.
- [2] 尹定聪, 杨华升. 莪术油抗肿瘤作用的研究进展 [J]. 中医药导报, 2018, 24(3): 62-63.
- [3] 魏巍, 王冰瑶. 莪术及其主要成分的药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(10): 2154-2160.
- [4] 姜程曦, 郭月琴, 张淑君, 等. 莪术油注射液协同治疗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 可行性浅析 [J]. 中

- 草药, 2020, 51(11): 3062-3069.
- [5] 李心怡, 武玉卓, 杨基举, 等. 基于真实世界数据的莪术油注射液临床用药特征分析 [J]. 中国新药杂志, 2023, 32(5): 547-552.
- [6] 阮琼芳, 钟桂英. 莪术油和常规化疗联合治疗卵巢癌的效果分析 [J]. 医学理论与实践, 2018, 31(4): 554-555.
- [7] 魏巍, 王冰瑶. 莪术及其主要成分的药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(10): 2154-2160.
- [8] 刘布鸣, 苏小川, 白懋嘉, 等. 两种不同提取方法所得莪术油的成分对比分析 [J]. 香料香精化妆品, 2014, 146(5): 1-7.
- [9] 李勇, 林爱花. 莪术油的最新研究进展 [J]. 中国实用医药, 2012, 7(5): 243-244.
- [10] 廖彬汛. 黔产莪术油成分分析及其对直肠癌 SW1463 细胞株凋亡因子的影响研究 [D]. 贵阳: 贵州医科大学, 2017.
- [11] 徐放, 李明珠, 孙阳. 莪术油活性成分 β -榄香烯新型药物投递系统的研究进展 [J]. 现代医学, 2021, 49(1): 100-103.
- [12] 刘欣, 牛慧敏, 高洁, 等. 莪术油对动脉粥样硬化大鼠血脂和炎症因子的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(20): 2183-2185.
- [13] 王芳, 侯自立, 韩冰, 等. 莪术油对病毒性脑炎小鼠 *TNF- α* 、*TLR2* mRNA 和 *S100B* 蛋白表达的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(23): 2919-2922.
- [14] 周园园, 戴志娟, 张淑君, 等. 莪术油注射液抗新型冠状病毒作用的体内外研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2022, 57(4): 664-667.
- [15] 夏泉, 黄赵刚, 李绍平, 等. 莪术油抗流感病毒和呼吸道合胞病毒作用的实验研究 [J]. 中国药理学通报, 2004, 20(3): 357-358.
- [16] 赵刚, 邹迪新. 三棱莪术粉治疗 62 例慢性萎缩性胃炎的临床疗效 [J]. 当代医药论丛, 2014, 12(11): 192-193.
- [17] 谷颖, 刘春英, 夏允, 等. 莪术油对小鼠糜烂性食管炎的治疗作用 [J]. 胃肠病学, 2014, 19(3): 161-163.
- [18] 李悦南. 莪术油与西咪替丁联合治疗儿童轮状病毒肠炎 34 例疗效分析 [J]. 中国民族民间医药, 2011, 20(4): 98.
- [19] The International Agency for Research on Cancer. Latest global cancer data: Cancer burden rises to 19.3 million new cases and 10.0 million cancer deaths in 2020 [R/OL]. [2021-12-01]. <https://www.iarc.who.int/faq/latest-global-cancer-data-2020-qa/>.
- [20] 隆康健, 韩凤娟, 吴效科, 等. 莪术油注射液对卵巢癌 SKOV3 细胞增殖及形态学变化的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(8): 660-662.
- [21] 杨美春, 方刚, 张奕梅, 等. 莪术油注射液致人卵巢癌 SKOV3 细胞胀亡形态变化研究 [J]. 实用药物与临床, 2009, 12(1): 1-3.
- [22] 马培志, 李虎, 闫静静, 等. 莪术油注射液对宫颈癌细胞株 Hela 增殖及 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(6): 577-579.
- [23] 江伟. 莪术油注射液对膀胱癌 T24 细胞作用的实验研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2015.
- [24] Zhan Y H, Liu J, Qu X J, et al. β -elemene induces apoptosis in human renal-cell carcinoma 786-0 cells through inhibition of MAPK/ERK and PI3K/Akt/mTOR signalling pathways [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(6): 2739-2744.
- [25] 张星, 熊伟, 曹洁. 莪术提取物榄香烯调控 RAF/MEK/ERK 信号通路对垂体瘤大鼠细胞生长、分化的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(21): 2245-2248.
- [26] 周金华. 外源性神经节苷脂 GM3 在延缓动脉粥样硬化中起降血脂作用的机制研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2022.
- [27] 段文丽, 白仁仁, 钟颖, 等. β -榄香烯对 RAW264.7 巨噬细胞源性泡沫细胞作用的研究 [J]. 现代生物医学进展, 2014, (31): 6014-6018.
- [28] 别玉龙, 宋博策, 谢蓓莉, 等. 莪术愈创木烷型倍半萜化合物改善高脂饲料 *ApoE*^{-/-} 小鼠脂质代谢和肝脏脂肪变性的机制研究 [J]. 环球中医药, 2022, 15(3): 384-389.
- [29] 柴华. 莪术有效成分 Zedoarondiol 通过调控单核细胞迁移黏附抗动脉粥样硬化的研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2022.
- [30] 乔文豪, 张冬玲, 赵营莉, 等. 莪术二酮抑制凝血酶诱导血小板活化和聚集的研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(3): 376-382.
- [31] 丁丽, 唐泽耀, 付雷, 等. β -榄香烯抗凝血作用及不同剂量阿司匹林的影响 [J]. 中国中医药科技, 2010, 17(2): 120-121.
- [32] 霍伟敏, 段文丽, 柳军, 等. β -榄香烯抗凝血溶血栓活性研究 [J]. 亚太传统医药, 2013, 9(8): 30-33.
- [33] 章雄军, 徐福兴, 丁美祥, 等. 莪术油注射液治疗流行性感冒样病例的临床观察 [J]. 赣南医学院学报, 2019, 39(12): 1220-1222.
- [34] 王平乐, 朱敏, 张伟. 莪术油注射液联合奥司他韦治疗小儿病毒性肺炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(5): 1406-1409.
- [35] 吴金霞, 王红云, 张称心. 莪术油注射液治疗小儿轮状病毒性腹泻疗效观察 [J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(28): 6874.
- [36] 梁丹, 杨美春, 林忠, 等. 莪术油注射液配合常规化疗对早期卵巢癌患者生活质量的影响 [J]. 疑难病杂志, 2014, 13(5): 448-450.

- [37] 王峥嵘, 郭洁, 范焕芳, 等. β -榄香烯增强紫杉醇对卵巢癌 OVCAR3 细胞凋亡的促进作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(18): 2861-2864.
- [38] 李伟宏, 田莉, 朱洁. 莪术油注射液介入治疗早期子宫内膜癌的疗效分析 [J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(4): 774-776.
- [39] 赵卫群. 早期高危子宫内膜癌行 CAP 化疗方案联合莪术油注射液治疗的近期疗效及对患者生活质量的影响 [J]. 吉林医学, 2019, 40(9): 2020-2021.
- [40] 张乐平, 沈健, 晏婷婷. 莪术油注射液不良反应文献分析及防治对策 [J]. 南京中医药大学学报, 2010, 26(4): 308-310.
- [41] 张岚. 莪术油注射液的不良反应及原因分析 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(17): 608-610.
- [42] 李想, 董晓茜, 刘小虎, 等. 不同来源莪术中三种有效成分含量的差异研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(6): 1252-1254.
- [43] 顾丽亚, 胡玮, 陆兔林, 等. 基于多元统计分析的不同产地莪术饮片质量评价 [J]. 中成药, 2019, 41(3): 590-595.
- [44] 童黄锦. 温郁金不同饮片化瘀止痛效应物质及作用机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- [45] 陆敏仪, 李梅, 周崇煜. 我国静脉注射剂中微粒的污染原因及控制措施 [J]. 中成药, 2001, 23(3): 216-220.
- [46] Corsello S M, Bittker J A, Liu Z H, *et al.* The Drug Repurposing Hub: A next-generation drug library and information resource [J]. *Nat Med*, 2017, 23(4): 405-408.
- [47] 常虹, 吴世福, 李玉基, 等. 737 例莪术油注射液不良反应分析及文献回顾 [J]. 中国药物警戒, 2017, 14(6): 359-363.

[责任编辑 赵慧亮]