

中药挥发油在乳腺癌防治方面的研究进展

杜清¹, 刘熠新¹, 叶明方¹, 吴光鹏¹, 管咏梅¹, 李慧婷¹, 黄小英^{1,2*}, 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, 南昌 330004;

2. 江西古香今韵大健康产业有限公司, 南昌 330115)

[摘要] 乳腺癌是一种多致病因子作用产生的全身性恶性肿瘤,病理发生机制复杂且迄今为止尚未明确,已日渐成为威胁女性生命健康的第一大杀手。现代医学治疗乳腺癌的常用手段以外科手术切除病灶并结合放射及化学疗法、内分泌治疗、靶向治疗等的综合疗法为主,但西医疗法局限性大,实际临床中仍有相当一部分乳腺癌患者的病情控制不佳、肿瘤复发率高,同时这些方法产生的一系列不良反应和并发症也较大程度地影响患者的生活质量。故开发新的药物或寻找安全有效的替代疗法对抗乳腺癌刻不容缓。中药挥发油作为一类独具特色的挥发性中药材组分,在抗炎、抗病毒、抗肿瘤等方面具有显著的药理活性,通过发挥扶正祛邪、行气化瘀、温阳化痰、疏肝解郁的独特疗效,其在乳腺癌的干预治疗领域得到应用并取得一定的成效。近年来国内外诸多学者证实中药挥发油及其化学成分能通过多途径的作用机制防治乳腺癌,但缺乏系统性梳理归纳,笔者通过查阅近年中英文相关文献,发现其可通过调节体内雌激素水平、抑制癌细胞增殖与诱导其凋亡、增强机体免疫、抗炎和调控情绪等机制途径有效抑制乳腺癌的发生发展。基于此,该文通过综述乳腺癌的发病机制、中药挥发油防治乳腺癌的优势和特色及中药挥发油干预乳腺癌的作用机制3个方面,以期对中药挥发油治疗乳腺癌的相关研究拓展新的思路与方法。

[关键词] 中药挥发油; 乳腺癌; 病因病机; 优势特色; 作用机制

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)17-0226-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221722

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220620.1737.007.html>

[网络出版日期] 2022-06-21 17:24

Volatile Oils from Chinese Medicine in Prevention and Treatment of Breast Cancer: A Review

DU Qing¹, LIU Yixin¹, YE Mingfang¹, WU Guangpeng¹, GUAN Yongmei¹, LI Huiting¹,

HUANG Xiaoying^{1,2*}, YANG Ming^{1*}

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

2. Jiangxi Guxiangjinyun Great Health Industry Co. Ltd, Nanchang 330115, China)

[Abstract] Breast cancer is a systemic malignant tumor caused by multiple pathogenic factors, and its pathological mechanism is complex and has not been clarified so far. It has gradually become the largest killer threatening women's life. The common method for the treatment of breast cancer is lesion resection combined with radiation and chemical therapy, endocrine therapy, or targeted therapy. However, due to the limitations of western medicine therapies, there are still considerable breast cancer patients with poor disease control and high tumor recurrence rate in clinical practice. At the same time, the side effects and complications produced by these therapies affect the quality of life of patients. Therefore, it is urgent to develop new drugs or find safe and effective alternative therapies against breast cancer. Volatile oil (VO), as a unique volatile component of Chinese

[收稿日期] 2022-03-31

[基金项目] 江西省科技厅重大科技研发专项(20194ABC28009)

[第一作者] 杜清, 硕士, 讲师, 从事中药新制剂与新技术研究, E-mail: 1160144948@qq.com

[通信作者] * 黄小英, 硕士, 副研究员, 从事芳香中药作用机制与物质基础研究, E-mail: 8842100@qq.com;

* 杨明, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中药新制剂、新技术、新工艺研究, E-mail: yangming16@126.com

herbal medicines, has anti-inflammatory, antiviral, and anti-tumor activities. It has been applied in the treatment of breast cancer and has demonstrated good efficacy by exerting the unique effects of strengthening healthy Qi, eliminating pathogenic factors, moving Qi, resolving stasis, warming Yang, soothing liver, and relieving depression. The recent studies have confirmed that VO and its chemical components can prevent and treat breast cancer via multiple mechanisms, while there is a lack of systematic review. The relevant literature published in recent years has demonstrated that VO can inhibit the occurrence and development of breast cancer by regulating the level of estrogen, inhibiting the proliferation and inducing the apoptosis of cancer cells, enhancing immunity, resisting inflammation, and regulating emotions. We introduced the pathogenesis of breast cancer, as well as the mechanisms and advantages of VO in the prevention and treatment of breast cancer, aiming to provide new ideas for the research on VO in the treatment of breast cancer.

[Keywords] volatile oil from Chinese medicine; breast cancer; etiology and pathogenesis; advantages; mechanism of action

乳腺癌病发于乳腺组织细胞,是发病机制复杂且至今尚未明确的恶性肿瘤。现阶段乳腺癌已超过肺癌成为最常见的诊断癌症^[1],其死亡率居女性恶性肿瘤全球首位和中国第4位,2020年该病全球死亡人数高达69万^[2]。在我国,乳腺癌对女性身心健康造成严重威胁,根据2020年的数据表明,我国乳腺癌确诊病患数约41.6万,占全国癌症病例数的9.1%^[3]。尽管近年来我国医疗水平不断提高,乳腺癌的发病率和死亡率总体仍呈递加趋势^[4],是我国恶性肿瘤防控工作的重点。目前乳腺癌的标准治疗手段仍以外科手术切除病灶并结合放射及化学疗法、内分泌治疗等的综合疗法为主^[5],但由于肿瘤细胞具有高复发和易转移等的特性,西医综合治疗较难彻底清除肿瘤细胞,存在一定的局限性。且大部分化疗用药属化学合成药物,其在抑制肿瘤细胞发展的同时,不可避免地会对人体包括骨髓细胞在内的正常组织细胞造成过度损害^[6],患者治疗过程痛苦。因此亟待开发新药物或寻找安全有效的替代疗法以对抗乳腺癌。

长期以来中医药治疗乳腺癌具有独特优势。在乳腺癌的中医诊疗中,以体质为基本、病证为标准、辨证论治为原则的思想始终贯穿于整个治疗过程^[7],辨证内治法^[8]、内外合治法^[9]等是中医药治疗乳腺癌的常见方法。其中中医香疗法基于中医药经典理论指导,利用天然芳香中药材或其提取出的挥发油^[10],可以发挥扶正祛邪、理气化痰、疏肝解郁的独特疗效,在乳腺癌的干预治疗领域得到应用并取得一定的成效。中药挥发油又被称作中药精油,为芳香中药材所含的代表性有效成分,可随水蒸气从药材的腺体、导管或细胞中蒸馏出来^[11],是一种具有抗菌、消炎、抗肿瘤等^[12]显著药理活性的挥发

性亲脂混合物,且不易产生药物耐受性,基本无不良反应。随着现代药理学研究的不断深入,越来越多的报告表明中药挥发油及其化学成分可通过调节体内雌激素水平、抑制癌细胞增殖与诱导其凋亡、增强机体免疫、抗炎和调控情绪途径等多途径的作用机制抑制乳腺癌的发生发展^[13-15]。文章通过比较乳腺癌中西医病机论述,分析香疗防治乳腺癌的优势和特色,根据乳腺癌常用芳香中药及近年来中药挥发油干预乳腺癌的药理研究进展,挖掘用于乳腺癌治疗的中药挥发油,以期为乳腺癌的临床治疗和实验研究提供借鉴和参考。

1 乳腺癌的发病机制概况

1.1 现代医学对乳腺癌的发病机制研究概况 乳腺癌病理发生机制复杂且迄今尚未明确。在乳腺癌发病机制研究过程中,现代医学普遍认为内源性或循环性雌激素水平增加、乳腺密度升高、情绪变化、家族遗传、肥胖、环境等是乳腺癌的常见危险因素^[16-18]。其中激素水平失调是近年来乳腺癌诱因研究的热点之一,其导致的三阴性乳腺癌(TNBC)占全部乳腺癌病例的10%~20%^[19],研究证实,受体信号传导路径及代谢产物毒性作用是雌激素诱发乳腺癌的两条途径。近年来部分学者推测病毒也是乳腺癌的发病机制之一,小鼠乳腺肿瘤病毒(MMTV)、牛白血病病毒(BLV)、人类疱疹病毒(EBV)和人乳头瘤病毒(HPV)4种病毒已被确定为人类乳腺癌中的独立传染性病原体,LAWSON等^[20]证实可能在乳腺癌发生前致癌病毒已存在于正常和良性乳腺组织中,这增加了病毒对人类乳腺癌具有潜在作用的证据。尽管医疗手段不断进步,但乳腺癌相关的治疗策略近远期疗效尚不尽如人意,尤其是TNBC患者的治疗及预后状态极差。乳腺癌的

诊疗仍是临床面临的一大难题,现阶段的科学治疗强调以预防为主。

1.2 中医对乳腺癌的病因病机研究概况 古代医家相关乳腺癌的病因病机、诊断治疗、方药等方面的记载甚多,其对当代中医诊治乳腺癌影响深远。通过溯源中医经典古籍发现,乳腺癌依其临床特点属中医学“乳石痈”“乳痈”“乳岩”“乳癌”等范畴,沿用至今的“乳岩”称谓首见于南宋医家陈自明所著的《妇人大全良方》。历代大量中医文献指出乳腺癌的发生与肝、脾、肾及冲任等密切相关,正气不足、气血两虚是该病病发的内在因素,此外七情内伤、六淫外侵、饮食不节、热毒蕴结等是乳腺癌发生发展的重要因素。经查阅中医治疗乳腺癌的经典方剂,发现大部分处方药物属芳香类中药,芳香中

药在乳腺癌的中医治疗中起到至关重要的作用,其中疏肝行气的柴胡、香附、金橘叶,健脾益气的白术、陈皮,养血活血的当归、川芎,化痰散结的乳香、没药、牡丹皮,清肝凉血的连翘、丹皮、山梔、白芍等芳香中药出现频次较高。文章例举出部分防治乳腺癌经典方剂中的全部处方中药,并参考《中医香疗学》^[21]所记载的常用芳香类中药进行芳药筛选,以处方所含芳香中药数目/全部处方中药数目,计算出该方剂的芳药占比。如选自《内科摘要》卷下的加味道遥散,其处方中药有“甘草、当归、白芍、白术、茯苓、柴胡、桂皮、山梔”共8味,处方所含芳香类中药有“当归、白术、柴胡、桂皮、山梔”共5味,故该方剂的芳药占比为62.5%。芳香中药在防治乳腺癌经典方剂中的比例见表1。

表1 芳香中药在乳腺癌治疗方剂中的比例

Table 1 Proportion of aromatic traditional Chinese medicines in breast cancer treatment prescriptions

经典方剂名	分类	功用	处方中药	芳药占比/%	典籍溯源
加味道遥散	治风剂	养血和营,清肝健脾,化痰消肿	甘草、当归、白芍、白术、茯苓、柴胡、桂皮、梔子	62.5	《内科摘要》卷下
犀黄丸	解表剂	清热解毒,化痰散结,活血消肿	犀黄、麝香、乳香、没药、黄米饭	60.0	《外科全生集》卷四
十六味流气饮	治风剂	发散风毒,调理气血,排脓止痛	川芎、当归、芍药、防风、人参、木香、黄耆、官桂、桔梗、白芷、槟榔、厚朴、乌药、甘草、紫苏、枳壳	56.3	《玉机微义》卷十五
清肝解郁汤	理气剂	清肝解郁,凉血散结,行滞解瘀	人参、柴胡、白术、牡丹皮、茯苓、陈皮、甘草、当归、贝母、川芎、山梔、芍药、熟地黄	53.8	《外科正宗》卷三
加味归脾汤	消导化积剂	内消乳岩,益气补血,健脾养心	白术、人参、茯苓、柴胡、川芎、山梔、芍药、甘草、熟地黄、当归	50.0	《薛氏医案》
清肝汤	清热剂	清肝解郁,补气活血,养血散结	当归、瓜蒌、丹皮、夏枯草、连翘、大贝、黑山梔、泽兰、北沙、白芍、金橘叶	45.5	《马培之医案》
化岩汤	理气剂	补血疏肝,活血解毒,祛风消痰	黄耆、当归、白术、人参、茯苓、防风、白芥子、红花、金银花	44.4	《医林纂要》卷十
益气养荣汤	补益剂	补气益血,温经祛瘀,宁心安神	当归、川芎、白芍、熟地黄、人参、白术、白茯苓、甘草、桔梗、橘皮、贝母、香附、黄耆、柴胡	42.8	《内经拾遗》卷一
和乳养营煎	清热剂	养血和营,补气健脾,清热散结	当归、白芍、冬术、熟地、人参、茯苓、川芎、甘草、香附、夏枯草	40.0	《外科医镜》
神效瓜蒌散	理气剂	疏肝理气,散血去瘀,治痈消肿	瓜蒌、白芷、玄参、升麻、归尾、桔梗、连翘、柴胡、青皮、天花粉、穿山甲、川芎、知母、木通、木鳖子、延胡索	37.5	《寿世保元》卷七
参芪瓜蒌散	理气剂	补气透托,解毒和血,散结消肿	瓜蒌、甘草、当归、没药、乳香、大力子、人参、黄芪	37.5	《外科秘录》卷十五
阳和汤	温里剂	温阳补血,散寒通滞,祛瘀通络	熟地黄、肉桂、麻黄、鹿角胶、白芥子、姜炭、甘草	14.3	《外科全生集》卷四

2 中药挥发油防治乳腺癌的优势和特色

基于中医理论认识,乳腺癌病位主要在肝脾肾三脏,故而历代医家提出乳腺癌的中医诊疗应从匡扶正气、理气化瘀、调整肝脾肾等脏腑的生理功能等方面出发,以此保障患者相关脏腑的充盈、均衡,进而抵挡外邪入侵,以润养、维护乳房组织并促成其转良复原。现代医学治疗乳腺癌主要是选用切除肿瘤、最大程度清除机体肿瘤细胞,并结合化放

疗、内分泌治疗等的综合疗法作为乳腺癌的主流治疗方式^[5],但实际临床仍有相当一部分乳腺癌患者的病情控制不佳、肿瘤复发率高。中药挥发油在消炎抑菌、抗病毒、抗肿瘤等方面应用广泛^[22],随着人们对挥发油的不断认识,其在癌症治疗领域的价值日益凸显。近年来,较多研究表明芳香中药及其所提取的中药挥发油对乳腺癌的治疗具有积极作用,通过文献检索分析,归纳中药挥发油防治乳腺癌具

有以下优势与特点。

2.1 扶正培本 治未病理论是中医学理论的重要组成部分,亦为中医防治乳腺癌领域的重要思想^[23],其最早起源于《黄帝内经》。现代中医学多认为正气不足、气血两虚是乳腺癌发生的内因和重要前提,如《黄帝内经·素问·评热病论》有言“邪之所凑,其气必虚”。《神农本草经》记载:“香者,气之正,正气盛则除邪辟秽也”,故中药挥发油的“扶正培本”效用,即为借芳药清正之气扶助人体正气的同时培固人体元气,从而增强机体免疫能力和抗病力,此与中医治未病理论关联甚切。现阶段乳腺癌为医学诊治的疑难疾病,科学治疗强调以预防为主,因此在乳腺癌症状出现前利用中药挥发油扶正培本治未病属中医防治良策。现代诸项研究表明白术挥发油^[24]、艾叶挥发油^[25]、莪术挥发油^[26]、紫苏挥发油^[27]等扶正类中药挥发油能通过提高人体巨噬细胞的活性,保护和改善骨髓造血机能,调节细胞非特异性免疫功能进而抑制肿瘤发生发展。

2.2 行气化痰 乳腺癌患者大多属中医学“血瘀体质”。清代《医林改错》云:“气无形不能结块,结块者,必有形之血也”,气行则血行,无形之肝气横逆郁滞,致使气不行血、瘀血内停,并与有形之痰浊结滞交凝,阻于乳络而发为乳腺癌^[28]。而手术治疗作为乳腺癌的首选治疗方式,手术创伤耗气伤血,其可造成患者血液的高凝状态,加重血瘀症状。多项研究表明部分中药挥发油能够通过改变血液流变状态,发挥较好的芳香行气、散结化痰等功效。现有研究者根据生姜挥发油对急性“血瘀”模型大鼠血浆流变学参数指标的影响展开研究,结果显示该挥发油能够显著降低模型大鼠的血浆黏度、全血还原黏度及全血低、中、高切黏度,改善模型大鼠血液流变性并增强血液流动性,促进血液循环,进而发挥活血散瘀的功效^[29]。

2.3 温阳化痰 元代医家朱震亨颇为注重“痰瘀”这一致病因素对乳腺癌的影响,其在所撰的《丹溪心法》中指出“凡人身上、中、下有块者,多是痰”。中医认为,患者肝郁伤脾,脾失健运故内生痰湿,同时外感六淫、邪毒侵袭均能影响机体气血津液输布,日积月累,遂形成痰凝瘀结之乳腺癌病机。现有相关研究均证实乳腺癌患者肿瘤微环境中的细菌、病毒及其他炎症因子所介导的炎症反应是乳腺癌预后状况的重要标志^[30-32],同时现代医学相关炎症因子的描述亦可作中医痰瘀、邪秽之解释。研究证实中药挥发油含有的D-柠檬烯、1,8-桉叶素、紫

苏醛(PAE)等强抗炎活性成分,能够有效缓解乳腺癌发生及预后期的炎症反应,如紫苏挥发油^[27]、香薷挥发油^[33]、丁香挥发油^[34]、连翘挥发油^[35]、薄荷挥发油^[36]、桂枝挥发油^[37]等。

2.4 舒肝解郁 明代名医陈实功指出“忧郁伤肝,思虑伤脾,积想在心,所愿不得志者,致经络痞涩,聚结成核”。《医宗金鉴》亦云:“乳癌由肝脾两伤,气郁凝结而成”。乳腺癌患者多平素情志不调,肝主气机疏泄,恶抑郁而喜条达,情志内伤使肝气郁结,肝失疏泄,而女子以肝为先天,肝经循行分布于乳房,故乳房病症通常与肝脏相关^[38],疏肝解郁在乳腺癌的治疗方面显得尤为关键。现代研究显示乳腺癌患者对确诊肿瘤的恐惧和担忧对病症治疗产生较大的消极作用^[39],且肝郁型体质的乳腺癌患者术后较常出现忧虑、思虑等负性情绪^[40]。中药挥发油以其独特疗效和芳香气味,可发挥解郁调气、舒畅肝体的综合效应调节忧思郁虑、神志不宁等情志症状,缓解乳腺癌的发生与发展。研究显示石菖蒲挥发油^[41]、香附挥发油^[42]、川芎挥发油^[43]、乳香挥发油^[44]、沉香挥发油^[45]、薰衣草挥发油^[46]可以降低兴奋性氨基酸水平,调节脑内如5-羟色胺(5-HT)等神经递质含量,具有较优的行气镇静、抗抑郁和抗焦虑的情志调节效用。

3 中药挥发油干预乳腺癌的作用机制

大量药理研究证明,中药挥发油防治乳腺癌具有较大的潜在价值。许多专家学者通过实验研究对其干预乳腺癌的作用机制进行报道,主要包括调节体内雌激素的水平、抑制癌细胞增殖与诱导其凋亡、增强机体免疫、抗炎和调控情绪等方面。研究发现,三棱-莪术总挥发油对包括人乳腺癌MCF-7细胞在内的多种肿瘤细胞均表现出明显的抑制作用^[47]。卡卓法挥发油中的 β -榄烯体对人乳腺癌MCF-7细胞系具有显著的抗肿瘤活性^[48]。另外,杜松挥发油能够损害乳腺癌细胞的生长并诱导细胞凋亡,从而抑制乳腺癌的发生^[49]。白术挥发油能够剂量依赖性地对人乳腺癌细胞产生明显的抑制作用^[50],乳香挥发油^[51]具有抑制肿瘤侵袭和转移的潜力。然而,目前涉及中药挥发油干预乳腺癌的最佳给药方式及实际临床应用等的报道数量仍较少,更多挥发油及其化学成分的抗肿瘤作用机制也有待科研工作者进一步研究考察。

3.1 调节体内雌激素水平 雌激素由女性卵巢中的卵泡细胞合成分泌,能够结合乳腺上皮细胞中的雌激素受体(ER),进而通过基因组和非基因组效应

参与乳腺组织的生长、生育及细胞调控。研究表明,乳腺癌产生的重要原因之一是体内产生过多的雌激素,进而造成体内雌激素水平过度升高或过度激活ER的表达,最终促使乳腺细胞异常增殖,导致乳腺癌的发生^[52-54]。因此,降低人体雌激素水平可以在一定程度预防乳腺细胞癌变。部分中药挥发油具有显著的抗雌激素活性的作用,能够扰乱雌激素依赖性组织^[55],进而降低体内雌激素水平,起到干预乳腺癌发生的效果。夏枯草中含有大量的多糖类(P)、三萜类(T)及挥发油类(V)组分,研究发现不论是使用单一组分还是将三者配伍进行实验,均能显著抑制小鼠乳腺癌细胞活性,其中T组、PTV组均可降低小鼠体内雌激素含量并抑制增殖细胞核抗原(PCNA)表达,最终抑制肿瘤细胞DNA的合成,可见夏枯草相关组分具有良好的抗肿瘤效用,能够作为干预乳腺癌的候选药物^[56]。雷丹^[57]曾报道,生姜挥发油对体外雌激素诱导的乳腺癌MCF-7细胞的生长增殖和体内雌激素失调导致的乳腺肿瘤的增长,均展现出明显的抑制效应,该研究提示生姜挥发油在体内外都能起到抑制乳腺癌的作用。

3.2 抑制癌细胞增殖与诱导其凋亡 抑制乳腺肿瘤细胞增殖与诱导其凋亡是治疗乳腺癌的有效方法之一。鱼腥草挥发油能够将乳腺癌MCF-7细胞阻滞在S期,进而抑制MCF-7细胞的增殖,同时其能够致使MCF-7细胞中的B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)蛋白表达量下降,促使癌细胞凋亡^[58]。乳香挥发油能够剂量依赖性地诱导乳腺癌MCF10-2A、MCF-7、T47D细胞凋亡,其诱导凋亡的机制可能与减少细胞内磷酸化蛋白激酶B(Akt)数量、降低细胞外调节蛋白激酶1/2(ERK1/2)参与丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)信号途径的传导及下调细胞周期蛋白D₁(Cyclin D₁)的表达相关^[59]。研究证实莪术挥发油能有效抑制乳腺癌MDA-MB-231细胞株增殖,并呈现出一定剂量的剂量依赖性,其能够调节细胞中抗凋亡蛋白Bcl-2和促凋亡蛋白Bcl-2相关X蛋白(Bax)的表达,进而诱导乳腺癌细胞株的凋亡^[60]。杨超等^[61]曾报道,蒲公英挥发油具有高效抑制肿瘤细胞增殖和促进其凋亡的药理作用,能够显著抑制小鼠乳腺癌MCF-7细胞株活性并缩小肿瘤体积。此外,松针挥发油在诱导人乳腺癌MCF细胞凋亡和阻滞癌细胞周期等方面有较好效果,且乳腺癌细胞的凋亡数目与时间、挥发油剂量之间呈明显的依赖性,江维等^[62]的研究显示松针挥发油可能通过抑制端粒酶的活性进而诱导癌细胞损伤、凋亡及自噬。

相关检测证实,香茅、没药、蟹橙叶、蓬莪术和树兰花等芳香中药提取出的挥发油中 β -榄香烯(β -E)组分含量较高,其中香茅挥发油的 β -E组分含量高达1.63%~5.21%^[63]。另一方面,研究显示 β -E能有效诱导人乳腺癌细胞凋亡,其通过高效阻断乳腺癌细胞转化生长因子- β (TGF- β /Smads)信号通路,下调核转录因子SNAI1和SNAI2的表达,同时抑制磷酸化Smad3蛋白的表达和mRNA水平,最终实现逆转乳腺癌细胞上皮间质转化(EMT)的发生并抑制乳腺癌的发展^[64]。蔡东焱等^[65]的研究指出, β -E通过下调乳腺癌MB-468细胞株的周期蛋白B₁(Cyclin B₁)的表达水平,可以对肿瘤细胞株的生长起到明显抑制作用,此外将低浓度的 β -E与紫杉醇联合使用后发现,该抑制效应得到增强,肿瘤细胞的凋亡率也明显提升。由此,笔者推测上述中药挥发油通过诱导细胞凋亡途径防治乳腺肿瘤的潜质较大,相关机制可作进一步探明。

3.3 增强机体免疫 人体免疫系统是机体发挥免疫应答及免疫功能的重要系统,参与维持人体正常代谢水平和内环境稳态。调查发现大部分肿瘤患者属免疫功能失常的人群,故提升人体免疫机能对于肿瘤防治具有重要意义。研究显示紫苏^[66]、姜黄^[67]、紫杉^[68]等中药挥发油可提升机体免疫力、增强免疫系统功能,但各种中药挥发油的作用机制不尽相同。齐珊珊等^[69]研究显示广藿香挥发油对外周白细胞、腹腔巨噬细胞有显著活化作用,其通过促进脾淋巴细胞增殖从而提高小鼠免疫力。杨伟等^[70]采取灌胃给药的方式将西黄丸挥发油注入已接种乳腺癌细胞株小鼠体内,发现该挥发油能提高外周血细胞因子白细胞介素(IL)-2和 γ 干扰素(IFN- γ)及外周CD3⁺T细胞、CD8⁺T细胞和B7-1细胞含量,促进小鼠体内T细胞增殖,增强免疫细胞处理抗原能力,最终显著提升小鼠免疫清除功能并抑制乳腺癌细胞的增殖。汪海洋等^[71]研究表明,西黄丸挥发油对乳腺癌模型大鼠的免疫功能具有一定的改善作用,能够增强模型鼠细胞的抗肿瘤活力,同时指出将该挥发油与人绒毛促性腺激素(HCG)联合使用的效果要比单独使用挥发油的效果更佳。可见,增强人体免疫机能可在一定程度上抑制乳腺癌细胞增殖。

3.4 抗炎 炎症通常认为是一类毛细血管网络系统的生物活体组织应对各类伤害因子的影响所产生的以防护反射为主的基本病理过程。炎症作为一种机体自动防御和免疫修复反应,一般状况下对

人体有利,但某些特殊炎症的产生是许多疾病发生的必经过程。如炎症可以诱导人体肿瘤的生成,且对癌症患者而言,其存在促进患者体内癌细胞的增殖和转移的风险,故抑制机体有害炎症的产生在一定程度上对癌症防治具有积极意义。多项药理研究表明,紫苏^[72]、辛夷^[73]、当归^[74]、苍术^[75]、薰衣草^[76]、野菊花^[77]等中药挥发油均具有良好的抗炎效果,值得进一步研究以开发针对炎性癌症的替代疗法。研究发现蒲公英挥发油中亚麻酸、棕榈酸、油酸等主要成分能够影响炎症因子一氧化氮(NO)、肿瘤坏死因子(TNF)- α 的释放,进而抑制乳腺癌MCF-7细胞增殖^[61]。沉香挥发油抑制炎症因子IL-1 β 和IL-6合成和释放,减轻炎症反应^[78]。HASHIM等^[79]通过进行细胞活力和附着实验,有力支持了沉香挥发油在治疗与炎症相关的传统疾病中的应用,其研究发现沉香挥发油分子可显著杀死乳腺癌细胞并抑制细胞附着,呈现良好的抗肿瘤活性。

3.5 调控情绪 抑郁、焦虑等负面情绪是乳腺癌发生发展的重要影响因素。刘雪梅等^[80]指出,由负性情绪主导的心理应激反应能诱发神经-内分泌-免疫网络的平衡失调而影响人体雌激素、糖皮质激素等激素的分泌水平,增加乳腺癌变机率,同时其还能够破坏机体免疫系统功能,促使乳腺肿瘤发展恶化。另外,JIM等^[81]研究发现,在化疗期间有抑郁症病史的乳腺癌患者生理功能显著下降,且术后康复效果也明显低于无抑郁症病史的患者。近年来,国内外学者对中药挥发油的情绪调控作用展开了大量研究。杨子玉^[82]对利血平模型小鼠分别进行甜橙挥发油的灌胃、嗅闻和饲料饲喂处理,发现该挥发油可促进小鼠体内5-HT、多巴胺、酪氨酸羟化酶等的表达,降低促肾上腺皮质激素的表达水平的同时抑制促肾上腺皮质激素释放因子,从而降低小鼠眼睑下垂程度,提升小鼠体温和活跃度,明显改善小鼠抑郁行为。SANCHEZ-VIDANA等^[83]研究发现薰衣草挥发油能够防止抑郁、焦虑样行为的雄性SD大鼠模型体内BrdU阳性细胞数量减少,其在调控抑郁、焦虑等情绪方面作用积极。研究表明丁香挥发油能通过显著提升抑郁小鼠体内嗅觉受体(OR)基因的表达水平和血清内5-HT浓度,缓解抑郁症状效果较好^[84]。

4 讨论与展望

目前,中药挥发油作为一种独特的中药有效成分,其在抗肿瘤研究领域受到了越来越多的关注,

围绕中药挥发油防治乳腺癌相关的中医诊疗、作用机制等方面研究已经取得了一些成果,但现阶段中药挥发油在乳腺癌防治研究进程中也存在如下问题:①各项实验室数据均证实部分中药挥发油及其化学成分能够发挥较理想的防治乳腺癌作用,但具有抗乳腺癌活性的挥发油化学组分数量有限,更多挥发油化学成分有待科研工作者进一步研究。②尽管诸多研究报道了中药挥发油防治乳腺癌的相关作用及其可能药理机制,但目前开展的机制研究多为细胞层面或者动物层面的实验性研究,围绕临床的相关报道尚处于相对空白阶段。③中药挥发油尽管具有渗透性强、代谢速率快和人体无任何残留等特性,但其本身是一类高纯度、强挥发性和具有一定刺激性的物质,因此其使用安全性和稳定性是制剂研究时需要着重考虑的方面。

笔者认为,中药挥发油是一类极具潜力的天然抗癌物质,开发相关挥发油制剂将会为临床治疗乳腺癌提供一种新的可能。同时未来在开发防治乳腺癌相关制剂时,要系统地开展中药挥发油的原料控制、质量分析、安全性评价及药效学评价等方面的研究,以保证制剂的安全、有效、稳定、可控。具体做法:①建立科学合理的中药材原料控制体系。通过把控好药材基原、产地、种植条件、采收期等,同时重点关注中药材的加工炮制技术对中药材质量的影响,进而保证好中药材原料质量的均一稳定。②应用先进的成分分析技术。如应用液相色谱-质谱联用(LC-MS)、气相色谱-质谱联用(GC-MS)等现代科学先进技术和新手段检测中药挥发油有效成分含量,建立中药挥发油的质量标准,进而保证中药挥发油的质量。③建立系统的安全性评价体系。对中药挥发油进行体内外分析实验、刺激性实验、毒理学实验等,由此为中药挥发油的安全性做出科学的评判,为后期制剂研究提供参考依据。④设计新剂型。如将中药挥发油的剂型设计成脂质体、纳米粒、微球、微囊等,以此提高中药挥发油制剂的稳定性。

[参考文献]

- [1] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: A secondary analysis of the global cancer statistics 2020 [J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(7): 783-791.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in

- 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [3] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 等. 2020全球癌症统计报告解读[J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2021, 7(2): 1-14.
- [4] LEI S, ZHENG R, ZHANG S, et al. Global patterns of breast cancer incidence and mortality: A population-based cancer registry data analysis from 2000 to 2020 [J]. *Cancer Commun*, 2021, 41(11): 1183-1194.
- [5] BHUSHAN A, GONSALVES A, MENON J U. Current state of breast cancer diagnosis, treatment, and theranostics [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(5): 723.
- [6] HARBECK N, PENNAULT-LLORCA F, CORTES J, et al. Breast cancer [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 66.
- [7] 吴万垠. 辨病辨证对症相结合补充与替代治疗恶性肿瘤[J]. *中国中西医结合杂志*, 2017, 37(9): 1029-1031.
- [8] 陈前军, 裴晓华. 早期乳腺癌中医辨证内治专家共识[J]. *现代中医临床*, 2020, 27(3): 5-8.
- [9] 马跃海, 胡莹, 李秋华, 等. 综合消肿治疗技术联合中药外治法治疗乳腺癌患者术后上肢淋巴水肿临床疗效观察[J]. *辽宁中医杂志*, 2021, 48(10): 111-114.
- [10] 魏宇梅, 洪岩, 费夷敏, 等. 芳香疗法概述[J]. *中医学报*, 2015, 30(1): 140-142.
- [11] 许攀, 沈倩, 杨明, 等. 中药精油止痛研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(17): 211-216.
- [12] VALDIVIESO-UGARTE M, GOMEZ-LLORENTE C, PLAZA-DIAZ J, et al. Antimicrobial, antioxidant, and immunomodulatory properties of essential oils: A systematic review [J]. *Nutrients*, 2019, 11(11): 2786.
- [13] 汪镇朝, 张海燕, 宋远斌, 等. 中药挥发油抗肿瘤作用机制及其研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(24): 219-226.
- [14] ANDRADE M A, BRAGA M A, CESAR P, et al. Anticancer properties of essential oils: An overview [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2018, 18(10): 957-966.
- [15] OZKARAMAN A, DUGUM O, OZEN Y 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.
- [16] SHIEH Y, SCOTT C G, JENSEN M R, et al. Body mass index, mammographic density, and breast cancer risk by estrogen receptor subtype [J]. *Breast Cancer Res*, 2019, 21(1): 48.
- [17] MIAH S, BAGU E, GOEL R, et al. Estrogen receptor signaling regulates the expression of the breast tumor kinase in breast cancer cells [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 78.
- [18] KULKOYLUOGLU-COTUL E, ARCA A, MADAK-ERDOGAN Z. Crosstalk between estrogen signaling and breast cancer metabolism [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2019, 30(1): 25-38.
- [19] DO T N, ROSAL R V, DREW L, et al. Preferential induction of necrosis in human breast cancer cells by a p53 peptide derived from the MDM2 binding site [J]. *Oncogene*, 2003, 22(10): 1431-1444.
- [20] LAWSON J S, GLENN W K. Multiple oncogenic viruses are present in human breast tissues before development of virus associated breast cancer [J]. *Infect Agent Cancer*, 2017, 12(1): 55.
- [21] 杨明. 中医香疗学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2018: 72-122.
- [22] 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.
- [23] 吴晓晴, 崔永佳, 卢雯平. 基于中医“治未病”理论试析乳腺癌的中医诊疗特点[J]. *吉林中医药*, 2021, 41(12): 1558-1561.
- [24] 张雪青, 邵邻相, 吴文才, 等. 白术挥发油抑菌及抗肿瘤作用研究[J]. *浙江师范大学学报: 自然科学版*, 2016, 39(4): 436-442.
- [25] 郑昆, 钟肖飞, 张华. 艾叶挥发油类成分及其药理作用的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(18): 224-234.
- [26] 徐立春, 边可君, 刘志敏, 等. 天然药物菝葜醇抑制肿瘤细胞生长及RNA合成影响的初步研究[J]. *肿瘤*, 2005(6): 570-572.
- [27] 钟萍, 汪镇朝, 刘英孟, 等. 紫苏叶挥发油化学成分及其药理作用研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(13): 215-225.
- [28] 王静, 石凤芹, 刘少玉, 等. 从“三瘀”阻滞三焦论治乳腺癌类更年期综合征[J]. *环球中医药*, 2021, 14(2): 254-257.
- [29] 黄静, 蒋伟哲, 谭建宁, 等. 姜精油对急性血瘀模型大鼠血液流变学的影响[J]. *中国药房*, 2012, 23(11): 969-971.
- [30] YOKOTANI T, IKEDA N, HIRAO T, et al. Predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes for pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients with axillary lymph node metastasis [J]. *Surg Today*, 2021, 51(4): 595-604.
- [31] QI W X, XIANG Y, ZHAO S, et al. Assessment of systematic inflammatory and nutritional indexes in

- extensive-stage small-cell lung cancer treated with first-line chemotherapy and atezolizumab[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021,70(11): 3199-3206.
- [32] HUA X, LONG Z Q, HUANG X, et al. The preoperative systemic inflammation response index (SIRI) independently predicts survival in postmenopausal women with breast cancer[J]. *Curr Probl Cancer*, 2020,44(4): 100560.
- [33] 刘梦婷, 罗飞亚, 曾建国. 石香薷精油成分分析及其抗菌抗氧化活性[J]. *中成药*, 2020,42(11): 3091-3095.
- [34] 美丽, 朱懿敏, 罗晶, 等. 丁香化学成分、药效及临床应用研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019,25(15): 222-227.
- [35] DONG Z, LU X, TONG X, et al. Forsythiae fructus: A review on its phytochemistry, quality control, pharmacology and pharmacokinetics[J]. *Molecules*, 2017, 22(9): 1466.
- [36] 束雅春, 王海丹, 朱莹莹, 等. 薄荷-荆芥不同配伍组分体外抗流感病毒作用研究[J]. *中华中医药学刊*, 2021,39(10): 16-20.
- [37] 王喆, 赵晨宇, 蒋圆婷, 等. 桂枝挥发油杀菌活性及抑菌机制研究[J]. *食品科技*, 2019, 44(11): 251-258.
- [38] 常磊, 卢雯平. 基于数据挖掘探讨精准医学指导下乳腺癌分型论治的中医临床规律[J]. *中国医药*, 2022,17(3): 340-344.
- [39] DEKKER J, GRAVES K D, BADGER T A, et al. Management of distress in patients with cancer-are we doing the right thing?[J]. *Ann Behav Med*, 2020, 54(12): 978-984.
- [40] 仇玮, 谢枫枫, 付悠缘, 等. 乳腺癌临床病理特征与中医体质类型关系研究[J]. *广州中医药大学学报*, 2018,35(4): 590-595.
- [41] 冯波, 靖慧军, 郭敏娟, 等. 石菖蒲挥发油和水煎液的抗焦虑作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014,20(9): 207-210.
- [42] 王君明, 马艳霞, 张蓓, 等. 香附提取物抗抑郁作用研究[J]. *时珍国医国药*, 2013,24(4): 779-781.
- [43] 吴玲, 唐宇, 郑琴, 等. 基于CUMS大鼠川芎挥发油抗抑郁作用研究[J]. *世界中医药*, 2019,14(7): 1643-1648.
- [44] 张业奇, 邓鲲鹏, 杨怡, 等. 乳香精油抗抑郁作用的研究[J]. *天然产物研究与开发*, 2015, 27(1): 31-34.
- [45] WANG S, WANG C, YU Z, et al. Agarwood essential oil ameliorates restrain stress-induced anxiety and depression by inhibiting HPA axis hyperactivity [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3468.
- [46] INSAWANG S, PRIPDEEVECH P, TANAPICHATSAKUL C, et al. Essential oil compositions and antibacterial and antioxidant activities of five *lavandula stoechas* cultivars grown in thailand [J]. *Chem Biodivers*, 2019, 16(10): e1900371.
- [47] XU G L, GENG D, XIE M, et al. Chemical composition, antioxidative and anticancer activities of the essential oil: *Curcumae Rhizoma-Sparganii Rhizoma*, a traditional herb pair [J]. *Molecules*, 2015,20(9): 15781-15796.
- [48] LI Q Q, WANG G, HUANG F, et al. Antineoplastic effect of beta-elemene on prostate cancer cells and other types of solid tumour cells [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2010,62(8): 1018-1027.
- [49] EA A, CA B, SCC C, et al. Chemical composition and anti-cancer properties of *Juniperus oxycedrus* L. essential oils on estrogen receptor-positive breast cancer cells[J]. *J Funct Foods*, 2019,59: 261-271.
- [50] LEI J, YU J, YU H, et al. Composition, cytotoxicity and antimicrobial activity of essential oil from *Dictamnus dasycarpus* [J]. *Food Chem*, 2008, 107(3): 1205-1209.
- [51] 哈瑞雯, 周海燕, 詹志来, 等. 乳香化学成分、药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J]. *中华中医药学刊*, 2021,39(11): 94-107.
- [52] 谭小宁, 周知, 谢小雷, 等. 雌激素受体信号通路在乳腺癌发生和治疗中的作用[J]. *生命科学*, 2011,23(10): 969-974.
- [53] GERMAIN D. Estrogen carcinogenesis in breast cancer[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2011, 40(3): 473-484.
- [54] SANTEN R J, YUE W, WANG J P. Estrogen metabolites and breast cancer[J]. *Steroids*, 2015, 99: 61-66.
- [55] CONTINI A, BELLO D D, AZZARA A, et al. Assessing the cytotoxic/genotoxic activity and estrogenic/antiestrogenic potential of essential oils from seven aromatic plants[J]. *Food Chem Toxicol*, 2020,138: 111205.
- [56] 林艳, 闫庆梓, 李亚梅, 等. 夏枯草抗乳腺癌最佳组分筛选及其作用机制研究[J]. *中草药*, 2019, 50(21): 5298-5306.
- [57] 雷丹. 生姜挥发油对人乳腺癌MDA-MB-231、MCF-7细胞生长的影响[D]. 南昌:江西中医药大学, 2021.
- [58] 王纪芬. 鱼腥草挥发油抗乳腺癌药效学及其胶束的制备研究[D]. 郑州:郑州大学, 2019.
- [59] SUHAIL M M, WU W, CAO A, et al. *Boswellia*

- sacra essential oil induces tumor cell-specific apoptosis and suppresses tumor aggressiveness in cultured human breast cancer cells [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2011, 11(1): 129-129.
- [60] 李小华, 孙毅毅. 莜术油通过诱导细胞凋亡抑制人乳腺癌MDA-MB-231细胞增殖[J]. *西部医学*, 2011, 23(5): 811-813.
- [61] 杨超, 闫庆梓, 唐洁, 等. 蒲公英挥发油成分分析及其抗炎抗肿瘤活性研究[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(7): 3106-3111.
- [62] 江维, 魏凤香, 夏根玉, 等. 松针油引起人乳腺癌MCF7凋亡、自噬的机制研究[J]. *中外女性健康(下半月)*, 2014(10): 5-7.
- [63] 黄汉昌, 姜瑞瑞, 张明贤. β -榄香烯的分析检测方法及其制备技术研究进展[J]. *中国现代应用药学*, 2011, 28(2): 116-120.
- [64] 张弦. β -榄香烯逆转乳腺癌上皮-间质转化作用机制的基础研究[D]. 大连:大连医科大学, 2013.
- [65] 蔡东焱, 高翔, 吴小红, 等. β -榄香烯注射液联合紫杉醇注射液对乳腺癌MB-468细胞体外协同作用研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(7): 978-982.
- [66] 林森, 周美玲, 霍永久, 等. 紫苏挥发油对小鼠生长和免疫性能的影响[J]. *饲料工业*, 2014, 35(22): 37-39.
- [67] CHO W, NAM J W, KANG H J, et al. Zedoarondiol isolated from the rhizoma of *Curcuma heyneana* is involved in the inhibition of iNOS, COX-2 and pro-inflammatory cytokines via the downregulation of NF-kappaB pathway in LPS-stimulated murine macrophages[J]. *Int Immunopharmacol*, 2009, 9(9): 1049-1057.
- [68] YOON W J, KIM S S, OH T H, et al. *Cryptomeria japonica* essential oil inhibits the growth of drug-resistant skin pathogens and LPS-induced nitric oxide and pro-inflammatory cytokine production [J]. *Pol J Microbiol*, 2009, 58(1): 61-68.
- [69] 齐珊珊, 胡丽萍, 陈文娜, 等. 广藿香叶挥发油对小鼠免疫调节作用的实验研究[J]. *中华中医药学刊*, 2009, 27(4): 774-776.
- [70] 杨伟, 关硕, 胡俊霞, 等. 西黄丸挥发油抗肿瘤作用及其免疫学机制的实验研究[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2014, 16(1): 68-72.
- [71] 汪海洋, 陈树军. 西黄丸挥发油联合人绒毛膜促性腺激素对乳腺癌大鼠免疫功能的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(11): 1153-1155.
- [72] HEO J, NAM D, SEO M S, et al. Alleviation of atopic dermatitis-related symptoms by *Perilla frutescens* Britton. [J]. *Int J Mol Med*, 2011, 28(5): 733-737.
- [73] LISA J J, KURT R, IZABELLA T, et al. Anti-inflammatory effects of 1, 8-cineole (eucalyptol) improve glucocorticoid effects *in vitro*: A novel approach of steroid-sparing add-on therapy for COPD and asthma?[J]. *Synergy*, 2017(5): 1-8.
- [74] LI J, HUA Y, JI P, et al. Effects of volatile oils of *Angelica sinensis* on an acute inflammation rat model [J]. *Pharm Bio*, 2016, 54(9): 1881-1890.
- [75] 李宇馨, 李瑞海. 苍术挥发油抗炎活性研究[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2013, 15(2): 71-72.
- [76] HAJIALI H, SUMMA M, RUSSO D, et al. Alginate-lavender nanofibers with antibacterial and anti-inflammatory activity to effectively promote burn healing [J]. *J Mater Chem B*, 2016, 4(9): 1686-1695.
- [77] XUE G M, LI X Q, CHEN C, et al. Highly oxidized guaianolide sesquiterpenoids with potential anti-inflammatory activity from chrysanthemum indicum [J]. *J Nat Prod*, 2018, 81(2): 378-386.
- [78] 高小力, 张倩, 霍会霞, 等. 沉香精油通过抑制 p-STAT3 和 IL-1 β /IL-6 产生抗炎作用[J]. *中国药理学杂志*, 2019, 54(23): 1951-1957.
- [79] HASHIM Y Z, PHIRDAOUS A, AZURA A. Screening of anticancer activity from agarwood essential oil [J]. *Pharmacognosy Res*, 2014, 6(3): 191-194.
- [80] 刘雪梅, 刘慧敏, 马乐乐, 等. 基于心理应激视角探讨中医七情内伤与乳腺癌发病机制的相关性[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(24): 6377-6386.
- [81] JIM H S, SMALL B J, MINTON S, et al. History of major depressive disorder prospectively predicts worse quality of life in women with breast cancer [J]. *Ann Behav Med*, 2012, 43(3): 402-408.
- [82] 杨子玉. 甜橙精油对抑郁小鼠缓解作用的研究[D]. 武汉:华中农业大学, 2017.
- [83] SANCHEZ-VIDANA D I, PO K K, FUNG T K, et al. Lavender essential oil ameliorates depression-like behavior and increases neurogenesis and dendritic complexity in rats [J]. *Neurosci Lett*, 2019, 701: 180-192.
- [84] 林慧玥, 万新龙, 杜永均, 等. 丁香精油和茉莉精油对抑郁症小鼠的治疗效果及其作用机制[J]. *温州医科大学学报*, 2018, 48(5): 330-337.

[责任编辑 张丰丰]