

## 中药挥发油抗肿瘤作用机制及其研究进展

汪镇朝<sup>1</sup>, 张海燕<sup>1\*</sup>, 宋远斌<sup>1</sup>, 邓锦松<sup>1</sup>, 刘英孟<sup>1</sup>, 崔阳<sup>1</sup>, 樊爱国<sup>1</sup>, 杨明<sup>1,2</sup>

(1. 江西中医药大学, 南昌 330004; 2. 成都中医药大学, 成都 610075)

**[摘要]** 中药挥发油(volatile oil of traditional Chinese medicine, VOTCM)是通过蒸馏或超临界流体萃取等方法获得的植物挥发性成分。挥发油含有丰富的萜类与苯丙素类成分,具有多种不同的作用。其不仅在健康产品中应用广泛,同时具有多种药理作用如镇痛、抗氧化、抗菌、抗炎、抗肿瘤等。恶性肿瘤是一种发病率逐年增高威胁人类健康的重要因素。当前临床上常用于治疗肿瘤的药物价格昂贵且具有一定的毒副作用,虽然新的治疗技术也在一步步推进,但是与传统化疗相比除了治疗成本高外,长期疗效还有待于进一步确认。中药挥发油在对癌症方面的作用越来越受到关注,其中对肺、肝、结肠和胃癌等有着显著的抑制作用,其不仅可减轻化疗药物带来的副作用,而且能有效延长或阻止肿瘤的复发,具有治疗及辅助治疗的特殊作用。同时已经发现多种挥发油抗肿瘤的机制,如诱导肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤血管形成,抑制肿瘤细胞增殖,诱导肿瘤细胞分化,干扰多药耐药性,调节机体免疫功能等。但目前中药挥发油基础研究、成果转化、产品开发等方面依然存在一些问题,制约了其临床及生活应用。该文通过查阅国内外相关文献,对中药挥发油抗肿瘤机制进行概述,分析挥发油的现状,对其问题及发展提出改进方向,期望为中药挥发油在抗肿瘤等研究方向奠定基础。

**[关键词]** 中药; 挥发油; 抗肿瘤; 机制; 发展

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)24-0219-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20201968

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200723.1349.024.html>

**[网络出版日期]** 2020-7-23 15:01

### Anti-tumor Mechanism and Development of Volatile Oil of Traditional Chinese Medicine

WANG Zhen-chao<sup>1</sup>, ZHANG Hai-yan<sup>1\*</sup>, SONG Yuan-bin<sup>1</sup>, DENG Jin-song<sup>1</sup>, LIU Ying-meng<sup>1</sup>, CUI Yang<sup>1</sup>,  
FAN Ai-guo<sup>1</sup>, YANG Ming<sup>1,2</sup>

(1. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Nanchang 330004, China;

2. Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, China)

**[Abstract]** Volatile oil of traditional Chinese medicine (VOTCM) is a plant volatile component obtained through distillation or supercritical fluid extraction. The volatile oil is rich in terpenes and phenylpropanoids, with many different effect. It is not only widely used in healthcare products, but also has a variety of pharmacological effect, such as analgesia, antioxidant, antibacterial, anti-inflammatory, anti-tumor effect. Malignant tumor is an important threat to human health. At present, the drugs commonly used in clinical treatment of tumors are expensive with certain toxic and side effect. Although new treatment technologies are also being promoted step by step, they have higher treatment costs than traditional chemotherapies, and the long-term efficacy remained to be further confirmed. The effect of volatile oil of traditional Chinese medicine (TCM) on cancer is receiving more and more attention. In particular, it has a significant inhibitory effect on lung, liver, colon, and stomach cancer. Specifically, it can not only reduce the side effect of chemotherapy drugs, but also

**[收稿日期]** 20200107(015)

**[基金项目]** 江西省重大科技研发专项(20194ABC28009);江西省教育厅科学技术研究项目(GJJ180638);江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室开放基金项目(11317024);江西中医药大学省一流学科建设项目(5251800303,5251800347)

**[第一作者]** 汪镇朝,在读硕士,从事药物新剂型与新技术研究,E-mail:1612843058@qq.com

**[通信作者]** \*张海燕,博士,副教授,从事新型递药系统研究与新药研发,Tel:0791-87118658,E-mail:haiyansl@163.com

effectively prolong or stop the tumor recurrence, with special effects in treatment and adjuvant treatment. At the same time, various anti-tumor mechanisms of volatile oils have been discovered, such as inducing tumor cell apoptosis, inhibiting tumor blood vessel formation, inhibiting tumor cell proliferation, inducing tumor cell differentiation, interfering with multidrug resistance, and regulating the body's immune function. However, there are still some problems in the basic research, achievement transformation, and product development of volatile oil of TCM, which restricts its clinical and daily application. This paper summarizes the antitumor mechanism of volatile oil of TCM by consulting relevant domestic and foreign literatures, analyzes the current situation of volatile oils, and proposes improvement directions for its problems and development, in the expectation of laying the foundation for the research of volatile oil of TCM in anti-tumor research.

**[Key words]** traditional Chinese medicine; volatile oil; anti-cancer; mechanism; development

肿瘤是指机体在各种致癌因子作用下,局部组织细胞增生所形成的新生物,可分为良性肿瘤与恶性肿瘤。恶性肿瘤包括肺癌<sup>[1]</sup>、乳腺癌<sup>[2]</sup>、胃癌<sup>[3]</sup>、结肠癌<sup>[4]</sup>、卵巢癌<sup>[5]</sup>、前列腺<sup>[6]</sup>和肝癌<sup>[7]</sup>等。近年来随着经济飞速发展,人民饮食等不良生活作息导致肿瘤已成为威胁人民健康的重要杀手<sup>[8-11]</sup>。化学治疗是应用于恶性肿瘤全身治疗的主要方法之一,但大部分抗肿瘤化学药物在杀死肿瘤细胞的同时,也严重损伤了正常细胞,产生毒副作用以及原发或继发耐药,严重影响临床治疗效果,导致生存质量和生存率的降低。因此寻找高效低毒、稳定可控的抗肿瘤药物具有重要意义。

挥发油又称精油,是存在于植物体内的一大类具有挥发性、可随水蒸气蒸馏、与水不相混溶的油状液体的总称。在《伤寒论》《本草纲目》等古籍中均有使用芳香中药防病治病的记载。中药挥发油是一大类重要的有效成分,具有较强的药理活性,一直以来国内外学者都对其物质基础、药理作用和实践应用等作了大量研究。研究表明,中药挥发油同时具有多种药理作用如抗氧化、抗菌、抗炎、镇痛、抗肿瘤等,其中对很多恶性肿瘤的治疗有着显著的效果,对于药物的研发以及临床应用有着良好的前景<sup>[12]</sup>。近年来中药挥发油对于抗肿瘤机制取得了一定的进展,基于此,本文对其抗肿瘤机制进行了归纳,主要包括诱导肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤血管形成,抑制肿瘤细胞增殖,诱导肿瘤细胞分化,干扰多药耐药性,调节机体免疫功能等,并对挥发油存在问题提出解决方案,为其今后的新药研发及临床应用提供了依据。

## 1 中药挥发油抗肿瘤机制

### 1.1 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡又称细胞程序性死亡(PCD),指在某种条件下,细胞遵循自身遗传基因所决定的调控程序,自动结束生命周期的过

程。细胞凋亡可由3条信号通路激活,即由线粒体介导,细胞色素C和人半胱氨酸蛋白酶-9(Caspase-9)参与的的内源性途径;由死亡受体介导,人半胱氨酸蛋白酶-8(Caspase-8)参与的外源性途径和内质网途径。研究表明,肿瘤与细胞的凋亡密切相关,治疗肿瘤的一个重要途径是抑制肿瘤细胞的增殖<sup>[13]</sup>。GUO等<sup>[14]</sup>采用正交试验法,探讨莪术挥发油的提取工艺及其对人胃癌SGC-7901细胞增殖和凋亡的影响,结果发现莪术油可诱导人胃癌SGC-7901细胞凋亡。李玲玲等<sup>[15]</sup>同样发现莪术油可诱导人胃癌SGC-7901细胞凋亡,同时研究表明莪术油能下调B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)和上调Bcl-2相关X蛋白(Bax)表达。PATIL等<sup>[16]</sup>报道枳实挥发油在分别对人结肠癌SW-480细胞作用24,48h,DNA片段化和Caspase-3诱导率达1.8,2倍。通过进一步对凋亡相关蛋白表达的分析,证实了枳实挥发油诱导的人结肠癌细胞凋亡,表明枳实挥发油具有预防结肠癌的潜力。研究发现蒲公英挥发油对乳腺癌细胞株MCF-7有很好的抑制作用,体内能明显使小鼠乳腺癌(4T1)所致的肿瘤体积缩小,同时使肿瘤细胞数显著减少,其抑制机制可能与促进肿瘤细胞凋亡、肿瘤细胞增殖有关<sup>[17]</sup>。韩伟等<sup>[18]</sup>发现垂柳叶挥发油人宫颈癌HeLa细胞具有抑制活性,且其对HeLa细胞具有诱导凋亡的作用。有报道,香附挥发油可通过诱导细胞钙超载、增加氧化损伤,抑制能量代谢致线粒体结构和功能受损,进而使线粒体凋亡通路激活诱导肺癌A549细胞凋亡<sup>[19]</sup>。

### 1.2 抑制肿瘤细胞增殖

抑制肿瘤细胞增殖是治疗肿瘤的又一重要途径,其作用机制可能是通过阻止或抑制某些蛋白的合成,从而产生中药挥发油抑制肿瘤细胞增殖作用。JAYAPRAKASHA等<sup>[20]</sup>在对金桔挥发油研究时发现,金桔除具有良好的1,1-二

苯基-2-三硝基苯肼(DPPH)自由基清除活性和抗氧化能力外;而且发现金桔挥发油对人前列腺癌(Lncap)细胞增殖具有良好的抑制作用;同时研究发现Bax/Bcl-2和p53蛋白表达显著增加,这证实金桔挥发油可诱导细胞的凋亡。王佳丽等<sup>[21]</sup>通过观察莪术油及3种倍半萜类化合物对肝癌HepG2细胞生长的影响,噻唑蓝(MTT)比色法检测结果显示莪术油、莪术醇、莪术二酮和吉马酮对HepG2细胞增殖具有抑制作用,且呈浓度依赖性和时间依赖性;流式细胞术结果显示莪术油、莪术二酮、莪术醇和吉马酮能使细胞阻滞在G<sub>2</sub>期,说明3种倍半萜类成分可能是莪术油中起抗肿瘤活性成分<sup>[22-24]</sup>。大蒜油对很多癌症细胞均有抑制增殖的作用。梁卫江等<sup>[25]</sup>用不同浓度大蒜油处理胃腺癌SGC-7901细胞,结果发现加入5%,10%,15%大蒜油作用72h时,胃癌SGC-7901细胞增殖明显受抑制,抑制率分别为24.5%,44.0%,54.8%;同时发现大蒜油可能对胃癌细胞的转化生长因子(TGF)- $\alpha$ 自分泌、旁分泌促增殖环路具有抑制作用。有研究利用MTT比色法和克隆形成实验检测大蒜油对H1299和HepG2细胞生长、增殖及克隆形成的调控作用,结果表明大蒜油能阻断肝癌及非小细胞肺癌细胞的周期进程,抑制肿瘤细胞增殖,并诱导肿瘤细胞凋亡,从而发挥抗癌活性<sup>[26]</sup>。据报道,佛手叶挥发油能够抑制人宫颈癌HeLa细胞的增殖,低剂量佛手叶挥发油能够诱导细胞凋亡,而中、高剂量的佛手叶挥发油能够导致细胞坏死<sup>[27]</sup>。贾正平等<sup>[28]</sup>应用溶剂萃取法、聚酰胺色谱柱和大孔吸附树脂柱结合的方法分离独一味乙醇提取物,挥发油,总黄酮,环烯醚萜苷,大极性成分测定各类成分的体外抗肿瘤活性,结果发现独一味挥发油部分对体外培养的人胃癌细胞SGC-7901,人肝癌细胞BEL-7402和人白血病细胞HL-60的增殖表现出较强的抑制作用,半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)分别为78.25,113.25,121.00 mg·L<sup>-1</sup>。同时,有报道两面针果壳挥发油不仅对宫颈癌HeLa细胞具有抑制作用,而且对乳腺癌细胞MCF-7,肺癌细胞A549,胃癌细胞MGC-803,结肠癌细胞COLO-205也具有抑制活性<sup>[29]</sup>。除此之外,瑶药竹柏叶<sup>[30]</sup>、野茺蒿<sup>[31]</sup>、艾叶<sup>[32]</sup>、川芎<sup>[33]</sup>、香青和黄腺香青车前叶变种挥发油<sup>[34]</sup>等也对各种肿瘤细胞具有抑制作用。

**1.3 抑制肿瘤血管形成** 无血管期的肿瘤获取养分和营养物质是靠弥散方式,当肿瘤长到一定大小时,肿瘤便处于缺氧状态,尤其是肿瘤内血管通透

性增高,导致组织间隙压力增高,血流灌注下降致缺氧加重。在低氧及缺血条件下,血管形成立即开始。目前认为血管形成,受到许多分子如血管内皮生长因子1(VEGF1),成纤维细胞生长因子-2(FGF-2),血管抑素(angiotatin)和内皮抑素(endostatin)等的调控。中药挥发油可通过多种途径抑制肿瘤的生成。刘彦芳等<sup>[35]</sup>通过实验观察山柰挥发油对人胃癌SGC-7901细胞接种裸鼠原位移植瘤增殖和转移的影响,结果5-FU组,挥发油组,5-FU+挥发油组抑瘤率分别为34.06%,58.05%,68.22%,肿瘤微血管密度(MVD)和Ki67蛋白免疫组化显示挥发油组和联用组MVD,Ki67表达受到明显抑制,且以联用组抑制作用最明显,说明山柰挥发油具有抑制胃癌细胞增殖的作用,并有可能通过抗肿瘤血管生成而起到抑制转移的作用,且山柰与化疗药物联合应用有协同增效作用。CHIDAMBARA等<sup>[36]</sup>发现D-柠檬烯是血橙挥发油的主要成分,将血橙挥发油配制成乳剂(BVOE),并研究了其对结肠癌细胞活性的影响。结果BVOE对结肠癌细胞的免疫印迹显示血管内皮生长因子(VEGF)的抑制作用,进一步用100 mg·L<sup>-1</sup>BVOE处理SW480和HT-29细胞表明VEGF和血管生成的标志物受到抑制。MANJAMALAI等<sup>[37]</sup>研究羽芒菊挥发油对C57BL/6小鼠b16f-10黑色素瘤细胞肺转移模型的影响,与未经处理的小鼠比较,挥发油50  $\mu$ g体外细胞毒性高达70.2%,体内油处理显著抑制肿瘤结节形成71.7%,肿瘤导向的新生血管的形成也被抑制到39.5%左右。

**1.4 诱导肿瘤细胞分化** 诱导肿瘤细胞的分化是指肿瘤细胞在特定的诱导剂的作用下,按序定向分化并发育成熟。诱导肿瘤细胞分化的机制有促进抑癌基因表达、调节相关代谢酶活性、调控细胞周期等。李颢等<sup>[38]</sup>选取人白血病细胞株HL-60为研究对象,观察大蒜油对HL-60细胞的作用,发现大蒜油对HL-60细胞有明显的诱导分化和增殖抑制作用,且诱导细胞成熟分化的能力优于As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>,而与ATRA相接近<sup>[39-40]</sup>。研究发现大蒜油对人胃癌BGC823细胞形态、增殖和致瘤性有明显影响,通过促进p53,p21等的表达,诱导肿瘤细胞分化,同时诱导肿瘤细胞凋亡。香叶醇是从芳香植物中提取的一种成分,具有广泛的药理作用<sup>[41]</sup>。CARNESECCHI等<sup>[42]</sup>研究发现香叶醇可阻断人结肠癌Caco-2细胞的形态和功能分化,使细胞对5-氟尿嘧啶(5-FU)处理敏感,从而达到增强治疗结肠癌

的作用。

**1.5 抗氧化** 抗氧化活性是挥发油中研究最深入之一的,因为氧化会损伤各种生物物质,并且导致多种疾病如包括癌症<sup>[43]</sup>、肝病<sup>[44]</sup>、老年痴呆<sup>[45]</sup>、炎症<sup>[46]</sup>、糖尿病<sup>[47]</sup>、帕金森病<sup>[48]</sup>和动脉粥样硬化<sup>[49]</sup>等,因此,许多疾病都被用抗氧化剂来预防氧化损伤。许多研究人员一直在研究不同精油的抗氧化活性,以寻求安全的天然抗氧化剂,表明精油是理想的天然抗氧化剂来源。在真核生物中,超氧化物阴离子和过氧化氢会产生对线粒体DNA具有高度破坏性的羟自由基,损坏线粒体DNA抑制电子传递蛋白的表达,导致活性氧(ROS)的积累。线粒体膜损伤产生的自由基与挥发油结合后产生的活性酚氧自由基与ROS结合,防止进一步损坏。JAYAPRAKASHA等<sup>[50]</sup>在对肉桂挥发油研究时发现该挥发油在100和200 ppm下分别展现出55.94%和66.9%的抗氧化活性,同时首次发现其果梗挥发油成分也具有抗氧化活性。OKOH等<sup>[51]</sup>通过高分辨率GC-MS对巴戟天叶与根进行分析,在叶挥发油中鉴定出五十种化合物,主要化合物为 $\alpha$ -萜烯(17.8%)和 $\beta$ -二萜烯(16.3%)。在根油中,鉴定出18种化合物,主要成分为3-氟-对-腺苷(51.8%)和十六烷酸(12.0%),使用DPPH, ABTS,还原能力和脂质过氧化测定法检查了其挥发油的抗氧化活性,发现其具有较强的抗氧化能力,且与灵芝根挥发油的抗氧化活性相似。

**1.6 逆转肿瘤细胞多药耐药** 肿瘤多药耐药(MDR)是指肿瘤接触了某些抗癌药物后产生对其他多种未接触过的、结构无关和作用机制完全不同的抗癌药物也具有交叉耐药性。目前认为MDR产生的机制有膜转运蛋白过度表达,多药耐药相关酶表达异常,DNA损伤修复能力异常以及控制细胞凋亡的相关基因异常<sup>[52]</sup>。MDR已成为肿瘤化疗失败的主要原因之一,寻找高效低毒的肿瘤耐药逆转剂已成为肿瘤化疗药物领域研究的热点,但目前进入临床应用研究的逆转剂因选择性差、作用机制单一、中毒剂量与有效剂量接近等原因使得临床应用受到限制<sup>[53-54]</sup>。中药挥发油可逆转肿瘤细胞多药耐药,达到抗肿瘤或者辅助抗肿瘤的作用。有报道,山茱萸挥发油及其主要成分柠檬醛均能降低胶质母细胞瘤细胞的存活率、诱导其凋亡,且柠檬醛可下调多药耐药相关蛋白1(MRP1)的活性并抑制其表达<sup>[55]</sup>。周素芳等<sup>[56]</sup>采用血清药理学法制备莪术油含药血清,检测莪术油含药血清对SGC7901/CDDP

细胞的作用,结果莪术油高、中剂量含药血清均可逆转SGC7901/CDDP细胞的耐药性,逆转倍数分别为6.06,2.61,说明莪术油含药血清可逆转胃癌耐药细胞株SGC7901/CDDP的耐药性,且高剂量组莪术油含药血清的耐药逆转效果明显高于中剂量组。周临娜等<sup>[57]</sup>报道莪术油可以抑制对阿霉素耐药的人甲状腺未分化癌细胞株HTh74Rdox细胞的生长并改善其耐药作用,其机制可能分别与提高Bax/Bcl-2,降低MDR1, ABCG2 mRNA表达有关。

**1.7 调节机体免疫功能** 肿瘤的产生与自身的免疫和调控密切相关,中药挥发油可以通过调节免疫功能,增强免疫力,进而抑制肿瘤生长。T细胞介导的免疫反应是机体发挥抗肿瘤免疫的重要机制,中药挥发油可通过调节体内淋巴细胞亚群及单核-巨噬细胞的功能,进而调节细胞免疫和体液免疫。张卿等<sup>[58]</sup>将荷瘤小鼠随机分组后,连续10 d分别腹腔注射给予薤白挥发油、大蒜油、环磷酰胺(CPA)、生理盐水,探讨薤白挥发油对S180荷瘤小鼠免疫功能的调节作用,结果发现薤白挥发油能够明显抑制肿瘤的生长,抑瘤率为60.86%;且巨噬细胞吞噬率明显增强,脾细胞增殖指数明显升高,说明薤白挥发油能够增强荷瘤小鼠的免疫功能,这可能是其抑制体内肿瘤生长的机制之一。关晓辉等<sup>[59]</sup>研究表明白术挥发油可提高巨噬细胞的活性,增强机体非特异性免疫功能,抑制癌细胞的生长。LI等<sup>[60]</sup>研究大蒜精油对患胃癌大鼠的实验中,测定血清中CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>显著增加,结果表明大蒜精油能提高胃癌大鼠的免疫活性,可用于治疗患有炎症疾病的患者,例如胃癌。除此之外,在艾叶<sup>[61]</sup>、紫苏<sup>[62]</sup>、郁金<sup>[63]</sup>等中药挥发油也有调节、增强机体免疫的作用。中药挥发油抗肿瘤机制见表1。

## 2 问题及发展

**2.1 中药挥发油的提取** 中药挥发油的提取有水蒸气提取法<sup>[64]</sup>、溶剂萃取法<sup>[65]</sup>、超声波辅助萃取法<sup>[66]</sup>、微波辅助萃取法<sup>[67]</sup>、压榨法<sup>[68]</sup>、超临界流体萃取法<sup>[69]</sup>、亚临界水萃取法<sup>[70]</sup>等。这些提取中药挥发油的方法各有其优缺点,应根据不同药材及其挥发油性质、精油用途和生产成本等因素来综合选取适宜的提取方法。对于类似橘、柠檬果皮等含挥发油多的原料可采用压榨法,此法所得挥发油具有保持原有新鲜香味的优点<sup>[69]</sup>;对于热不稳定、易氧化及含脂溶性成分中药挥发油的提取,常选用超临界二氧化碳流体提取法,如紫苏籽油<sup>[71]</sup>、桂花油,此法具有防止氧化分解、提高挥发油品质和节约生产周期

表1 中药挥发油抗肿瘤机制

Table 1 Anti-tumor mechanism of volatile oil of traditional Chinese medicine

机制	肿瘤	挥发油种类	文献
诱导肿瘤细胞凋亡	胃癌 sgc-7901 细胞	莪术	[14-15]
	结肠癌 SW-480 细胞	枳实	[16]
	乳腺癌 MCF-7 细胞	蒲公英	[17]
	宫颈癌 HeLa 细胞	垂柳叶	[18]
	肺癌 A549 细胞	香附	[19]
抑制肿瘤细胞增殖	前列腺癌细胞	金桔	[20]
	肝癌 HepG2 细胞	莪术、大蒜	[21,26]
	胃癌 SGC-7901 细胞	大蒜、独一味、竹柏叶	[25,28,30]
	肺癌 H1299 细胞	大蒜	[26]
	宫颈癌 HeLa 细胞	佛手叶、两面针	[27,29]
	肝癌 BEL-7402 细胞、白血病 HL-60 细胞	独一味	[28]
	乳腺癌 MCF-7 细胞、胃癌 MGC-803 细胞、乳腺癌 A549 细胞、结肠癌 COLO-205 细胞	两面针、竹柏叶	[29-30]
	肝癌 BEL-7402 细胞、胃癌 BGC-823 细胞	野苘蒿	[31]
	肺癌 A549 细胞	艾叶	[32]
	C6 胶质瘤大鼠	川芎	[33]
抑制肿瘤血管形成	胃癌 SGC-7901 细胞	山柰	[35]
	结肠癌细胞	血橙	[36]
	黑色素瘤细胞	羽芒菊	[37]
诱导肿瘤细胞分化	白血病 HL-60 细胞	大蒜	[38]
	胃癌 BGC823 细胞	大蒜	[39-40]
	结肠癌 Caco-2 细胞	香叶醇	[42]
抗氧化	-	肉桂	[50]
	-	巴戟天	[51]
逆转肿瘤细胞多药耐药	胶质母细胞瘤细胞	山茱萸	[55]
	胃癌 SGC7901/CDDP 细胞	莪术	[56]
	甲状腺癌 HTh74Rdox 细胞	莪术	[57]
调节机体免疫功能	S180 荷瘤小鼠	薤白	[58]
	巨噬细胞	白术	[59]
	胃癌大鼠	大蒜	[60]
	-	艾叶、紫苏、郁金	[61-63]

的优特点。虽然这些提取技术已经科研实验室经常使用,但在大生产中还未得到普及,原因是目前企业与实验室所选用工艺条件严重脱节,致使现有大生产设备提取的挥发油存在提取率低、易乳化,所得挥发油品质较差的问题。今后科研院校实验室不应仅仅倾向于新工艺、新技术的基础研究,应注重将科研成果进行生产转化,及时更新挥发油提取设备,将中药挥发油的提取向产业化、现代化、节能化和智能化发展,做到科研工艺与生产结合。

**2.2 中药挥发油的储存与应用** 中药挥发油具有挥发性,在储存过程中易失去有效成分,不易保存,

导致失去药效。在使用中药挥发油治疗肿瘤及用作其他应用时,应注意提高其稳定性。目前提高挥发油稳定性的方法可通过加入抗氧化剂、增溶剂及避光密封保存等方法提高其稳定性;也可将其制备成新剂型,如 $\beta$ -环糊精包合、微囊、软胶囊等。其中提高挥发油稳定性最常用的方法是将用 $\beta$ -环糊精包合,改方法不仅可挥发油的稳定性,防止挥发性成分挥发,还可以掩盖不良气味,降低刺激性及毒副作用,增加生物利用度,提高药效<sup>[72]</sup>。

中药挥发油的 $\beta$ -环糊精包合是指将挥发油包藏在环糊精空穴结构内而形成包合物。目前国内

包含材料使用较多的是 $\beta$ -环糊精,其次是羟丙基- $\beta$ -环糊精,甲基- $\beta$ -环糊精、羟乙基- $\beta$ -环糊精等经过化学修饰与结构改造的环糊精及其他包含材料的应用还有待进一步研究。

### 3 结语

目前,随着中外研究人员对中药挥发油作用机制的不断深入,大量实验也验证了在抗肿瘤治疗过程中中药挥发油的显著疗效。然而中药挥发油对抗肿瘤机制的研究主要集中在诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞分化、逆转肿瘤细胞多药耐药、调节机体免疫功能等,在直接杀死肿瘤细胞、诱导肿瘤细胞自噬等方面的研究还不够。其中研究较多的是诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞分化,研究方法基本都是体外实验,实验结论也都是基于细胞实验及分子水平,动物实验与临床试验方面的研究较少,且长期持续报道较少,今后应加强加深挥发油抗肿瘤的作用研究。中药挥发油提取、储存与应用也存在一定的问题,如何让挥发油的产量增大并得到有效的应用也应加强研究。

综上所述,中药挥发油是一种历史悠久、资源丰富的防病治病的传统药物,具有很高的社会价值与经济效益。近年来,中药挥发油抗肿瘤的作用日益受到研究人员的青睐,但其化学成分复杂、作用机制还未全部揭示,提取、保存技术与应用也未达到熟练。因此,在今后研究中应对中药挥发油的化学成分与抗肿瘤作用进行系统全面的揭示,并且进一步明确其药效的物质基础,同时从多角度对其作用机制进行阐述;同时应及时更新挥发油提取设备,优化挥发油储存以及提高生物利用度,做到科研与生产相结合。为中药挥发油的质量控制、开发利用以及临床应用提供理论依据。

#### [参考文献]

[1] KANWAL M, DING X, CAO Y. Familial risk for lung cancer (Review)[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(2): 535-542.

[2] ANASTASIADI Z, LIANOS G D, IGNATIADOU E, et al. Breast cancer in young women: an overview[J]. *Updates Surg*, 2017, 69(3):313-317.

[3] SONG Z, WU Y, YANG J, et al. Progress in the treatment of advanced gastric cancer[J]. *Tumour Biol*, 2017, doi:10.1177/1010428317714626

[4] DIENSTMANN R, SALAZAR R, TABERNERO J. Personalizing colon cancer adjuvant therapy: selecting

optimal treatments for individual patients[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(16):1787-1796.

[5] WEBB P M, JORDAN S J. Epidemiology of epithelial ovarian cancer[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2017, doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.08.006

[6] NOGUCHI M, KOGA N, IGAWA T, et al. Clinical development of immunotherapy for prostate cancer[J]. *Int J Urol*, 2017, 24(9):675-680.

[7] MARENGO A, ROSSO C, BUGIANESI E. Liver cancer: connections with obesity, fatty liver, and cirrhosis[J]. *Annu Rev Med*, 2016, 67(1):103-117.

[8] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132.

[9] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2016[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1): 7-30.

[10] JEMAL A, BRAY F, CENTER M M, et al. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90.

[11] CRONIN K A, LAKE A J, SCOTT S, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part i: national cancer statistics[J]. *Cancer*, 2018, 124(13): 2785-2800.

[12] 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.

[13] CAO K, TAIT S W G. Apoptosis and cancer: force awakens, phantom menace, or both?[J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2018, doi: 10.1016/bs.ircmb.2017.12.003.

[14] GUO S, TIAN Y, JIAN L. Study on extraction process of curcuma zedoaria volatile oil and its effect on anticancer[J]. *Asian J Chem*, 2013, 25(13): 7617-7620.

[15] 李玲玲, 邵淑丽, 孙宏岩, 等. 莪术油诱导人胃腺癌 SGC-7901 细胞凋亡的研究[J]. *中国细胞生物学学报*, 2015, 37(9):1235-1241.

[16] PATIL R J, JAYAPRAKASHA G K, CHIDAMBARA MURTHY K N, et al. Apoptosis-mediated proliferation inhibition of human colon cancer cells by volatile principles of Citrus aurantifolia[J]. *Food Chem*, 2008, 114(4):1351-1358.

[17] 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.

- [18] 韩伟, 朱艳华, 苏慧, 等. 垂柳叶挥发油成分及抗肿瘤活性研究[J]. 化学工程师, 2018, 32(3): 62-65.
- [19] 宋必卫, 杨轶安. 香附挥发油诱导 A549 细胞凋亡作用[J]. 浙江工业大学学报, 2019, 47(1): 92-97.
- [20] JAYAPRAKASHA G K, MURTHY K N, DEMARAIS R, et al. Inhibition of prostate cancer (LNCaP) cell proliferation by volatile components from *Nagami kumquats* [J]. *Planta Med*, 2012, 78(10): 974-980.
- [21] 王佳丽, 王秀, 夏泉, 等. 莪术油中 3 种倍半萜类化合物对肝癌 HepG2 细胞增殖抑制作用的研究[J]. 中成药, 2014, 36(7): 1535-1539.
- [22] 叶克, 许爱娥. 大蒜油对黑素瘤 B16 细胞增殖、凋亡及其血管内皮生长因子表达的影响[J]. 中国中西医结合皮肤性病学期刊, 2015, 14(1): 4-7.
- [23] 张洪春. 大蒜油对胰腺癌细胞作用的初步研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2014.
- [24] TSUBURA A, LAI Y C, KUWATA M, et al. Anticancer effects of garlic and garlic-derived compounds for breast cancer control [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2011, 11(3): 249-253.
- [25] 梁卫江, 张万岱, 马业俊, 等. 大蒜油对胃癌细胞增殖的抑制作用[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2006, 14(4): 252-254.
- [26] 苏文文, 唐金宝, 黄钰, 等. 天然大蒜油对肺癌和肝癌细胞增殖与凋亡的调控作用研究[J]. 军事医学, 2018, 42(11): 817-821.
- [27] 成文召, 麻艳芳, 邵邻相, 等. 佛手叶挥发油对 HeLa 细胞形态与结构的影响[J]. 浙江师范大学学报: 自然科学版, 2013, 36(3): 331-336.
- [28] 贾正平, 李茂星, 张汝学, 等. 独一味抗肿瘤活性成分的体外筛选[J]. 西北国防医学杂志, 2005, 26(3): 173-175.
- [29] 柴玲, 刘布鸣, 林霄, 等. 不同产地两面针果壳挥发油化学成分及其抗肿瘤活性[J]. 广西科学, 2018, 25(2): 223-228.
- [30] 曾铮, 申伟培, 黄振光, 等. 瑶药竹柏叶挥发油的成分及其抗肿瘤活性研究[J]. 广西医科大学学报, 2019, 36(12): 2014-2016.
- [31] 刘青, 肖俊伟, 危英, 等. 野苘蒿挥发油化学成分和生物活性研究[J]. 贵州中医药大学学报, 2020, 42(1): 40-44, 53.
- [32] 丁圆平, 刘靖怡, 田洋, 等. 艾叶挥发油对 A549 细胞的抑制作用[J]. 中成药, 2019, 41(9): 2063-2068.
- [33] 吴海霞, 刘姗姗, 胡鹏翼, 等. 川芎挥发油调控 P-糖蛋白协同替莫唑胺的胶质瘤治疗作用及机制[J]. 中草药, 2019, 50(22): 5492-5498.
- [34] 张洪权, 杨英, 余嘉祎, 等. 两种香青属植物挥发油的化学成分及抗肿瘤活性[J]. 天然产物研究与开发, 2019, 31(12): 2087-2092.
- [35] 刘彦芳, 魏品康. 山柰挥发油提取物对裸鼠原位移植人胃癌组织的影响[J]. 临床肿瘤学杂志, 2005, 10(5): 486-488, 491.
- [36] 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.
- [37] MANJAMALAI A, KUMAR M J M, GRACE V M B. Essential oil of *tridax procumbens* l induces apoptosis and suppresses angiogenesis and lung metastasis of the B16F-10 cell line in C57BL/6 mice [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(11): 5887-5895.
- [38] 李颖, 李大庆, 赵川莉, 等. 大蒜油诱导 HL-60 细胞分化的实验研究[J]. 山东大学学报: 医学版, 2005, 43(7): 589-593.
- [39] 李晓光, 谢锦玉, 李文梅, 等. 大蒜油诱导人胃癌细胞分化和凋亡的机制研究[J]. 中华肿瘤杂志, 1998, 20(5): 325-327.
- [40] LI X, XIE J, LI W, et al. Effects of garlic oil on tumorigenicity and intercellular communication in human gastric cancer cell line [J]. *Sci China C Life Sci*, 2000, 43(1): 82-87.
- [41] LEI Y, FU P, JUN X, et al. Pharmacological properties of geraniol—a review [J]. *Planta Med*, 2019, 85(1): 48-55.
- [42] CARNESECCHI S, LANGLEY K, EXINGER F, et al. Geraniol, a component of plant essential oils, sensitizes human colonic cancer cells to 5-fluorouracil treatment [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 301(2): 625-630.
- [43] CHOUDHARI S K, CHAUDHARY M, GADBAIL A R, et al. Oxidative and antioxidative mechanisms in oral cancer and precancer: a review [J]. *Oral Oncol*, 2014, 50(1): 10-18.
- [44] KATAOKA T, NISHIYAMA Y, YAMATO K, et al. Comparative study on the inhibitory effects of antioxidant vitamins and radon on carbon tetrachloride-induced hepatopathy [J]. *J Radiat Res*, 2012, 53(6): 830-839.
- [45] MONEIM A E A. Oxidant/Antioxidant imbalance and the risk of Alzheimer's disease [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2015, 12(4): 335-349.
- [46] REUTER S, GUPTA S C, CHATURVEDI M M, et

- al. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? [J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 49(11):1603-1616.
- [47] ZUJIKO M E, WITKOWSKA A M, GÓRSKA M, et al. Reduced intake of dietary antioxidants can impair antioxidant status in type 2 diabetes patients [J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2014, 124(11):599-607.
- [48] ANGELES D C, HO P, DYMOCK B W, et al. Antioxidants inhibit neuronal toxicity in Parkinson's disease-linked LRRK2 [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2016, 3(4):288-294.
- [49] SEDIGHI M, BAHMANI M, ASGARY S, et al. A review of plant-based compounds and medicinal plants effective on atherosclerosis [J]. *J Res Med Sci*, 2017, 22(1):30.
- [50] JAYAPRAKASHA G K, JAGAN MOHANRAO L, SAKARIAH K K. Volatile constituents from *cinnamomum zeylanicum* fruit stalks and their antioxidant activities [J]. *J Agric Food Chem*, 2003, 51(15):4344-4348.
- [51] OKOH S O, ASEKUN O T, FAMILONI O B, et al. Composition and antioxidant activities of leaf and root volatile oils of *morinda lucida* [J]. *Nat Prod Commun*, 2011, 6(10):1537-1541.
- [52] 袁斐, 白钢钢, 苗筠杰, 等. 中药逆转肿瘤细胞多药耐药的研究进展 [J]. *中草药*, 2014, 45(6):857-863.
- [53] ATALAY C. Multi-drug resistance and cancer [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2007, 17(5):511-520.
- [54] WU Q, YANG Z, NIE Y, et al. Multi-drug resistance in cancer chemotherapeutics: mechanisms and lab approaches [J]. *Cancer Lett*, 2014, 347(2):159-166.
- [55] QUEIROZ R M D, TAKIYA C M, Guimaraes L P T P, et al. Apoptosis-inducing effects of *Melissa officinalis* L. essential oil in glioblastoma multiforme cells [J]. *Cancer Invest*, 2014, 32(6):226-235.
- [56] 周素芳, 陈杰, 王敏. 莪术油含药血清逆转胃癌 SGC7901/CDDP 多药耐药的研究 [J]. *中药新药与临床药理*, 2012, 23(5):508-511.
- [57] 周临娜, 曹萌, 毛春芹, 等. 莪术油对阿霉素耐药的人甲状腺未分化癌细胞株 HTh74Rdox 的作用研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(4):879-882.
- [58] 张卿, 高尔, 侯琦, 等. 薤白挥发油对 S180 荷瘤小鼠免疫功能的影响 [J]. *潍坊医学院学报*, 2002, 24(2):94-95.
- [59] 关晓辉, 曲娴, 杨志萍, 等. 白术挥发油对小鼠免疫功能的影响 [J]. *北华大学学报: 自然科学版*, 2001, 24(2):122-124.
- [60] LI R, CHEN W, WANG W, et al. Extraction of essential oils from garlic (*Allium sativum*) using ligarine as solvent and its immunity activity in gastric cancer rat [J]. *Med Chem Res*, 2010, 19(9):1092-1105.
- [61] 隆雪明. 艾叶挥发油的免疫作用及其对部分细胞因子 mRNA 表达的影响 [D]. 长沙: 湖南农业大学, 2008.
- [62] 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.
- [63] 贾宽, 杨保华, 梁德年, 等. 郁金挥发油对小鼠中毒性肝炎模型免疫功能的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 1989, 5(2):59-60.
- [64] MASANGO P. Cleaner production of essential oils by steam distillation [J]. *J Clean Prod*, 2005, 13(8):833-839.
- [65] 吴启康, 田晓静, 高丹丹, 等. 有机溶剂萃取法提取挥发油研究进展 [J]. *农产品加工*, 2018, 456(10):58-59, 62.
- [66] ALISSANDRAKIS E. Ultrasound-assisted extraction of volatile compounds from citrus flowers and citrus honey [J]. *Food Chem*, 2003, 82(4):575-582.
- [67] LIU T, SUI X, ZHANG R, et al. Application of ionic liquids based microwave-assisted simultaneous extraction of carnosic acid, rosmarinic acid and essential oil from *Rosmarinus officinalis* [J]. *J Chromatogr A*, 2011, 1218(47):8480-8489.
- [68] 苏晓云. 压榨法在精油提取中的应用 [J]. *价值工程*, 2010, 29(1):51-52.
- [69] POURMORTAZAVI S M, HAJIMIRSADEGHI S S. Supercritical fluid extraction in plant essential and volatile oil analysis [J]. *J Chromatogr A*, 2007, 1163(1/2):2-24.
- [70] 陈赞, 田景奎, 程翼宇. 中草药挥发油提取新技术——亚临界水萃取 [J]. *化学工程*, 2006, 34(8):59-62.
- [71] 江东文, 黄佳佳, 蓝少鹏, 等. 紫苏籽油研究进展概述 [J]. *现代食品*, 2017, (6):1-3.
- [72] MARQUES H M C. A review on cyclodextrin encapsulation of essential oils and volatiles [J]. *Flavour Frag J*, 2010, 25(5):313-326.

[责任编辑 张丰丰]