

广藿香醇药理作用研究进展

张伟, 张娟娟, 郭庆丰, 陈林, 尹震花*

(黄河科技学院 郑州市天然产物合成生物学重点实验室, 河南省小分子新药研发
国际联合实验室, 郑州 450063)

[摘要] 广藿香醇(PA)是广藿香的主要活性成分,药理研究表明,PA 具有抗炎、抗胃溃疡、抗癌、保护肺和脑损伤、抗菌、预防乳腺炎、结肠炎和动脉粥样硬化、抗光老化、治疗腹泻型肠易激综合征、抗氧化应激、血管舒张和抗伤害等多种作用,初步的作用机制研究表明,其抗炎作用与下调炎症介质的 mRNA 表达来抑制促炎细胞因子产生及减少细胞外调节蛋白激酶(ERK)介导的 NF- κ B 活化等有关;抗胃溃疡、保护肺损伤和脑损伤及抗光老化作用的作用与其抗氧化和抗炎作用有关;PA 抑制 MV4-11 细胞增殖和诱导其凋亡可能与核转录因子- κ B(NF- κ B),磷酸化 M2 型丙酮酸激酶(p-PKM2)和半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)蛋白表达发生明显改变有关;其抗人结肠癌细胞作用可能与抑制组蛋白去乙酰化酶(HDAC)-2 的表达和 HDAC 酶活性,以及随后下调 c-myc 和激活 NF- κ B 通路有关;通过阻断表皮生长因子受体(EGFR)通路的磷酸化和激活 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)诱导 A549 癌细胞凋亡;抗前列腺癌与线粒体细胞色素 C 凋亡途径激活有关;其抗病毒作用可能与调节 1 型螺旋酶(RLH)信号通路或与病毒蛋白或核酸以及病毒与细胞结合的位点直接结合来阻断病毒吸附细胞;其抗菌、预防乳腺炎、结肠炎和动脉粥样硬化作用机制与抗炎有很大的关系,PA 的药理作用仍需进一步的研究。为了加快 PA 药理作用分子机制的探索 and 发现,扩大其应用前景,本文综述了近 10 年来 PA 的代谢、生物活性及其可能的作用机制,以期 PA 的开发和应用提供参考。

[关键词] 广藿香醇; 抗炎; 抗胃溃疡; 抗癌; 抗菌; 抗氧化应激

[中图分类号] R22;R24;R289;G353. 11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)03-0213-09

[doi] 10. 13422/j. cnki. syfjx. 20200341

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20191021.0841.001.html>

[网络出版时间] 2019-10-21 09:07

Advances in Pharmacological Studies of Patchouli Alcohol

ZHANG Wei, ZHANG Juan-juan, GUO Qing-feng, CHEN Lin, YIN Zhen-hua*

(Zhengzhou Key Laboratory of Synthetic Biology of Natural Products, Henan Joint International
Research Laboratory of Drug Discovery of Small Molecules, Huanghe Science and Technology
University, Zhengzhou 450063, China)

[Abstract] Patchouli Alcohol (PA) is the main bioactive constituent of *Pogostemon cablin*. Pharmacological researches have reported various benefits of PA, including anti-inflammatory, anti-gastric ulcer, anticancer, protecting against lung and brain injury, antibacterial, prevention of mastitis, colitis and arteriosclerosis, anti-photoaging, treatment of diarrhea irritable bowel syndrome, antioxidant stress, vasodilation and anti-injury. The preliminary study on the mechanism showed that anti-inflammatory effect was related to the down-regulation of mRNA expression of inflammatory mediators to inhibit the production of proinflammatory cytokines and the reduction of extracellular regulated protein kinases (ERK) -mediated nuclear factor kappa B (NF- κ B) activation. The anti-gastric ulcer, protection of lung injury and brain injury and anti-photoaging were

[收稿日期] 20190813(009)

[基金项目] 河南省科技厅产学研合作项目(182107000033);河南省教育厅高等学校重点科研项目(18A360019,19B360007)

[第一作者] 张伟,硕士,教授,从事中药活性成分研究与开发,E-mail:810641257@qq.com

[通信作者] *尹震花,硕士,讲师,从事中药活性成分的研究与开发,E-mail:yinzhenhua1000@126.com

related to antioxidant and anti-inflammatory effects. The mechanism of anti-human leukemic cell line MV4-11 might be associated with the changes of NF- κ B, phosphorylated M2 pyruvate kinase (p-PKM2) and cysteine aspartate protease-3 (Caspase-3) protein expressions. The proposed mechanisms of anti-human colorectal cancer cells included the inhibition of histone deacetylase (HDAC) -2 expression and HDAC enzyme activity, and subsequent downregulation of c-myc and activation of NF- κ B pathway. Apoptosis of A549 cells was induced by blocking the phosphorylation of epidermal growth factor receptor (EGFR) pathway and activating c-Jun N-terminal kinase (JNK). Anti-prostate cancer was related to the activation of mitochondrial cytochrome C apoptosis pathway, and its antiviral effect may be related to the regulation of RIG-1-like helicases (RLH) signal pathway or the direct binding of virus protein or nucleic acid and the binding site of virus to cells to block the adsorption of virus to cells. The mechanism of its antibacterial, prevention of mastitis, colitis and arteriosclerosis was closely related to anti-inflammation. The pharmacological effects of PA need to be further studied. In order to accelerate the exploration and discovery other molecular mechanism of PA, and expand its application prospects. This review comprehensively summarizes the metabolism, biological activities, and possible mechanism of PA, in order to provide references for the development and application of PA.

[Key words] patchouli alcohol; anti-inflammation; anti-gastric ulcer; anti-cancer; antibacterial; antioxidant stress

广藿香醇(PA)又名百秋李醇,是一种倍半萜类化合物,是唇形科植物广藿香 *Pogostemon cablin* 的主要成分,2015 年版《中国药典》(一部)规定,PA 在广藿香药材中的含量不得低于 0.1%,在广藿香油中的含量不得低于 26%^[1]。早在 2012 年,张仲敏等^[2]从 PA 的生物来源、应用概况、生物活性、制备与检测、代谢转化等多方面进行概述,近年来,PA 的药理作用如抗炎、抗胃溃疡、抗癌、保护肺和脑损伤、抗菌尤其是抗幽门螺杆菌、预防乳腺炎、结肠炎和动脉粥样硬化等日益突出,引起了学者的极大关注,发现其抗胃溃疡、抗癌、保护肺和脑损伤、抗菌、预防乳腺炎、结肠炎和动脉粥样硬化、抗光老化等作用机制都与其抗炎作用有一定的关系,但是作用机制研究不够深入。本文首次对近 10 年来 PA 的药理作用进行总结,分析研究的不足和今后研究方向,对开发和利用其药用价值提供指导,为其深入研究及开发利用提供一定的科学依据。

1 广藿香醇的代谢

PA 的药代动力学与其生物活性密切相关,其代谢受药物的存在形式、广藿香油中的其他成分的影响,PA 的药代动力学行为可为临床用药提供理论参考。

PA 的代谢受药物的存在形式的影响,可提高其生物利用度。一般情况下,大鼠口服给予 PA 生物利用度较低,但是将 PA 制备成自微乳制剂,与 PA 相对,达峰时间 T_{max} 无明显差距,都在 60 min 左右;但其自微乳化制剂的 AUC 明显高于 PA^[3]。另外,

PA 是广藿香油的成分^[4],其代谢受广藿香油中其他成分的影响。张若琪等^[5]采用灌胃法给予 SD 大鼠 40 mg·kg⁻¹ 广藿香油后,大鼠血浆中 PA 的药理学参数,其中 C_{max} 为 (47.39 ± 12.03) μg·L⁻¹, T_{max} 为 (2.66 ± 1.03) h, $t_{1/2}$ 为 (19.45 ± 3.02) h。进一步的研究发现,单次口服 PA 后在大鼠体内表现出线性的药代动力学曲线,而且在给药剂量为 10, 30, 100 mg·kg⁻¹, PA 的 C_{max} 和 AUC_{0-t} 均大于相应的广藿香油剂量,其他参数小于广藿香油^[6]。此外,还发现,PA 在酸性条件下可转化为广藿香烯 (β -patchoulene, β -PAE)^[7]。

2 广藿香醇的药理作用

2.1 抗炎作用

广藿香长期以来被用于中药治疗炎症性疾病,其主要活性成分 PA 也具有抗炎作用。LI 等^[8]研究发现,PA (10 ~ 40 mg·kg⁻¹) 可显著性的抑制二甲苯致小鼠耳的肿胀和角叉菜胶致大鼠足的肿胀。此外,对于角叉菜胶致大鼠足的肿胀,PA (10 ~ 40 mg·kg⁻¹) 还可剂量依赖性地降低大鼠后爪肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 白细胞介素-1 β (IL-1 β), 前列腺素 E₂ (PGE₂) 和一氧化氮 (NO) 的产生,抑制大鼠后足组织中 TNF- α , IL-1 β , 一氧化氮合酶 (iNOS) 和环氧合酶-2 (COX-2) 的表达。可见,PA 具有强大的抗炎活性,这可能是通过下调炎症介质的信使核糖核酸 (mRNA) 表达来介导的。进一步的研究表明,PA 在蛋白和 mRNA 水平上抑制内毒素刺激的小鼠巨噬细胞 RAW264.7 和 TNF- α 刺激的人结肠癌细胞 HT-29 中 iNOS 和白细胞介素-6 (IL-6)

的过度表达;PA 抑制核转录因子- κ B (NF- κ B) 抑制蛋白(I κ B)- α 降解和 p65 核转位,继而抑制 NF- κ B 在脂多糖刺激的 RAW264.7 和 TNF- α 刺激的 HT-29 细胞中的转录活性。此外,PA 通过降低细胞外调节蛋白激酶(ERK)1/2 的磷酸化来抑制内毒素或 TNF- α 刺激的 ERK1/2 的激活。可见,PA 在巨噬细胞和大肠癌细胞中具有抗炎活性,其可能与 ERK 介导的 NF- κ B 活化减少和随后炎症细胞因子的下调有关^[9]。

2.2 抗胃溃疡作用 PA 抗胃溃疡的作用与其抗氧化和抗炎作用有关。ZHENG 等^[10] 研究发现,口服 PA 可显著减少乙醇、吡啶美辛和浸水束缚应激所致的溃疡面积。PA 预处理可显著提高胃 PGE₂ 和非蛋白巯基(NP-SH)水平,上调 COX-1 和 COX-2 mRNA 表达,显著增加胃血流量(GBF)和胃黏液产生。此外,PA 还调节了 IL-6,IL-10 和 TNF- α 的水平,PA 还能恢复谷胱甘肽(GSH),过氧化氢酶(CAT)和丙二醛(MDA)的水平。以上表明,PA 抗胃溃疡的作用机制可能与刺激 COX 介导的 PGE₂,改善抗氧化和抗炎状态,保存蛋白转运抑制剂(GBF)和 NP-SH,以及促进胃黏液的产生等有关。

2.3 保护肺损伤作用 急性肺损伤的发病机制复杂,但其实质是强烈的肺炎性反应,中性粒细胞募集,间质水肿,上皮完整性破坏和肺实质损伤等^[11]。脂多糖(LPS)是诱导急性肺损伤(ALI)的主要因素之一刺激肺上皮细胞和巨噬细胞可诱导产生促炎细胞因子,导致肺部炎症和肺组织损伤^[12]。PA 对 LPS 诱导的 ALI 有保护作用,其降低肺湿干重比和支气管肺泡灌洗液中总细胞、中性粒细胞和巨噬细胞的数量,抑制炎症细胞因子如 TNF- α ,IL-1 β 和 IL-6 的产生,抑制 LPS 诱导的 I κ B- α 和 p65 NF- κ B 磷酸化^[13]。进一步研究发现,PA 还可以减轻组织病理损伤和肺水肿,减低支气管肺泡灌洗液(BALF)蛋白质含量,下调肺组织中 CAT 和 MDA 的水平,上调肺组织中超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性水平^[14]。可见,PA 对 LPS 诱导的 ALI 的抗炎作用可能是由于其抑制 NF- κ B 信号通路的能力所致,PA 对 LPS 诱导的 ALI 具有明显的保护作用,其机制可能与 PA 的抗炎和抗氧化作用有关。

2.4 抗肿瘤作用 PA 对多种人类肿瘤细胞具有抗细胞增殖和凋亡的作用,如对人肝癌细胞 HepG2,人肺癌细胞 A549,人急性淋巴髓单核细胞白血病细胞 MV4-11,人皮肤黑色素瘤细胞 A375,小鼠乳腺癌

细胞 4T1,人单核细胞型淋巴瘤细胞 THP-1 和人正常胚肾 293A 细胞的增殖均具有抑制作用,半数抑制浓度(IC₅₀)分别为 0.26,0.32,0.28,0.09,0.37,0.23,0.24 和 0.33 mmol·L⁻¹,呈剂量依赖性^[15],对结直肠癌、胰腺癌和前列腺癌也具有抑制作用^[16]。但是对其抗癌作用机制的研究目前主要集中在抗白血病细胞、抗人结直肠癌、抗肺癌和抗前列腺癌。

2.4.1 抗白血病细胞活性 M2 型丙酮酸激酶(PKM2)是一种糖酵解限速酶,是目前癌症治疗的重要靶点之一^[17];NF- κ B 几乎在所有癌细胞中有表达,调控该靶点能够有效的抑制细胞的生长并诱发凋亡^[18]。杨雨婷等^[15] 研究发现,PA 可抑制 MV4-11 细胞增殖和诱导其凋亡,其机制可能与 PA 使 NF- κ B,p-PKM2 和半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)的蛋白表达发生明显改变有关。

2.4.2 抗人结直肠癌活性 PA 可以剂量依赖性的抑制人大肠癌细胞(HCT116,SW480)的生长,并可诱导其凋亡,进一步发现,PA 可以剂量依赖的方式激活 p21 表达,抑制细胞周期蛋白 D1 和细胞周期蛋白依赖性激酶 4(CDK4)的表达,还可减弱组蛋白去乙酰化酶 2(HDAC2)和癌基因 c-myc 的表达以及 HDAC 酶的活性;此外,还通过增加 p65 的核转位来诱导 NF- κ B 的转录活性。可见,PA 可能是一种潜在的新型 HDAC 抑制剂,其抗人结直肠癌细胞作用可能与抑制 HDAC2 的表达和 HDAC 酶活性,以及随后下调 c-myc 和激活 NF- κ B 通路有关^[16]。

2.4.3 抗肺癌活性 PA 在体外和体内都具有抗人肺癌 A549 细胞的能力。研究表明,PA 可以抑制 A549 细胞增殖,进一步通过阻断表皮生长因子受体(EGFR)通路的磷酸化和激活 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)通路,在体内外诱导 A549 癌细胞凋亡和细胞周期阻滞,通过影响 Cdk2/Cyclin E 复合物抑制 G₁/S 周期分布^[19]。

2.4.4 抗前列腺癌活性 PA 可抑制体外人雄激素非依赖性前列腺癌细胞 DU145 肿瘤细胞增殖,并诱导细胞凋亡,且抑制作用呈现剂量-时间依赖性;进一步研究发现,PA 可增强细胞 Caspase-3 和 B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关 X 蛋白(Bax)的表达,下调 Livin 和 Bcl-2 蛋白的表达,Bax 与 Bcl-2 的比值增加能导致线粒体细胞色素 C 的释放,进而活化 Caspase-3,导致凋亡的发生。可见,线粒体细胞色素 C 凋亡途径激活在 PA 诱导 DU145 细胞凋亡中起到重要作用^[20]。

2.5 抗病毒作用 PA 是广藿香的抗病毒活性

成分,对流感病毒(H1N1 和 H2N2),腺病毒(Ad-3)和柯萨奇病毒(CVB3)均具有抑制作用。PA 体外能强烈抑制 H1N1 流感的复制,显示出剂量依赖性的抗 A/PR/8/34(H1N1)的抗流感病毒活性,对 B/Ibaraki/2/85 表现出弱的抗流感病毒活性,但对 H3N2 无抗流感病毒活性^[21]。进一步研究了 PA 的体内抗流感病毒作用,发现 PA 可明显的提高血清中抗流感病毒的免疫球蛋白(Ig) A, IgM 和 IgG 滴度,升高血液中 CD3⁺, CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞水平的升高,调节血清中 TNF- α , IL-10 和 IFN- γ 等炎症细胞因子的水平,明显减少肺部炎症,从而通过增强宿主免疫反应和减弱全身和肺部炎症来增强小鼠对流感病毒感染的保护^[22]。此外, WU 等^[23] 还研究发现,对于 H1N1(A/FM1/1/47)感染,PA 可抑制细胞因子的表达和 RLH mRNA 的表达,进而可通过调节 RLH 信号通路起到抗流感病毒的作用。

PA 对 H2N2 病毒也具有抑制作用。研究表明,PA 对 H2N2 病毒,尤其是在病毒进入细胞后表现出更强烈的抑制作用;在流感小鼠模型中,PA 在 5 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 剂量下对病毒感染具有明显的保护作用。从基因方面分析,PA 可与流感病毒的神经氨酸酶蛋白结合,其关键活性位点残基 Asp151, Arg152, Glu119, Glu276 和 Tyr406 在结合过程中起着重要作用,干扰神经氨酸酶功能。可见,PA 在体外、体内及基因方面对 H2N2 病毒都显示出抑制作用^[24]。

此外,PA 对 H1N1, Ad-3 和 CVB3 也具有抑制作用,能抑制病毒所致的细胞病变,对 3 种病毒的直接作用效果都优于抗病毒吸附和抗病毒生物合成,同一浓度下 PA 对 Ad-3 的抑制率明显高于对的 H1N1 和 CVB3 抑制,由此可以推测 PA 可能是通过与病毒蛋白或核酸以及病毒与细胞结合的位点直接结合来阻断病毒吸附细胞,但是药物对病毒 DNA 的影响有多大以及药物作用病毒蛋白具体靶点仍不明确^[25]。

2.6 抗菌活性 PA 具有广泛的抗菌作用,对供试的 127 株菌株不论是对革兰氏阴性菌(25 ~ 768 mg·L⁻¹), 还是革兰氏阳性菌(1.5 ~ 200 mg·L⁻¹) 均有抑制作用。另外,对一些耐药细菌如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)也具有活性。通过腹腔注射 PA, 在小鼠体内也表现出抗 MRSA 活性。PA 在 100 和 200 mg·kg⁻¹ 时对完全感染 MRSA 的小鼠有保护作用,而注射 MRSA 的小鼠有 80% 在低剂量(50 mg·L⁻¹) 时有保护作用^[26],

但是对其抗菌作用机制的研究主要是在抗幽门螺杆菌的机制研究。

PA 的抗幽门螺杆菌作用主要与其抗炎和抗氧化应激作用有关。YU 等^[27] 研究发现,PA 对幽门螺杆菌具有选择性抗菌活性,且优于阿莫西林,最小抑菌浓度值为 78 mg·L⁻¹,但其不影响主要正常胃肠道菌群;另外,PA 以浓度依赖的方式抑制幽门螺杆菌和洋刀豆脲酶[IC₅₀ = (2.67 ± 0.79), (2.99 ± 0.41) mmol·L⁻¹],对幽门螺杆菌脲酶(HPU)是非竞争性抑制,而对洋刀豆脲酶是无竞争性的抑制。硫醇试剂 DL-二硫苏糖醇与 PA 协同使脲酶失活。可见,PA 具有选择性的幽门螺杆菌抗菌活性和脲酶抑制潜力。连大卫等^[28-29] 也发现 PA 降低幽门螺杆菌的酸抵抗能力,抑制 HPU 活性,其降低酸抵抗能力,可能与阻断 Ni²⁺ 的传递途径和尿素酶的成熟过程进而抑制尿素酶活性有关;抑制脲酶活性可能与降低细菌脲酶相关的基因表达有关。

XU 等^[30] 研究发现 PA 能有效地杀死幽门螺杆菌,干扰其感染过程,并以较低的细菌耐药性减轻胃炎。体外研究研究表明,PA 对 3 种标准菌株(pH 5.3 ~ 9)和 12 株临床分离株的 MIC 分别为 25 ~ 75 和 12.5 ~ 50 mg·L⁻¹。PA 的杀伤动力学具有时间和浓度依赖性,其最低杀菌浓度(MBC)为 25 ~ 75 mg·L⁻¹,对幽门螺杆菌的黏附、运动、超微结构和鞭毛有明显的抑制作用。PA 还显著性的抑制黏附基因(alpA 和 alpB)和运动基因(flA 和 flB)的表达;体内研究表明,PA 能有效根除幽门螺杆菌,抑制胃炎,抑制炎症介质(COX-2, IL-1 β , TNF- α , iNOS)的表达。此外,进一步研究发现,PA 可明显增强巨噬细胞清除细菌的能力,同时细胞内溶酶体完整性恢复,细胞分泌的 NO 含量,过氧化物酶(MPO)活性,IL-6 和 TNF- α 蛋白表达均显著下降,细胞内 IL-6 和 TNF- α mRNA 表达也被有效抑制。可见,PA 可以增加巨噬细胞对幽门螺杆菌的清除率并且对被感染的细胞表现出抗炎和抗氧化应激的作用,可能与阻断幽门螺杆菌逃逸溶酶体结合步骤有关^[31]。

中性粒细胞浸润通常发生在幽门螺杆菌诱导的急性胃炎中,进而由中性粒细胞产生的活性氧会对胃黏膜造成严重的损伤。研究发现,PA 可显著性的降低渗出液的质量和气囊中性粒细胞的数量。同时显著降低渗出液中 TNF- α 和 IL-8 水平。另外,还发现 PA 不仅显著地抑制活性氧类(ROS)的产生,而且降低了 p22/p47-phoxes 的 mRNA 和蛋白表达

以及 p22/p47-phoxes 的结合。此外, PA 还可明显降低幽门螺杆菌中性粒细胞激活基因(h-nap 和 sabA)的表达。可见, PA 通过抑制促炎因子的产生, p22/p47-phoxes 功能和中性粒细胞激活相关基因的表达来减少幽门螺杆菌诱导的中性粒细胞的募集和激活^[32]。

在 PA 具有抗幽门螺杆菌作用的基础上, 进一步研究的发现, PA 在体内外对幽门螺杆菌诱导的胃炎还具有保护作用。在体内实验中, PA 通过降低细胞内 ROS 和 MDA 的含量, 提高非蛋白巯基(NP-SH), CAT 和 GSH/谷胱甘肽二硫化物(GSSG)的水平, 有效地减轻了氧化应激。此外, PA 治疗可显著减弱 IL-1 β , 角质形成细胞趋化因子和 IL-6 的分泌, 对幽门螺杆菌引起的胃黏膜损伤有明显的保护作用(20 mg·kg⁻¹)。在体外实验中, PA 不仅显著提高细胞活力, 减少细胞乳酸脱氢酶(LDH)漏出, 而且显著升高线粒体膜电位, 显著减少人胃上皮细胞 GES-1 细胞凋亡, 从而保护胃上皮细胞免受幽门螺杆菌的损伤。PA 还能抑制促炎因子的分泌, 如单核细胞趋化蛋白 1(MCP1), TNF- α 和 IL-6。此外, PA 处理后, Nacht, LRR, 和 PYD 结构域包含蛋白 3(NLRP3)和 Caspase-1 的组合, NLRP3 炎症相关蛋白的表达水平, 如硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP), pro-Caspase-1, cle-Caspase-1, NLRP3 和基因(NLRP3, CASPASE1)较模型组明显减少。总之, PA 治疗 2 周对幽门螺杆菌引起的胃炎及相关损伤具有高效的保护作用, 其机制可能与抗氧化活性、抑制促炎因子和调节 NLRP3 炎症小体功能有关。PA 有可能成为治疗幽门螺杆菌相关疾病有希望的候选药物^[33]。

此外, PA 对 HPU 诱导的 GES-1 损伤具有保护作用。结果表明, 不同浓度的 PA (5.0, 10.0, 20.0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)能显著改善 17.0 U·mg⁻¹ HPU 对 GES-1 细胞的毒性作用, 有效减弱 HPU 诱导的 GES-1 细胞的凋亡。进一步研究发现, PA 的细胞保护作用与改善 HPU 诱导的 MMP 破坏有关, 通过降低细胞内 ROS 和 MDA 含量减轻氧化应激, 增加 SOD 和 CAT 活性, 显著减弱 NO 和促炎细胞因子如 IL-2, IL-4 和 TNF- α 的分泌, 而 HPU 刺激的 GES-1 细胞中的抗炎细胞因子 IL-13 升高。此外, 还发现 PA 参与了脲酶的活性位点, 并通过共价结合与重要的残基相互作用, 从而限制了脲酶的活性催化构象。可见, PA 可以抑制参与幽门螺杆菌感染发病机制的细胞过程, 其对 HPU 诱导的 GES-1 细胞毒性的保护作用

被认为与其抗凋亡、抗氧化、抗炎和 HPU 抑制作用有关^[34]。

综上所述, PA 在幽门螺杆菌感染的胃炎和开发新型抗菌药物方面具有巨大的潜力和特殊的治疗价值, 研究其作用机制不仅为研发抗幽门螺杆菌感染的中药先导化合物奠定药理学基础, 同时也为治疗相关疾病开辟新的途径。

2.7 保护脑损伤 PA 在各种炎症性疾病中具有良好的抗炎作用, 并且由于炎症在脑缺血再灌注(IR)损伤过程中起着非常重要的作用并决定了最终的脑损伤, 研究表明, PA 通过抑制正常和肥胖小鼠的神经炎来保护脑缺血/再灌注所致的脑损伤。在脑 IR 损伤的正常小鼠中, PA 治疗以剂量和时间依赖的方式减少梗死体积和神经功能缺损。PA 可减轻血脑屏障功能障碍, 减少脑 IR 损伤小鼠的梗死体积, 抑制干扰素- α (INF- α)和 IL-1 β 的 mRNA 和蛋白水平, 并调节丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)信号通路的激活。总之, PA 不仅可以通过抑制炎症来保护正常小鼠的脑 IR 损伤, 而且还可以通过抑制炎症来保护肥胖小鼠的脑 IR 损伤, 提示 PA 可以作为临床治疗缺血性卒中的潜在药物^[35]。

2.8 预防乳腺炎和结肠炎 乳腺炎是一种高度流行和重要的传染病, 通常会导致牛奶产量和质量的下降。目前的治疗主要依靠抗生素, 乳腺炎的特点是大量循环中性粒细胞募集到乳腺^[36-37]。LI 等^[38]研究表明, PA 通过抑制 NF- κ B 信号通路来减弱 INF- α , IL-1 β 和 IL-6 的产生, 从而在内毒素诱导的小鼠乳腺炎中发挥抗炎作用, 进而预防乳腺炎, PA 有望是一种潜在的治疗乳房炎的药物。

PA 还具有改善葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的小鼠急性结肠炎的作用, 起作用机制可能与抑制炎症、维持肠上皮屏障的完整性、抑制细胞死亡信号传导和抑制色氨酸分解代谢等有关^[39]。

2.9 预防动脉粥样硬化 PA 可以借助其抑制炎症反应的作用, 减轻动脉粥样硬化。以易于动脉粥样硬化的载脂蛋白 E 敲除小鼠为实验动物, 研究表明, 给药 PA 并不能改变血浆脂质代谢, 但是可以显著性的减轻主动脉和主动脉根部的动脉粥样硬化斑块。与未治疗组相比, 给予 PA 处理组的小鼠皮损伤巨噬细胞含量(以 MAC2 阳性区域显示)减少, 降低主动脉巨噬细胞炎症细胞因子包括单核细胞趋化蛋白(MCP)-1, iNOS, IL-1 β , IL-6 及趋化因子 CXCL9 和 CXCL11 mRNA 的表达。可见, PA 可以减轻动脉粥样硬化, 可能与抑制巨噬细胞浸润及其炎症反应

有关^[40]。

2.10 抗光老化作用 紫外线(UV)照射可过度产生 ROS 并引发炎症反应,是皮肤光老化的有效诱导剂。ROS 的过度产生以及由此引起的炎症刺激了基质金属蛋白酶(MMPs)的过度表达,进而导致细胞外基质的降解,最终导致皮肤粗糙的皱纹,干燥和松弛。FENG 等^[41]用背部皮肤脱毛的小鼠模型研究了 PA 的抗光老化作用,研究表明,PA 通过增强抗氧化酶的活性(SOD 和 GSH-Px)和抑制炎症标记物(IL-10, IL-6 和 TNF- α)的产生,从而显著抑制 UV 诱导的 MMP-1 和 MMP-3 的过度产生,从而最终逆转了 UV 介导的胶原蛋白和基质的破坏,进而显著加速了紫外线诱导的皮肤损伤的恢复。虽然 PA 的具体调节途径尚待阐明,但 PA 有很强的潜力开发为抗皮肤光老化的治疗和化妆品产品。

2.11 其他作用 PA 还具有治疗腹泻型肠易激综合征、抗氧化应激、血管舒张和抗伤害等作用。

研究表明,PA 可用于治疗腹泻型肠易激综合征,对结肠纵行平滑肌自发收缩有浓度依赖性抑制作用,半最大效应浓度(EC₅₀)为 41.9 mol·L⁻¹;可抑制 10 μ mol·L⁻¹ N-硝基-L-精氨酸甲酯(L-NAME)引起平滑肌的收缩^[42];热休克导致大鼠肠上皮细胞 IEC-6 形态损伤,ROS 水平和 MDA 含量增加,引起氧化应激,PA 可通过调节 IEC-6 细胞的形态,减轻氧化应激反应,其潜在机制与增加核因子相关因子 2(Nrf2)和血红素加氧酶-1(HO-1)蛋白的表达有关^[43];PA 可能是一种 Ca²⁺拮抗剂,通过内皮非依赖性途径发挥强烈的血管舒张作用,其机制可能与阻断血管平滑肌细胞(VSMCs)膜上电压依赖性钙离子通道(VDCCs)和钙池操纵的钙离子通道(ROCCs)介导的细胞外 Ca²⁺内流和通过 IP3R 和 RyR 介导的肌膜 Ca²⁺通道释放细胞内 Ca²⁺有关^[44]。广藿香醇的主要生物活性总结见表 1。

表 1 广藿香醇的主要生物活性

Table 1 Main biological activities of patchouli alcohol

| 药理作用 | 模型 | 研究结果 | 参考文献 |
|----------|------------------|---|---------|
| 抗炎作用 | 小鼠耳和大鼠足 | 显著性的抑制二甲苯致小鼠耳的肿胀和角叉菜胶致大鼠足的肿胀,剂量依赖性地降低大鼠后爪 TNF- α , IL-1 β , PGE ₂ 和 NO 的产生。抑制大鼠后足组织中 TNF- α , IL-1 β , iNOS 和 COX-2 的表达 | [8] |
| | RAW264.7 和 HT-29 | 抑制 iNOS 和 IL-6 的过度表达及 I κ B- α 降解和 p65 核转位,继而抑制 NF- κ B 的转录活性。此外,PA 通过降低 ERK1/2 的磷酸化来抑制内毒素或 TNF- α 刺激的 ERK1/2 的激活 | [9] |
| 抗胃溃疡作用 | 大鼠 | 减少溃疡面积,提高 PGE ₂ 和 NP-SH 水平,上调 COX-1 和 COX-2 mRNA 表达,显著增加 GBF 和胃黏液产生。还调节了 IL-6, IL-10 和 TNF- α 的水平,恢复 GSH, CAT 和 MDA 的水平 | [10] |
| 保护肺损伤作用 | 小鼠 | 降低相关细胞的数量,抑制 TNF- α , IL-1 β 和 IL-6 的产生,抑制脂多糖诱导的 I κ B- α 和 p65 NF- κ B 磷酸化 | [13] |
| | 小鼠 | 减轻组织病理损伤和肺水肿,减低 BALF 蛋白质含量,下调 CAT 和 MDA 的水平,上调 SOD 和谷胱甘肽 GSH-Px 的活性水平 | [14] |
| 抗白血病细胞作用 | MV4-11 | 抑制细胞增殖和诱导其凋亡,可能与 PA 使 NF- κ B, p-PKM2 和 Caspase-3 的蛋白表达发生明显改变有关 | [15] |
| 抗人结肠癌活性 | HCT116, SW480 | 抑制生长并诱导其凋亡,可能与抑制 HDAC2 的表达和 HDAC 酶活性,以及随后下调 c-myc 和激活 NF- κ B 通路有关 | [16] |
| 抗肺癌活性 | A549 | 抑制增殖,诱导凋亡和阻滞细胞周期,通过阻断 EGFR 通路的磷酸化和激活 JNK 通路,影响 Cdk2/eyclin E 复合物抑制 G ₁ /S 周期分布 | [19] |
| 抗前列腺癌活性 | DU145 | 抑制增殖,并诱导细胞凋亡,其中线粒体细胞色素 C 凋亡途径激活其主要作用,线粒体细胞色素 C 的释放,进而活化 Caspase-3,导致凋亡的发生 | [20] |
| 抗病毒作用 | H1N1 病毒, 小鼠模型 | 抗流感病毒活性,可提高血清中抗流感病毒的 IgA, IgM 和 IgG 滴度,升高血液中 CD3 ⁺ , CD4 ⁺ 和 CD8 ⁺ T 细胞水平的升高,调节血清中 TNF- α , IL-10 和 IFN- γ 等炎性细胞因子的水平,明显减少肺部炎症;此外,还可抑制细胞因子的表达和 RLH mRNA 的表达,进而可通过调节 RLH 信号通路起到抗流感病毒的作用 | [21-23] |
| | B/Ibaraki/2/85 | 抗流感病毒活性 | [21] |
| | H2N2, 小鼠模型 | 抑制作用,其与流感病毒的神经氨酸酶蛋白结合,干扰神经氨酸酶功能,其关键活性位点残基 Asp151, Arg152, Glu119, Glu276 和 Tyr406 在结合过程中起着重要作用 | [24] |

续表 1

| 药理作用 | 模型 | 研究结果 | 参考文献 |
|----------|-------|--|---------|
| 抗菌作用 | 幽门螺杆菌 | PA 具有选择性的幽门螺杆菌抗菌活性和脲酶抑制潜力,降低幽门螺杆菌的酸抵抗能力,可能与阻断 Ni^{2+} 的传递途径和尿素酶的成熟过程进而抑制尿素酶活性有关;抑制脲酶活性可能与降低细菌脲酶相关的基因表达有关 | [27-29] |
| | | 通过抑制 COX-2, IL-1 β , IL-6, TNF- α , INOS 的表达,恢复细胞内溶酶体完整性恢复,降低细胞分泌的 NO 含量,过氧化物酶(MPO)活性,IL-6 和 TNF- α 蛋白表达,除幽门螺杆菌,抑制胃炎 | [30-31] |
| | | 通过降低渗出液的质量,气囊中性粒细胞的数量,TNF- α 和 IL-8 水平,抑制 ROS 的产生,降低 p22/p47-phoxes 的基因和蛋白表达以及 p22/p47-phoxes 的结合,还可降低幽门螺杆菌中性粒细胞激活基因的表达,保护胃黏膜损伤 | [32] |
| | | 通过降低 ROS 和 MDA 的含量,提高 NP-SH, CAT 和的水平,有效地减轻了氧化应激。此外,可显著减弱 IL-1 β , 角质形成细胞趋化因子和 IL-6 的分泌,减少细胞乳酸脱氢酶(LDH)漏出,而且显著升高线粒体膜电位,显著减少人胃上皮细胞 GES-1 细胞凋亡,PA 还能抑制促炎因子的分泌,降低 NLRP3 线粒体膜电位,显著减少人胃上皮细胞 GES-1 细胞凋亡,PA 还能抑制促炎因子的分泌,降低 NLRP3 炎症相关蛋白的表达水平,保护胃炎及相关损伤 | [33] |
| | | 通过降低细胞内 ROS 和 MDA 含量减轻氧化应激,增加 SOD 和 CAT 活性,显著减弱 NO 和促炎细胞因子如 IL-2, IL-4 和 TNF- α 的分泌,提高抗炎细胞因子 IL-13 升高。此外,还发现 PA 参与了脲酶的活性位点,并通过共价结合与重要的残基相互作用,从而限制了脲酶的活性催化对象对 GES-1 损伤具有保护作用 | [34] |
| 保护脑损伤 | 小鼠 | 通过抑制 INF- α 和 IL-1 β 的 mRNA 和蛋白水平,并调节丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)信号通路的激活,保护脑缺血/再灌注所致的脑损伤 | [35] |
| 预防乳腺炎 | 小鼠 | 抑制 NF- κ B 信号通路来减弱 INF- α , IL-1 β 和 IL-6 的产生 | [38] |
| 预防结肠炎 | 小鼠 | 改善葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的小鼠急性结肠炎,可能与抑制炎症、维持肠上皮屏障的完整性、抑制细胞死亡信号传导和抑制色氨酸分解代谢等有关 | [39] |
| 预防动脉粥样硬化 | 小鼠 | 通过抑制巨噬细胞浸润及其炎症反应减轻动脉粥样硬化 | [40] |
| 抗光老化作用 | 小鼠 | 通过增强 SOD 和 GSH-Px 的活性,抑制 IL-10, IL-6 和 TNF- α 的产生,从而显著抑制 UV 诱导的 MMP-1 和 MMP-3 的过度产生,从而最终逆转了 UV 介导的胶原蛋白和基质的破坏显著加速紫外线诱导的皮肤损伤的恢复 | [41] |

3 小结与展望

PA 作为广藿香的主要功效成分之一,显示出抗炎、抗胃溃疡、抗癌、保护肺和脑损伤、抗菌、预防乳腺炎、结肠炎和动脉粥样硬化、抗光老化、治疗腹泻型肠易激综合征、抗氧化应激、血管舒张和抗伤害等多种药理作用,其主要作用如表 1 所示。从表 1 中可以明显的看出,目前 PA 的研究越来越受到学者的关注,但是主要集中在体外和动物实验的研究,对其相关作用机制进行了初步研究;进一步发现,PA 的抗胃溃疡、抗癌、保护肺和脑损伤、抗菌、预防乳腺炎、结肠炎和动脉粥样硬化、抗光老化等作用机制都与其抗炎作用有一定的关系,但部分作用机制尚不明确,同时其在临床疗效、不同药物和剂型等方面也有待进一步研究。

PA 具有挥发性,即使在室温下也容易蒸发,在加工和储存过程中会导致生物活性下降。此外,因为其水溶性低,生物利用度低,PA 作为药物的发展受到很大限制,CHEN 等^[45]发现采用合适的水溶性载体制备的固体分散体制剂可提高其溶出度;LIAO

等^[46]发现将 PA 制备成泊洛沙姆的固体分散体,可以提高 PA 的溶解度和溶出度;另外, XU 等^[47]研究发现,通过与 β -环糊精(β -CD)形成包合物,减低体系的能力,可以增加 PA 的稳定性和水溶性。此外,还可以借助生物技术提高其溶解性、稳定性及生物利用度,发展必然趋势并拥有巨大的潜力^[48]。

综上所述,PA 具有广阔的研究空间,今后需要深入研究其生物活性的药代动力学、作用机制及临床研究,有望使 PA 在临床上得到应用。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:45,397.
- [2] 张仲敏,黎玉翠,彭绍忠,等. 广藿香醇研究概述[J]. 中国中医药信息杂志,2012,19(1):110-112.
- [3] 游秀华,王荣昌,汤文星,等. 自微乳化系统提高广藿香醇大鼠口服生物利用度[J]. 中国中药杂志,2010,35(6):694-698.
- [4] 易国辉,陈锦萍,王丽丽,等. 植物挥发油成分分析及

- 抗假丝酵母菌活性的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(22): 215-227.
- [5] 张若琪, 彭成. GC-MS 法测定大鼠血浆中的广藜香醇和广藜香酮 [J]. 华西药学杂志, 2014, 29 (6): 696-698.
- [6] ZHANG R Q, YAN P A, LI Y X, et al. A pharmacokinetic study of patchouli alcohol after a single oral administration of patchouli alcohol or patchouli oil in rats [J]. Eur J Drug Metab Pharma, 2016, 41 (4): 441-448.
- [7] LIU Y H, LIANG J L, WU J Z, et al. Transformation of patchouli alcohol to β -patchoulene by gastric juice: β -patchoulene is more effective in preventing ethanol-induced gastric injury[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 5591.
- [8] LI Y C, XIAN Y F, Siu-Po I, et al. Anti-inflammatory activity of patchouli alcohol isolated from pogostemonis herba in animal models [J]. Fitoterapia, 2011, 82 (8): 1295-1301.
- [9] Jeong J B, Shim Y K, Lee S H. Anti-inflammatory activity of patchouli alcohol in RAW264.7 and HT-29 cells[J]. Food Chem Toxicol, 2013, 55: 229-233.
- [10] ZHENG Y F, XIE J H, XU Y F, et al. Gastroprotective effect and mechanism of patchouli alcohol against ethanol, indomethacin and stress-induced ulcer in rats [J]. Chem Biol Interact, 2014, 222: 27-36.
- [11] Caironi P, Langer T, Gattinoni L. Acute lung injury/acute respiratory distress syndrome pathophysiology: what we have learned from computed tomography scanning [J]. Curr Opin Crit Care, 2008, 14 (1): 64-69.
- [12] Kawaskki M, Kuwano K, Hagimoto N, et al. Protection from lethal apoptosis in lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice by a caspase inhibitor [J]. Am J Pathol, 2000, 157 (2): 597-603.
- [13] YU J L, ZHANG X S, XUE X, et al. Patchouli alcohol protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice [J]. J Surg Res, 2015, 194 (2): 537-543.
- [14] SU Z Q, LIAO J B, LIU Y H, et al. Protective effects of patchouli alcohol isolated from Pogostemon cablin on lipopolysaccharide induced acute lung injury in mice [J]. Exp Ther Med, 2016, 11 (2): 674-682.
- [15] 杨雨婷, 何贝轩, 何育霖, 等. 广藜香醇通过 PKM2 和 NF- κ B 诱导 MV4-11 细胞凋亡相关机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22 (6): 99-103.
- [16] Jeong J B, Choi J, LOU Z Y, et al. Patchouli alcohol, an essential oil of Pogostemon cablin, exhibits anti-tumorigenic activity in human colorectal cancer cells [J]. Int Immunopharmacol, 2013, 16 (2): 184-190.
- [17] LV L, XU Y P, ZHAO D, et al. Mitogenic and oncogenic stimulation of K433 acetylation promotes PKM2 protein kinase activity and nuclear localization [J]. Mol Cell, 2013, 52 (3): 340-352.
- [18] ZHA J, CHEN F, DONG H, et al. Disulfiram targeting lymphoid malignant cell lines via ROS-JNK activation as well as Nrf2 and NF- κ B pathway inhibition [J]. J Transl Med, 2014, 12 (1): 1-9.
- [19] LU X G, YANG L, LU C H, et al. Molecular role of EGFR-MAPK pathway in patchouli alcohol-induced apoptosis and cell cycle arrest on A549 cells *in vitro* and *in vivo* [J]. BioMed Res Int, 2016, 2016: 4567580.
- [20] 蔡剑, 彭成, 朱晓燕, 等. 广藜香醇对人雄激素非依赖性前列腺癌细胞 DU145 生长的抑制作用及机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20 (10): 165-169.
- [21] Kiyohara H, Ichino C, Kawamura Y, et al. Patchouli alcohol: *in vitro* direct anti-influenza virus sesquiterpene in Pogostemon cablin Benth [J]. J Nat Med, 2012, 66 (1): 55-61.
- [22] LI Y C, PENG S Z, CHEN H M, et al. Oral administration of patchouli alcohol isolated from Pogostemonis Herba augments protection against influenza viral infection in mice [J]. Int Immunopharmacol, 2012, 12 (1): 294-301.
- [23] WU X L, JU D H, CHEN J, et al. Immunologic mechanism of Patchouli alcohol anti-H1N1 influenza virus may through regulation of the RLH signal pathway *in vitro* [J]. Curr Microbiol, 2013, 67 (4): 431-436.
- [24] WU H, LI B, WANG X, et al. Inhibitory effect and possible mechanism of action of patchouli alcohol against influenza A (H2N2) virus [J]. Molecules, 2011, 16 (8): 6489-6501.
- [25] 魏晓露, 彭成, 万峰. 广藜香醇体外抗呼吸道病毒作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2013, 29 (1): 26-29.
- [26] WAN F, PENG F, XIONG L, et al. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of patchouli alcohol from pogostemon cablin [J]. Chin J Integr Med, 2016, doi: 10.1007/s11655-016-2452-y.
- [27] YU X D, XIE J H, WANG Y H, et al. Selective antibacterial activity of patchouli alcohol against Helicobacter pylori based on inhibition of urease [J]. Phytother Res, 2015, 29 (1): 67-72.
- [28] 连大卫, 许艺飞, 扶丽君, 等. 广藜香醇对幽门螺杆菌酸抵抗能力的影响及其机制探讨 [J]. 山东医药, 2017, 57 (34): 16-19.
- [29] 连大卫, 许艺飞, 任文康, 等. 广藜香醇抑制幽门螺杆菌脲酶活性及其机制 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42 (3): 562-566.

- [30] XU Y F, LIAN D W, CHEN Y Q, et al. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of patchouli alcohol, a naturally occurring tricyclic sesquiterpene, against helicobacter pylori infection [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(6): 1-15.
- [31] 林晓敏, 吴泽鑫, 赖洁青, 等. 基于溶酶体介导巨噬细胞清除活力研究广藿香醇特异性抗幽门螺杆菌作用及其机制 [J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(15): 3171-3175.
- [32] REN W K, XU Y F, WEI W H, et al. Effect of patchouli alcohol on helicobacter pylori-induced neutrophil recruitment and activation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 68: 7-16.
- [33] LIAN D W, XU Y F, REN W K, et al. Unraveling the novel protective effect of Patchouli alcohol against helicobacter pylori-induced gastritis; insights into the molecular mechanism *in vitro* and *in vivo* [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1347.
- [34] XIE J H, LIN Z X, XIAN Y F, et al. (-)-Patchouli alcohol protects against Helicobacter pylori urease-induced apoptosis, oxidative stress and inflammatory response in human gastric epithelial cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 35: 43-52.
- [35] WEI L L, CHEN Y, YU Q Y, et al. Patchouli alcohol protects against ischemia/reperfusion-induced brain injury via inhibiting neuroinflammation in normal and obese mice [J]. *Brain Res*, 2018, 1682: 61-70.
- [36] Sorillo L M, Steicher K L. Mammary gland immunity and mastitis susceptibility [J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2002, 7(2): 135-146.
- [37] Mehrzad J, Dosogn H, Meyer E, et al. Respiratory burst activity of blood and milk neutrophils in dairy cows during different stages of lactation [J]. *J Dairy Res*, 2001, 68(3): 399-415.
- [38] LI Y P, YUAN S F, CAI G H, et al. Patchouli alcohol dampens lipopolysaccharide induced mastitis in mice [J]. *Inflammation*, 2014, 37(5): 1757-1762.
- [39] QU C, YUAN Z W, YU X T, et al. Patchouli alcohol ameliorates dextran sodium sulfate-induced experimental colitis and suppresses tryptophan catabolism [J]. *Pharmacol Res*, 2017, 121: 70-82.
- [40] WANG H T, WANG Z Z, WANG Z C, et al. Patchouli alcohol attenuates experimental atherosclerosis via inhibiting macrophage infiltration and its inflammatory responses [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 83: 930-935.
- [41] FENG X X, YU X T, LI W J, et al. Effects of topical application of patchouli alcohol on the UV-induced skin photoaging in mice [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2014, 63: 113-123.
- [42] ZHOU T R, HUANG J J, HUANG Z T et al. Inhibitory effects of patchouli alcohol on stress-induced diarrhea-predominant irritable bowel syndrome [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(6): 693-705.
- [43] LIU X X, JIANG S, LIU F H, et al. Effect of patchouli alcohol on the regulation of heat shock-induced oxidative stress in IEC-6 cells [J]. *Int J Hyperthermia*, 2016, 32(5): 474-482.
- [44] HU G Y, PENG C, XIE X F, et al. Patchouli alcohol isolated from Pogostemon cablin mediates endothelium-independent vasorelaxation by blockade of Ca²⁺ channels in rat isolated thoracic aorta [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 222: 188-196.
- [45] CHEN Y L, LIAO J B, LIANG Y Z, et al. Characterization of solid dispersions of Patchouli alcohol with different polymers: effects on the inhibition of reprecipitation and the improvement of dissolution rate [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2015, 41(3): 436-444.
- [46] LIAO J B, LIANG Y Z, CHEN Y L, et al. Novel patchouli alcohol ternary solid dispersion pellets prepared by poloxamers [J]. *Iran J Pharm Res*, 2015, 14(1): 15-26.
- [47] XU F, YANG Q, WU L, et al. Investigation of inclusion complex of Patchouli alcohol with β -Cyclodextrin [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e169578.
- [48] 郑雪莹, 曹宁宁, 裴帅, 等. 人参皂苷 Rh₂ 抗肝癌作用机制的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(20): 208-213.

[责任编辑 孙丛丛]