

茶树油在皮肤领域的研究及进展

★ 周南 宋丹丹 周建业 (江苏省无锡市人民医院 无锡 214000)

摘要:茶树油作为天然抗菌剂有着广谱的杀菌作用,它对细菌、真菌、病毒、原虫均有作用,近年来它广泛应用于皮肤外用制剂、消毒剂及化妆品的制备。现主要就茶树油的抗菌机制、抗菌谱及皮肤科领域中应用情况综述如下:

关键词:茶树油;皮肤;抗菌

中图分类号:R 26 **文献标识码:**A

茶树油(tea tree oil, TTO)是桃金娘科白千层属(Melaleuca internifolia)植物枝叶提取的挥发性精油。茶树油是具有较高活性的天然抗菌剂,无论在体内和体外其对细菌和真菌均有较强的抑制和杀灭作用,近年来广泛应用于皮肤外用制剂、消毒剂及化妆品中香料、渗透促成剂和防腐剂的制备。

1 茶树油的化学性质和组成

TTO 大约由 100 多种成份组成,其中主要为松烯类碳氢化合物。TTO 的相对密度为 0.885 ~ 0.906,澄清液体,呈淡黄色,微溶于水,可溶于非极性溶剂,目前主要通过蒸馏方法提取。尽管不同产地的 TTO 的化学组成不尽相同,但 4-羟基萜烯的含量均在 30% ~ 40%。

2 抗菌活性

TTO 具有广谱的抗菌活性,,TTO 对 G^+ 和 G^- 细菌、真菌、病毒均有作用。时间-致死曲线显示,化学成分含量不同的 TTO 其抗菌活性不尽相同,但 4-羟基萜烯为主要抗菌成分^[1]。微生物评估显示,5% TTO 在 PH 5.5 时抗菌活性最强^[2]。

2.1 抗细菌活性 TTO 对金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、大肠杆菌、绿脓杆菌等均具有较强抗菌作用,尽管试验的方法不同,但结果基本相似。Carson 等人^[3]分离出 64 株甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌(MRSA),其中 33 株对莫匹罗星耐药,而 TTO 的 MIC 和 MBC 分别是 0.25% 和 0.5%。Aaron Brady 等人的研究结果示,TTO 对 MRSA、甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌及血浆凝固酶阴性的葡萄球菌的 MIC 浓度分别为 0.25% ~ 2%、0.5% ~ 2%、0.25% ~ 1%,MBC 为 4%^[4]。TTO 对绿脓假单胞菌和荧光

假单胞菌的 MIC 为 4%,且与其成分 α -松油醇的抗菌结果相似,TTO 对恶臭假单胞菌的 MIC 仅为 1%,实验认为 4-羟基萜烯、 α -松油醇为 TTO 的主要抗菌成分,对伞花烯、桉油素等成分的 MIC 均 > 8%^[5]。

TTO 的强大抗菌作用依赖于其碳氢结构和亲油性,碳氢化合物优先渗入生物膜,使得生物膜离子通道开放,膜渗透性增强,钾离子流失,抑制膜呼吸,使细胞膜的完整性和功能受到破坏。

2.2 抗真菌活性 通过肉汤微稀释法和大量稀释法检测,TTO 的成分 4-羟基萜烯、 α -松油醇、芳樟醇、 α -蒎烯、 β -蒎烯的 MICs (白色念珠菌、近平滑念珠菌、啤酒酵母、深红酵母、絮状表皮癣菌、犬小孢子菌、须毛癣菌、红癣毛癣菌、曲霉、青霉属)和 MFCs $\leq 0.25\%$,其次为 1、8-桉叶油,其它成份的 MICs 在 0.5% ~ 2%。

体外药物实验表明,对马拉色菌属的抗菌作用排序为酮康唑 > TTO > 益康唑 > 咪康唑。利用琼脂稀释法测定 TTO 对糠秕马拉色菌、合轴马拉色菌的 MIC90 为 0.25%,用肉汤稀释法测定的 MIC90 为 0.06% ~ 0.12%^[6]。在对白色念珠菌感染的鼠阴道模型实验中,TTO 可通过抑制白色念珠菌牙管的产生对白色念珠菌有良好的清除作用,TTO 对新型隐球菌的 MIC90 为 0.06%,对氟康唑及伊曲康唑抵抗的白色念珠菌的 MIC90 0.5%^[7]。Jose A 等人的实验显示,TTO 对白色念珠菌 MIC90 为 0.25%、对近平滑念珠菌和热带念珠菌的 MIC90 为 0.5%,其对念珠菌属(白色念珠菌、近平滑念珠菌、乳酒念珠菌、季也蒙念珠菌、葡萄牙念珠菌、克柔念珠菌和热带念珠菌)MFC50 为 0.5%^[8]。另外,TTO 对念珠菌

属的 MIC 值小于 5-氟胞嘧啶和两性霉素 B^[9]。在 106 株皮肤癣菌(絮状表皮癣菌、犬小孢子菌、石膏样小孢子菌、断发毛癣菌、红色毛癣菌、须癣毛癣菌)的 MIC₉₀ 和 MFC₉₀ 分别为 0.016% ~ 0.03%、0.25% ~ 1.0%,对 78 株丝状真菌(链隔孢霉属、黄曲霉、烟曲霉、黑曲霉、镰刀霉属、枝孢霉属、青霉菌属)的 MIC₉₀ 为 0.06% ~ 0.12%,MFC₉₀ 为 2% ~ 8%。且对黑曲霉的芽生孢子的敏感性大于未出芽者^[10]。

TTO 的松烯成分可抑制线粒体的呼吸及能量的产生。实验显示,经 0.25% ~ 1% 的 TTO 处理过的白色念珠菌,可改变膜的流动性和通透性,使细胞内容物泄漏。TTO 的萜类成分可通过插入脂肪酰链装配类脂双层膜,从而干扰脂类的包装,改变和损伤真菌的膜结构和功能,影响膜的完整性,其抗真菌机制与抗细菌机制相似。此外 TTO 可抑制真菌的生长及孢子的形成,实验证明 TTO 可抑制白色念珠菌、光滑念珠菌致使的葡萄糖诱导的培养基酸化,且与 TTO 的浓度呈剂量依赖关系^[11]。

2.3 抗肿瘤活性 体外实验示,4-羟基萜烯可诱导半胱天冬酶依赖的黑色素瘤细胞凋亡,抑制 M14 黑色素瘤细胞生长,包括细胞质膜高表达 P-糖蛋白的变异体细胞^[12]。

3 茶树油抵抗

TTO 的临床抵抗情况少见,可能与 TTO 的多种成分及多重抗菌机制降低了耐药的发生有关。目前,还未发现 TTO 的交叉耐药。由于 TTO 的杀菌方式类似于膜活性的杀菌剂,随着其不断的广泛应用,细菌自发耐药问题的不断发生,TTO 的耐药问题也值得进一步关注。

4 茶树油的皮肤科应用

(1)痤疮:通过对炎性皮损和非炎性皮损的计数显示,5% 过氧化苯甲酰(BP)与 5% TTO 凝胶对轻、中度痤疮患者(的)均有效,尽管 5% BP 对痤疮的治疗优于 5% TTO,但 TTO 发生红斑、瘙痒、干燥、刺激等情况明显少于 BP^[13]。

(2)足癣:应用 25% 和 50% 的 TTO 的乙醇溶液对足癣的真菌学治愈率分别是 55% 和 64%,但鉴于高浓度 TTO 的刺激性,25% 的 TTO 浓度推荐用于足癣的治疗^[14]。

(3)头皮屑:通过对调查者头皮皮损总面积、严重程度及患者主观瘙痒和油腻度的评分调查显示,5% TTO 香波对轻、中度头皮屑有效。

(4)甲癣:5% TTO 乳霜与 5% TTO 和 2% 特比奈芬的混合乳霜用于治疗甲癣的比较中,每日 3 次,

应用 8 周,混合组效果优于 TTO 组,此试验提示,TTO 可作为甲癣治疗的有效外用添加剂。但外用制剂应用于甲癣的治疗的效果并不乐观^[15]。

(5)口腔念珠菌病:念珠菌常为免疫应答低下病人的口腔机会致病菌,在对 13 名应用氟康唑无效的 HIV 感染患者应用 TTO 酒精溶液 28 天,2 名治愈,6 例好转,4 例无效,1 例恶化^[16]。

(6)单纯疱疹:小样本实验显示,对于单纯疱疹的表皮再生速度的比较,6% 的 TTO 凝胶优于安慰剂组,但结痂时间、病毒含量测定上均无明显差别^[17]。

(7)马拉色菌相关疾病:马拉色菌寄生于皮肤表面,且在皮脂溢出丰富区较多,TTO 可适用于花斑癣、马拉色菌毛囊炎、脂溢性皮炎的治疗^[6]。

(8)疥螨:目前,疥疮的治疗以局部外用药物为主,由于药物抵抗的报道不断发生,重型结痂性疥疮对局部外用 5% 苧氯菊酯和双氢除虫菌素(抗寄生虫药物)的治疗失败,使得 TTO 可能成为新型的局部杀虫剂。体外实验显示,2.1% 的 4-羟基萜烯可使 85% 的疥螨在 1 小时死亡,0.15% 的 α -松油醇、0.8% 的 1.8 桉油素分别可使 40%、60% 的疥螨失去活性(此浓度均低于其在 TTO 中的浓度含量)。疥螨在 5% TTO、5% 苧氯菊酯和双氢除虫菌素(100 μ g/g)中的存活时间分别为 60、120、150 min。由于 TTO 的混合成分增加了抗菌效果并降低了耐药性,因此实验建议可选用 5% 的 TTO 或 5% TTO 与 25% 的苯甲酸苧脂混合作为除虫用药^[18]。

(9)蠕形脂螨:体外实验表明,TTO 对毛囊脂螨有杀伤作用^[19],可用于化妆品、清洁品和药剂中。

(10)皮肤消毒剂:鉴于 TTO 的抗菌作用,可作为伤口的辅助治疗药物^[20]。另外,通过志愿者实验显示,含有 5% TTO 或 10% 酒精成分的洗手液的抗菌性能优于软皂^[21],可用于预防院内感染及健康保健。

5 安全性和毒性作用

局部应用 TTO 安全且副作用轻微。口服毒性报告显示,鼠的 50% 致死剂量为 1.9 ~ 2.6 ml/kg,当 1.5 mg/kg 时主要表现为嗜睡和共济失调。目前为止,成人及儿童口服中毒事件中还未有致死和后遗症的报道。皮肤毒性显示,TTO 具有一定的刺激性和过敏性,较高浓度时具有细胞毒性。通过对 3375 名志愿者的调查显示,1.1% 的人群对 5% TTO 呈阳性反应^[22]。目前认为,1.8-松油醇是 TTO 的主要刺激成份,而 TTO 的多种成分对过敏也具有协同作用,且不恰当的使用方法、不正确的储存方法导致

氧化反应产物产生也加大了过敏几率。

6 茶树油的储存和应用

TTO 应储存于阴暗、干燥、低温的环境中,最好是密闭容器。为减小 TTO 的刺激性、降低药物不良反应,可选用缓慢、持续、可控释放的脂质体或凝胶药物形式。

7 结语

由于抗生素耐药问题的不断出现,促使我们把更多地关注放在寻找新型抗生素种类上,而 TTO 良好的抗微生物及抗炎特性,为我们提供了新的治疗手段。因此 TTO 的临床试验有待于进一步研究。

参考文献

- [1] Maya J, Chana CH, Kinga A, et al. Time - kill studies of tea tree oils on clinical isolates [J]. J. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2000, 45: 639 - 643.
- [2] Biju SS, Ahuja A, Khar RK, et al. Formulation and evaluation of an effective pH balanced topical antimicrobial product containing tea tree oil [J]. Pharmazie, 2005, 60: 208 - 11.
- [3] Carson CF, Cookson BD, Farrelly HD, et al. Susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to the essential oil of *Melaleuca alternifolia* [J]. J Antimicrob Chemother, 1995, 35: 421 - 424.
- [4] Aaron Brady, Ryan Loughlin, Deirdre Gilpin et al. In vitro activity of tea-tree oil against clinical skin isolates of methicillin-resistant and -sensitive *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci growing planktonically and as biofilms [J]. Journal of Medical Microbiology, 2006, 55: 1375 - 1380.
- [5] Papadopoulos Chelsea J, Carson Christine F, Hammer Katherine A, et al. Susceptibility of pseudomonads to *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil and components [J]. Riley Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2006, 58: 449 - 451.
- [6] Hammer KA, Carson CF, Riley TV. In Vitro Activities of Ketoconazole, Econazole, Miconazole, and *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree) Oil against *Malassezia* Species [J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2000, 44: 467 - 469.
- [7] Francesca Mondello, Flavia De Bernardis, Antonietta Girolamo. In vitro and in vivo activity of tea tree oil against azole-susceptible and -resistant human pathogenic yeasts [J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2003, 51: 1223 - 1229.
- [8] Vazquez Jose A, Arganoza Maria T, Dina Boikov, et al. In vitro susceptibilities of *Candida* and *Aspergillus* species to *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil. Akins [J]. Rev Iberoam Micol, 2000, 17: 60 - 63.
- [9] Oliva B, Piccirilli E, Ceddia T, et al. Antimycotic activity of *Melaleuca alternifolia* essential oil and its major components [J]. Microbiolo-

gy, 2003, 37: 185 - 187.

- [10] Hammer KA, Carson CF, Riley TV. In vitro activity of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil against dermatophytes and other filamentous fungi [J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2002, 50: 195 - 199.
- [11] Hammer KA, Carson CF, Riley TV. Antifungal effects of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil and its components on *Candida albicans*, *Candida glabrata* and *Saccharomyces cerevisiae* [J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2004, 53: 1081 - 1085.
- [12] Annarica Calcabrini, Annarita Stringaro, Laura Toccaceli. Terpinen-4-ol, The Main Component of *Melaleuca Alternifolia* (Tea Tree) Oil Inhibits the In Vitro Growth of Human Melanoma Cells [J]. J Invest Dermatol, 2004, 122: 349 - 360.
- [13] Bassett IB, Pannowitz DL, Barnetson RS. A comparative study of tea-tree oil versus benzoylperoxide in the treatment of acne [J]. Med J Aust, 1990, 153: 455 - 458.
- [14] Satchell AC, Saurajen A, Bell C, et al. Treatment of interdigital tinea pedis with 25% and 50% tea tree oil solution; a randomized, placebo controlled, blinded study [J]. Australas J Dermatol, 2002, 43: 175 - 178.
- [15] Qureshi SM, et al. Treatment of toenail onychomycosis with 2% butena? ne and 5% *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil in cream [J]. Trop Med Int Health, 1999, 4: 284 - 287.
- [16] Jandourek A, Vaishampayan JK, Vazquez JA, et al. Efficacy of melaleuca oral solution for the treatment of fluconazole refractory oralcandidiasis in AIDS patient [J]. AIDS, 1998, 12: 1033 - 1037.
- [17] Carson CF, Ashton L, Drya L, et al. *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil gel (6%) for the treatment of recurrent herpes labialis [J]. J Antimicrob Chemother. 2001, 48: 450 - 451.
- [18] Gao YY, DiPascuale MA, et al. In vitro and in vivo killing of ocular *Demodex* by tea tree oil [J]. Br J Ophthalmol, 2005, 89: 1468 - 73.
- [19] Shelley F, Walton, Melita McKinnon, et al. Acaricidal Activity of *Melaleuca alternifolia*-In Vitro Sensitivity of *Sarcoptes scabiei* var *hominis* to Terpinen-4-ol [J]. Arch Dermatol, 2004, 140: 563 - 566.
- [20] Arthur S, Colsky, Robert S, et al. Analysis of Antibiotic Susceptibilities of Skin Wound Flora in Hospitalized Dermatology Patients [J]. Arch Dermatol, 1998, 134: 1006 - 1009.
- [21] Messenger S, Hammer KA, Carson CF, et al. Effectiveness of hand-cleansing formulations containing tea tree oil assessed ex vivo on human skin and in vivo with volunteers using European standard EN 1499 [J]. J Hosp Infect, 2005, 59: 220 - 228.
- [22] Pirker C, et al. Sensitization to tea tree oil in Germany and Austria. A multicenter study of the German Contact Dermatitis Group [J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2003, 1: 629 - 34.

(收稿日期: 2008-06-03)

欢迎投稿！ 欢迎订阅！