

## 茶树精油对高等动物的急性毒性评价

廖敏<sup>1,3</sup>, 潘凡<sup>2</sup>, 马骥<sup>1</sup>, 肖京金<sup>1</sup>, 杨倩倩<sup>1</sup>, 花日茂<sup>2,3</sup>, 操海群<sup>1,3\*</sup>

(1. 安徽农业大学植物保护学院, 合肥 230036 2. 安徽农业大学资源与环境学院, 合肥 230036;  
3. 安徽省农产品安全重点实验室, 合肥 230036)

**摘要:** 茶树精油经济价值颇高, 且对储粮害虫具有显著的熏蒸作用效果。为了给茶树精油开发利用的安全性提供理论依据, 分别选取无特定病原体 (SPF) 健康大鼠、家兔和豚鼠, 测定经口、经皮、皮肤刺激以及眼刺激等试验。在试验条件下, 茶树精油对 SD 大鼠急性经口、经皮毒性属于低毒性, 急性吸入属于微毒性; 对家兔眼属轻度至中度刺激性, 但冲洗 4 s 无刺激性; 对豚鼠有一定的致敏。结果显示, 茶树精油因其良好的安全性可作为储粮害虫熏蒸剂生产使用。

**关键词:** 茶树精油; 储粮害虫; 安全性; 急性毒性; 致敏性

中图分类号: S482.39

文献标识码: A

文章编号: 1672-352X (2018)04-0730-05

### Acute toxicity assessment of essential oil of tea tree on higher animals

LIAO Min<sup>1,3</sup>, PAN Fan<sup>2</sup>, MA Ji<sup>1</sup>, XIAO Jingjin<sup>1</sup>, YANG Qianqian<sup>1</sup>, HUA Rimao<sup>2,3</sup>, CAO Haiqun<sup>1,3</sup>

(1. School of Plant Protection, Anhui Agricultural University, Hefei 230036;

2. School of Resource and Environment, Anhui Agricultural University, Hefei 230036;

3. Anhui Provincial Key Laboratory for Agri-Food Safety, Hefei 230036)

**Abstract:** Tea tree oil has high economic value and may provide environmentally friendly alternatives to currently used pest control agents. In order to make it clear whether the application of essential oil of tea is safe in managing stored-product rats, rabbits, and guinea pigs, six acute toxicity tests, including oral, dermal, inhalation, skin irritation, eye irritation and skin allergy were used for toxicity evaluation. Results showed that tea tree oil had low toxicity on SD rats in both stomach and skin toxicity experiments, slightly inhalation toxic to rats, and mild to moderate irritation for skin and eye in rabbits, but no irritation with 4s washing. The skin hypersensitivity reaction showed obvious erythema and edema induced by tea tree oil and positive control, indicating strong sensitizing effect. In conclusion, tea tree oil has a certain security and the potential for development into natural fumigants for controlling stored-product insects.

**Key words:** essential oil of tea tree; stored-product insects; security; acute toxicity; skin hypersensitivity reaction

植物精油 (essential oil) 近来受国内外研究学者高度关注, 尤其在储粮害虫防治领域<sup>[1]</sup>。茶树精油 (tea tree oil) 是桃金娘科 (*Myrtaceae*) 白千层属 (*Melaleuca*) 植物互叶白千层 (*Melaleuca ahemifolia*) 的新鲜枝叶经水蒸气蒸馏而得无色至淡黄色的精油<sup>[2]</sup>。茶树精油经济价值较高, 具有良好的广谱杀菌抑菌保健等作用, 已被广泛应用于医疗、日化等领域中<sup>[3-5]</sup>。根据现有的文献报道, 茶树精油及其主成分 4-松油醇对储粮害虫具有熏蒸作用<sup>[6]</sup>,

24 h 时对杂拟谷盗和玉米象的熏蒸毒力  $LC_{50}$  为  $3.22 \sim 8.42 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , 其比目前报道的大部分精油具有更高的熏蒸活性, 如一枝黄花 ( $LC_{50}=237.05 \text{ } \mu\text{L} \cdot \text{L}^{-1}$ )<sup>[7]</sup>和野艾蒿 ( $LC_{50}=25.25 \text{ } \mu\text{L} \cdot \text{L}^{-1}$ )<sup>[8]</sup>等精油。特别是茶树精油的主要杀虫组分 4-松油醇为萜烯类化合物, 含量高达 40%, 且广泛存在于大量已报道的多种植物精油中, 如牛至 (*Origanum vulgare* (*Lamiaceae*)) 精油中含 28.70%<sup>[9]</sup>, 枫香叶 (*Liquidambar formosana*) 精油中含 32.00%<sup>[10]</sup>。此外, 茶树精油

收稿日期: 2018-02-10

基金项目: 安徽省高等学校自然科学研究项目 (KJ2018A0148) 和安徽省高等学校人才项目 (gxbjZD2016024) 共同资助。

作者简介: 廖敏, 博士, 讲师。E-mail: liaomin3119@126.com

\* 通信作者: 操海群, 教授, 博士生导师。E-mail: haiquncao@163.com

提取及其主要成分的分离提纯工艺目前已明确, 且已商品化, 应用成本相对较低。因此, 对茶树精油作为储粮害虫熏蒸剂的安全性进行全面、客观的评价, 对于推动其在储粮害虫防治领域的应用, 具有积极的意义。

本研究依据《农药登记毒理学试验方法》(GB15670-1995)<sup>[11]</sup>及《农药登记资料规定》(农业部 2007 年)<sup>[12]</sup>, 观察皮肤、黏膜给药和肌肉注射给药等多种给药途径可能产生的急性毒性效应, 分析茶树精油急性经口、经皮、吸入毒性; 对眼、皮肤的刺激作用以及对皮肤变态反应(致敏)作用强弱。以期茶树精油应用储粮害虫防治的毒性分级和制定安全防护措施提供依据。

## 1 材料与方 法

### 1.1 材 料

**1.1.1 试验材料** 茶树精油, 密度 0.897 8, 纯度 $\geq 92.68\%$ , 由福建森美达生物科技有限公司提供; 主要成分含量为:  $\alpha$ -蒎烯( $\alpha$ -pinene) 5.86%、桉烯(sabinene) 0.20%、 $\alpha$ -松油烯( $\alpha$ -terpinene) 11.34%、对伞花烃(*p*-cymene) 1.36%、苧烯(limonene) 1.20%、1,8-桉叶油素(1,8-cineole) 1.83%、 $\gamma$ -松油烯( $\gamma$ -terpinene) 21.85%、异松油烯(terpinolene) 3.24%、4-松油醇(terpinen-4-ol) 40.09%和  $\alpha$ -松油醇( $\alpha$ -terpineol) 6.91%。

**1.1.2 受试动物与环境** 生长状况一致的无特定病原体(SPF)的 SD 大鼠, 购自于安徽医科大学实验动物中心; 生长稳定的 SPF 家兔和健康白色豚鼠购于山东鲁抗医药股份有限公司质监中心实验动物室。所有动物实验前进行 7 d 适应性饲养, 期间自由摄食、饮水并记录体重。饲养的环境为: 20~22 °C 的温度和 55%~57%湿度。

**1.1.3 主要仪器及设备** 灌胃器: 12# $\times$ 55 mm, 上海化科实验器材有限公司; 电子天平: MP3002, 上海精密仪器仪表有限公司。

### 1.2 方 法

**1.2.1 大鼠急性经口毒性试验** 选取 180~220 g 的大鼠 40 只, 雌雄各半, 分成 4 组, 每组雌、雄各 5 只, 剂量设定为 4 640、2 150、1 000 和 464 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> (b.wt.)。将药物制备成 1 mL $\cdot$ 100g<sup>-1</sup> (b.wt.) 的灌胃量进行每天 1 次的灌胃, 药物剂量分别为 4 640、2 150、1 000 和 464 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> (b.wt.)。试验动物用药当天进行持续观察并记录其中毒特征及其死亡状况, 此后每日至少观察 2 次, 连续观察 14 d 并进行实验记录。

**1.2.2 大鼠急性经皮毒性试验** 选取 200~300 g 的大鼠 40 只, 雌雄各半, 分成 4 组, 每组雌、雄各 5 只, 于试验前 1 d 去除大鼠体毛, 包括躯干及背部, 面积约 40 cm<sup>2</sup> (约占体表面积的 10%), 记录未处理前体重。在确定剪毛区无皮肤损伤的情况下开始染毒, 涂抹剂量分别为 4 640、2 150、1 000 和 464 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> (b.wt.), 缓慢均匀涂敷于去毛处, 然后进行覆盖、包扎, 4 h 后用温水去除茶树精油药液, 处理后持续观察至 14 d。期间, 记录实验动物的质量、皮肤反应、生理状态和死亡情况等。

**1.2.3 大鼠急性吸入毒性试验** 选取 SPF 级健康成年 SD 雌、雄大鼠各 10 只, 将其置入动式染毒柜(容积 0.3 m<sup>3</sup>)中, 温度设置为 (21 $\pm$ 3) °C, 湿度设为 (56 $\pm$ 1) %, 药物流速 0.8 mL $\cdot$ min<sup>-1</sup>, 空气流量为 4.2 m<sup>3</sup> $\cdot$ h<sup>-1</sup>, 按照 5 000 mg $\cdot$ m<sup>-3</sup>持续吸入染毒 2 h, 持续观察至 14 d, 期间记录受试动物的中毒与死亡情况。

**1.2.4 家兔急性皮肤刺激试验** 选取生长状况一致的白色家兔 4 只, 2 雌 2 雄, 试验前进行家兔背部体毛去除, 剔除的面积约为 2 cm $\times$ 3 cm。将 0.5 mL 的供试药液涂抹于家兔的左侧, 右侧涂抹清水作对照。涂抹均匀的覆盖、包扎 4 h 后, 用温水洗去药液, 分别于 1、24、48 和 72 h 观察涂抹部位的皮肤反应。

**1.2.5 家兔急性眼刺激试验** 选取生长状况良好的白色家兔 12 只, 6 雌 6 雄。取 0.1 mL 药液滴入左侧眼结膜囊内, 清水滴加入右眼作自身对照。滴加完后, 为防药液外漏, 使受试家兔眼帘被动闭合 3 s。随后分别在 1、24、48 和 72 h 时观察眼局部反应, 若刺激反应未消退则添加生理盐水洗眼 4 s 和 30 s 实验组。

**1.2.6 豚鼠皮肤变态反应试验** 选取健康白色豚鼠于试验前去除背部两侧毛, 面积为 3 cm $\times$ 3 cm。试验分别设 1% 2,4-二硝基氯苯涂抹于脱毛表皮 0.2 mL 的阳性致敏接触对照组, 末次致敏后再次涂抹 0.1 mL 的阳性激发接触对照组, 及 0.1 mL 温水作相同处理的阴性激发接触对照组。处理组分别用 0.1 和 0.2 mL 的药液进行致敏接触和激发接触。处理后的动物 6 h 后用温水去除药液, 并观察受试动物的过敏反应。

### 1.3 统计分 析

采用 SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) 软件进行统计分析, 数据采用 *t* 检验和单因素方差进行分析,  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果与分析

### 2.1 急性经口毒性

表 1 结果显示, 受试雌、雄 SD 大鼠在茶树精油经口作用下表现出低毒性,  $LD_{50}$  均超过  $1\ 400\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  (b.wt.)。SD 大鼠空腹灌胃后, 在  $4\ 640\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  (b.wt.) 剂量下 10 min 后出现兴奋, 30 min 萎靡; 喂毒 4 h 后在  $1\ 000\sim 4\ 640\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  (b.wt.) 下部分 SD 大鼠出现倒伏现象, 24 h 部分死亡, 但存活大鼠 4 d 后恢复正常; 而在  $464\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  (b.wt.)

剂量下未见明显中毒症状, 无死亡。14 d 后处死动物, 肉眼观察大鼠各脏器均未见异常。

### 2.2 急性经皮毒性

由表 2 可知, 受试雌、雄大鼠在茶树精油经皮作用下表现出低毒性, 急性毒性  $LD_{50}$  均大于  $3\ 000\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  (b.wt.)。1 000  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  (b.wt.) 给药后, 未见明显中毒症状。随着剂量增加, 大部分大鼠 4 h 后出现倒伏、萎靡等症状, 但 4 d 后恢复正常; 少部分 24 h 后出现死亡。14 d 后处死动物, 肉眼观察中毒和人存活大鼠各脏器均未见异常。

表 1 试鼠受茶树精油经口作用下的急性毒性试验结果

Table 1 Experimental results of acute toxicity test of tea tree essential oil

性别 Sex	剂量/ $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (b.wt.) Toxicity dose	动物数/只 Number of animals	死亡数/只 Mortality/single	$LD_{50}$ 及 95%置信区间/ $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (b.wt.) $LD_{50}$ and 95% confidence intervals
雌 Female	4 640	5	5	1 710 (1 050~2 780)
	2 150	5	3	
	1 000	5	1	
	464	5	0	
雄 Male	4 640	5	5	1 470 (951~2 270)
	2 150	5	4	
	1 000	5	1	
	464	5	0	

表 2 茶树精油对 SD 大鼠的急性经皮毒性试验

Table 2 Acute dermal toxicity test result of tea tree oil

性别 Sex	剂量/ $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (b.wt.) Toxicity dose	动物数/只 Number of animals	死亡数/只 Mortality	$LD_{50}$ 及 95%置信区间/ $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (b.wt.) $LD_{50}$ and 95% confidence intervals
雌 Female	4 640	5	5	3 160 (~)
	2 150	5	5	
	1 000	5	0	
	464	5	0	
雄 Male	4 640	5	5	4 300 (2 950~6 260)
	2 150	5	3	
	1 000	5	0	
	464	5	0	

表 3 试鼠受茶树精油胁迫下的急性吸入毒性结果

Table 3 Results of acute inhalation toxicity under the stress of tea tree oil

性别 Sex	剂量/ $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (b.wt.) Toxicity dose	动物数/只 Number of animals	死亡数/只 Mortality	$LD_{50}$ 及 95%置信区间/ $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (b.wt.) $LD_{50}$ and 95% confidence intervals
雌 Female	5 000	10	0	>5 000
雄 Male	5 000	10	0	>5 000

### 2.3 急性吸入毒性

试验结果 (表 3) 显示, 雌、雄大鼠受茶树精油作用后急性经皮毒性的  $LD_{50}$  均大于  $5\ 000\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  (b.wt.), 对试验中存活的大鼠进行器官解剖, 未发现药剂对其产生不良影响。试验过程中观察发现, 受试大鼠在药剂处理 10 min 后开始表现出兴奋症状, 等到 0.5 h 后开始萎靡, 2 h 后与对照无异。

### 2.4 急性皮肤刺激反应

根据皮肤刺激反应的评分标准, 试验药剂对试兔的积分均值为 2.5。处理 60 min 后, 家兔用药部位出现反应, 处理 7 d 后观察发现红斑消失, 与未处理的家兔保持一致, 表现正常。表 4 结果表明, 家兔皮肤在茶树精油作用下表现为中等刺激强度, 最高积分均值达 2.5。

表 4 家兔皮肤受茶树精油作用后的急性刺激反应结果  
Table 4 The acute stimulus response of rabbit skin affected by tea tree oil

序号 Serial number	性别 Sex	体重/kg Weight	皮肤刺激反应积分 Skin irritation response integral															
			1 h				24 h				48 h				72 h			
			S		CK		S		CK		S		CK		S		CK	
			A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1	♀	2.5	1	0	0	0	2	0	0	0	2	1	0	0	2	1	0	0
2	♀	2.4	1	0	0	0	2	0	0	0	2	1	0	0	2	0	0	0
3	♂	2.4	1	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0
4	♂	2.6	1	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0
积分均值 Integrated mean value			1.0		/		2.0		/		2.5		/		2.0		/	
刺激强度 Stimulation intensity			中等刺激性 Moderate irritation															

A: 红斑 Erythema; B: 水肿 Edema; S: 样品 Sample

表 5 家兔眼部受茶树精油作用后的急性刺激结果  
Table 5 The acute stimulus result of the rabbit's eyes after the effect of tea tree oil

冲洗时间/s Washing time	平均刺激指数 Stimulation index						刺激强度 Stimulate intensity
	平均刺激指数 Stimulation index						
	1 h	24 h	48 h	72 h	4 d	7 d	
0	4.5	7.5	6.0	3.0	1.0	0.0	无刺激性至中度刺激性 Nonirritant to moderate irritation
4	4.0	3.0	0.0	0.0	0.0	0.0	无刺激性 Nonirritant
30	4.0	4.0	2.5	0.0	0.0	0.0	无刺激性 Nonirritant

表 6 茶树精油对豚鼠的皮肤变态反应试验  
Table 6 Skin allergy of tea tree oil on guinea pigs

组织 Organization	诱导浓度 Induced concentration	激发浓度 Excitation concentration	观察时间/h Viewing time	皮肤红斑反应强度 Skin erythema reaction intensity					皮肤水肿反应强度 Skin edema reaction intensity					致死率% Fatality rate
				皮肤红斑反应强度 Skin erythema reaction intensity					皮肤水肿反应强度 Skin edema reaction intensity					
				0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	
受体物组 Receptor group	0.2 mL	0.1 mL	24	15/15	6/15	3/15	1/15	11/15	4/15				66.67	
			48	13/15	1/15	1/15	14/15	1/15						
阴性对照 Negative control		0.1 mL	24	15/15				15/15				0.00		
			48	15/15				15/15						
阳性对照 Positive control	1%	0.1%	24	2/15	4/15	8/15	1/15	5/15	9/15	1/15				86.67
			48	9/15	6/15				11/15	4/15				

## 2.5 急性眼刺激试验

如表 5 所示,在不冲洗的情况下,茶树精油对成年白兔的眼刺激初期表现为中度刺激,随着时间的延长,刺激强度降低,7 d 后恢复为无刺激性;通过 4~30 s 的冲洗后茶树精油的平均急性眼刺激积分为 0~4,表现出无刺激性至轻度刺激性。

## 2.6 皮肤变态反应(致敏)试验

给药组和阳性对照组豚鼠皮肤涂药区可见红斑、水肿,皮肤致敏率分别为 66.67%、86.67%,致敏强度为强致敏性(表 6),阴性组对照组动物均未出现红斑和水肿。

## 3 讨论与结论

为了解茶树精油对机体的安全性,急性毒性试

验是科学有效的评价方式<sup>[13-14]</sup>。本研究显示,茶树精油对 SD 大鼠急性经口、经皮毒性属于低毒性;在 SD 大鼠急性吸入方面表现出微毒性;对生长状况一致家兔的皮肤刺激反应属中等刺激性;对家兔眼属轻度至中度刺激性,通过 4~30 s 的冲洗后茶树精油的平均急性眼刺激积分为 0~4,影响较小或无影响。致敏性方面,茶树精油对豚鼠的致敏率高达 66.67%,表现出强致敏性。

植物源农药因其具有高效、广谱、低毒及环境友好等特点,近年来颇受国内外学者关注。其中,植物精油是一类具有一定挥发性的植物源次生代谢物质,众多研究表明其对储粮害虫的熏蒸效果尤为显著。将植物精油应用到储粮害虫的防治工作中,不仅可以减缓害虫产生抗药性的速度,而且符合环

境友好的防治理念,粮食品质也未受到影响<sup>[15-16]</sup>。因此,要在农业生产中长期广泛使用植物精油类农药,必须对其毒理学安全性进行系统科学的评价。

以往研究发现,烯萜类物质为植物精油的主要成分,是植物精油产生毒性的关键<sup>[17]</sup>。该类化合物具有分子量小、脂溶性好、挥发性大和渗透力强等特点,而本研究所用茶树精油中含有4-松油醇、 $\alpha$ -松油醇、 $\gamma$ -松油烯和1,8-桉叶油素等多种烯萜类物质。本研究发现,其对皮肤具有致敏性,可引起红斑水肿,可能是由于4-松油醇等烯萜物质渗入皮肤所致。由于本研究的茶树精油主要作为熏蒸剂防治储粮害虫,因此可以安全使用。

### 参考文献:

- [1] ABDELGALEIL S A M, MOHAMED M I E, SHAWIR M S, et al. Chemical composition, insecticidal and biochemical effects of essential oils of different plant species from Northern Egypt on the rice weevil, *Sitophilus oryzae* L.[J]. J Pestic Sci, 2016, 89(1): 219-229.
- [2] LIM E L, HAMMER K A. Adaptation to NaCl reduces the susceptibility of *Enterococcus faecalis* to *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil[J]. Curr Microbiol, 2015, 71(4): 429-433.
- [3] LI M, ZHU L F, LIU B, et al. Tea tree oil nanoemulsions for inhalation therapies of bacterial and fungal pneumonia[J]. Colloid Surface B, 2016, 141: 408-416.
- [4] DAVIES N W, LARKMAN T, MARRIOTT P J, et al. Determination of enantiomeric distribution of terpenes for quality assessment of Australian tea tree oil[J]. J Agr Food Chem, 2016, 64(23): 4817-4819.
- [5] MERTAS A, GARBUSIŃSKA A, SZLISZKA E, et al. The influence of tea tree oil (*Melaleuca alternifolia*) on fluconazole activity against fluconazole-resistant *Candida albicans* strains[J]. Biomed Res Int, 2015, ID 590470.
- [6] LIAO M, XIAO J J, ZHOU L J, et al. Insecticidal activity of *Melaleuca alternifolia* essential oil and RNA-seq analysis of *Sitophilus zeamais* transcriptome in response to oil fumigation[J]. PLoS one, 2016, 11(12): e0167748.
- [7] 邓业成, 李瑞钰, 杨林林, 等. 加拿大一枝黄花和南美螞蟥菊精油的杀虫活性及化学成分[J]. 广西师范大学学报(自然科学版), 2014, 32(2): 122-129.
- [8] 袁海滨. 野艾蒿 (*Artemisia lavandulaefolia* DC.) 精油的生物活性, 作用机制及安全性研究 [D]. 长春: 东北师范大学, 2010.
- [9] ABDELGALEIL S A M, MOHAMED M I E, SHAWIR M S, et al. Chemical composition, insecticidal and biochemical effects of essential oils of different plant species from Northern Egypt on the rice weevil, *Sitophilus oryzae* L.[J]. J Pestic Sci, 2016, 89(1): 219-229.
- [10] HUA K F, YANG T J, CHIU H W, et al. Essential oil from leaves of *Liquidambar formosana* ameliorates inflammatory response in lipopolysaccharide-activated mouse macrophages[J]. Nat Prod Commun, 2014, 9(6): 869.
- [11] 中华人民共和国农业部. 农药登记毒理学试验方法: GB 15670-1995 [S]. 北京: 中国标准出版社, 1995.
- [12] 中华人民共和国农业部. 农药登记资料规定[R]. 2007-12-08.
- [13] 赵怡楠, 高景林, 王玉洁, 等. 阿维菌素及其混剂对海南中蜂的急性毒性测定及风险评估[J]. 环境昆虫学报, 2014, 36(5): 744-748.
- [14] 李春如, 严景华, 樊美珍, 等. “思壮”虫草菌丝体胶囊毒理学安全性评价[J]. 安徽农业大学学报, 2000, 27(1): 18-22.
- [15] KIM S W, LEE H R, JANG M J, et al. Fumigant toxicity of lamiaceae plant essential oils and blends of their constituents against adult rice weevil *Sitophilus oryzae*[J]. Molecules, 2016, 21(3): 361-371.
- [16] WU Y, ZHANG W J, HUANG D Y, et al. Chemical compositions and insecticidal activities of *Alpinia kwangsiensis* essential oil against *Lasioderma serricorne*[J]. Molecules, 2015, 20(12): 21939-21945.
- [17] MILLET Y, JOUGLARD J, STEINMETZ M D, et al. Toxicity of some essential plant oils. Clinical and experimental study[J]. Clin Toxicol, 1981, 18(12): 1485-1498.