

DOI:10.14188/j.ajsh.2021.04.002

# 通体结香技术产沉香药效学研究进展及药用开发前景

王灿红<sup>1</sup>,王 帅<sup>2</sup>,刘洋洋<sup>1</sup>,杨 云<sup>1</sup>,郭 鹏<sup>2\*</sup>,魏建和<sup>1,2\*</sup>

- (1. 中国医学科学院药用植物研究所海南分所 海南省南药资源保护与开发重点实验室和国家中医药管理局沉香可持续利用重点研究室,海南 海口 570311;  
2. 中国医学科学院药用植物研究所 中草药物质基础与资源利用教育部重点实验室和濒危药材繁育国家工程实验室,北京 100193)

**摘要:** 沉香为名贵南药,作为中医临床常用理气药,记载有“行气止痛、温中止呕、纳气平喘”的功效。现代药效学研究显示,沉香有镇静、镇痛、抗菌、抗炎、抗肿瘤等较广泛的药理活性。前期受资源限制,其药理学研究相对薄弱。课题组对“通体结香技术”的突破,解决了药材来源的瓶颈问题,并开展了系统的药效学研究。针对本课题组已证实的通体沉香的药效进行概述,并比较通体沉香与传统沉香药效作用的异同,为更好地指导通体沉香替代传统沉香在中医药临床应用、深入通体沉香的研究及产品开发提供参考。

**关键词:** 通体沉香;药理作用;作用机制

**中图分类号:** R932.285

**文献标志码:** A

**文章编号:** 2096-3491(2021)04-0328-08

## Pharmacodynamics research progress and medicinal development prospect of Agar-Wit agarwood

WANG Canhong<sup>1</sup>, WANG Shuai<sup>2</sup>, LIU Yangyang<sup>1</sup>, YANG Yun<sup>1</sup>, GUO Peng<sup>2\*</sup>, WEI Jianhe<sup>1,2\*</sup>

- (1. Hainan Provincial Key Laboratory of Resources Conservation and Development of Southern Medicine & Key Laboratory of State Administration of Traditional Chinese Medicine for Agarwood Sustainable Utilization, Hainan Branch Institute of Medicinal Plant, Chinese Academy of Medical Sciences, Haikou 570311, Hainan, China; 2. Key Laboratory of Bioactive Substances and Resources Utilization of Chinese Herbal Medicine, National Engineering Laboratory for Breeding of Endangered Medicinal Materials, Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100193, China)

**Abstract:** As a famous southern medicine, agarwood is commonly used in the clinical practice of traditional Chinese medicine for regulating Qi. Studies on pharmacodynamics show that agarwood has a wide range of pharmacological activities, such as sedation, analgesia, antibacterial, anti-inflammatory and anti-tumor. Owing to the restriction of wild resources, the pharmacological research on agarwood is still relatively weak. With the breakthrough of “whole-tree agarwood-inducing technique”(Agar-Wit), our research team has solved the bottleneck problem of medicinal material sources, and carried out a systematic pharmacodynamic study. In this paper, the pharmacodynamic effects of Agar-Wit agarwood confirmed by our research team are summarized, and the similarities and differences between the pharmacodynamic effects of Agar-Wit agarwood and traditional agarwood are compared, so as to provide reference for better guiding the ap-

收稿日期: 2021-01-19 修回日期: 2021-06-02 接受日期: 2021-08-07

作者简介: 王灿红(1986-),女,硕士,助理研究员,主要从事中药药效及作用机制研究。E-mail: xinzhuangjianpo@163.com

\* 通讯联系人: 郭鹏(1976-),男,研究员,主要从事心血管药理学研究,E-mail: pguo@implad.ac.cn; 魏建和(1970-),男,研究员,主要从事药用植物基因资源、分子育种及次生代谢产物调控研究,E-mail: jhwei@implad.ac.cn

基金项目: 国家重点研发计划项目(2018YFC1706400);中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2016-I2M-2-003);中组部“万人计划”(99950534)及海南省自然科学基金创新团队项目(2017CXTD022)

引用格式:王灿红,王帅,刘洋洋,等. 通体结香技术产沉香的药效学研究进展及药用开发前景[J]. 生物资源, 2021, 43(4): 328-335.

Wang C H, Wang S, Liu Y Y, *et al.* Pharmacodynamics research progress and medicinal development prospect of Agar-Wit agarwood [J]. Biotic Resources, 2021, 43(4): 328-335.

plication of Agar-Wit agarwood in replacing traditional agarwood in traditional Chinese medicine clinical practice, in-depth research on Agar-Wit agarwood and product development.

**Key words:** Agar-Wit agarwood; pharmacological effect; mechanism of action

## 0 引言

沉香为珍贵的含芳香树脂的木材,用作香料,在医药及宗教仪式等。健康白木香本身不能产生沉香,需要通过外界伤害诱导才可结香,其中人工诱导结香为沉香供应和野生沉香的保存提供了途径。然而,目前传统结香方法存在效率低、品质差等问题,所产沉香尚不能满足沉香药用及产业发展需求<sup>[1]</sup>。课题组首次解析了“伤害诱导白木香防御反应形成沉香机制”,揭示了沉香形成的真正原因为各种伤害;创新发明了“通体结香技术”,首次实现整树高效、稳定、优质产生沉香。采用该技术诱导结香20个月所产沉香的质感、化学成分、挥发油及浸出物含量等方面均与优质野生沉香相近,超过《中国药典》对中药沉香的要求<sup>[2]</sup>,其诱导白木香单株产沉香量达到2 444.83~5 860.74 g,是现有诱导技术的4~28倍,实现了沉香大规模生产,为沉香产业化发展及野生沉香资源保护奠定基础<sup>[3]</sup>。

沉香按来源分为进口和国产,进口沉香主要分为沉香属(*Aquilaria* Lam.)的马来沉香(*A. malaccensis* Lamk.) (异名 *A. agallocha* Roxb.)、越南沉香(*A. crasna*)等,主产于马来西亚、印尼、缅甸、越南、印度、柬埔寨等国家。国产沉香为瑞香科(Thymelaeaceae)植物白木香[*A. sinensis* (Lour.) Gilg.]含有树脂的木材,主产于海南、广东、广西、云南、台湾等地<sup>[4]</sup>。沉香常作药用,据统计我国含沉香的中药组方有160余种,日本、韩国、印度等传统医药中均有使用<sup>[5]</sup>。《中国药典》2015版记载,沉香味辛、苦,性微温,归脾、胃、肾经,具有行气止痛、温中止呕、纳气平喘、益气和神之功效<sup>[4]</sup>。中医临床上广泛用于治疗胸腹胀闷疼痛、胃寒呃逆呕吐、肾虚气逆喘急、烦躁心神不宁等病症<sup>[5]</sup>。但是,由于国际需求的增加和过度采伐,沉香野生资源濒临枯竭,且价格昂贵,严重制约了沉香在医药领域的应用。课题组“通体结香技术”的突破解决了资源瓶颈问题。目前,结香技术已在国内、外广泛应用,大批量产出的优质沉香已供应中医药临床和大健康产业<sup>[3,6]</sup>。

沉香作为常用理气中药,其“多成分、多靶点”的优势特点,决定其功效的多样性。目前,有关沉香化学成分研究较多,主要成分有倍半萜、色酮及芳香烃类等<sup>[7]</sup>。现代药效研究表明,沉香有镇静、镇痛、抗

菌、抗炎、抗肿瘤等较广泛的药理作用<sup>[8]</sup>,但均为较简单的功效评价和活性筛选,作用机理尚不清晰,并且现有药效研究尚不能很好地阐释沉香的传统功效。因此,课题组在解决资源问题的前提下,从传统功效现代药效研究、沉香镇静安神及其他药理作用三方面开展了系统、深入的药效评价研究。① 首次研究证实通体沉香具有抗胃溃疡、抗结肠炎、保肝、护心、止呕及平喘作用;② 阐释了通体沉香是通过调节神经递质及其受体相互作用、抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA axis)及调节氨基酸、能量代谢等作用机制发挥镇静促睡眠、抗焦虑及抗抑郁作用;③ 研究还证实了通体沉香也有镇痛抗炎、抗菌、抗氧化、抗肿瘤、提高免疫等药理作用。

## 1 基于沉香传统功效的通体沉香现代药效作用研究

### 1.1 调节胃肠道作用

沉香对胃痛有显著疗效,治疗脘腹(包括胃、大小肠、肝、脾脏等)胀痛疗效好,但其治疗胃肠道疾病的作用机理尚不清晰。先前有报道,发现小鼠腹腔注射2 g/mL水煮醇沉液能缓解新斯的明引起的肠管紧张性痉挛;10 mg/mL沉香水煮液可抑制体外豚鼠肠管自主收缩,又能对抗组胺、乙酰胆碱等引起的肠痉挛性收缩<sup>[9]</sup>。沉香对低纤维素和洛哌丁胺所致的便秘有导泻作用<sup>[10]</sup>。据已有研究,我们推测沉香可能通过改善胃肠动力障碍发挥胃肠道调节作用。为此,课题组开展研究证实<sup>[11]</sup>通体沉香醇提物能显著增强胃排空和抑制胃溃疡的发生,溃疡抑制率高达73%,且作用优于市售沉香。还证实沉香醇提物可显著提高肠推进速率,减轻结肠损伤,作用与野生沉香相似,优于火烙沉香;通过上调抗氧化核因子E2相关因子2-抗氧化反应元件(nuclear factor E2 related factor 2-antioxidant response element, Nrf2-ARE)和下调炎症核转录因子NF- $\kappa$ B(nuclear transcription factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)信号通路发挥抗结肠炎作用<sup>[12]</sup>。上述研究表明,沉香既能缓解药物引起的肠痉挛性收缩,又能增强平滑肌收缩,其对消化道系统具有“双向调节”作用,提示沉香可能作用于交感和副交感神经发挥作用,解释了沉香既能解除胃肠道痉挛疼痛又能促进胃肠动力缓解便秘的原因。

## 1.2 保肝作用

现代药效研究报道,沉香叶醇提取物、沉香复方制剂(益气散结消水汤、肝复乐)等有肝脏保护作用<sup>[13]</sup>,但沉香本身的肝脏保护及机制研究尚未见报道。课题组分别采用化学药物四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl<sub>4</sub>)<sup>[14]</sup>和5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)<sup>[15]</sup>诱导小鼠急性和慢性肝损伤模型,首次评价了通体沉香醇提取物保肝作用并初步探究其作用机制。结果发现,通体沉香醇提取物可显著降低肝脏指数、谷草转氨酶(glutamic oxalacetic transaminase, AST)和谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)水平,减轻药物诱导的肝脏组织的病理损伤程度,且同等剂量下作用野生沉香作用相当,优于火烙沉香,通过上调Nrf2-ARE和下调NF-κB信号通路信使核糖核酸(messenger ribonucleic acid, mRNA)水平发挥保肝作用。课题组首次发现,通体沉香对药物诱导的急、慢性肝损伤具有保护作用,这为沉香保肝作用的深入研究、中医临床应用及保肝医药产品的研制等提供理论依据和数据支撑。

## 1.3 抗心肌缺血作用

有研究报道,八味沉香胶囊、八味沉香散、蒙药八味沉香胶囊、藏药八味沉香散对心肌缺血有保护作用<sup>[16,17]</sup>,但沉香本身的心脏保护及作用机制研究尚未见报道。课题组分别采用药物异丙肾上腺素(isoprenaline, ISO)及冰水浸泡联合ISO诱导大鼠心肌缺血及气滞血瘀心肌缺血病症结合模型,首次评价了通体沉香醇提取物的心脏保护作用及初步机制研究。结果发现<sup>[18]</sup>,通体沉香醇提取物能显著降低心肌酶肌酸激酶(creatine kinase, CK)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、ALT和AST活性及全血粘度和血浆比粘度;改善心电图的异常,降低心电图T波及ST段的抬高;减轻心肌组织的病理损伤程度,且同等剂量下的作用与野生沉香醇提取物作用相当。作用机制研究发现,通体沉香可降低血浆中脂质过氧化物(lipid peroxide, LPO)和过氧化氢(hydrogen peroxide, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)水平,升高总抗氧化能力(total antioxidant capacity, T-AOC)和过氧化氢酶(catalase, CAT)水平,降低血清中5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、内皮素(endothelin, ET)、血栓烷素B<sub>2</sub>(thromboxane B<sub>2</sub>, TXB<sub>2</sub>)及前列腺素E<sub>2</sub>(prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>)的分泌水平和Bax、Bad及Bik表达,升高Nrf2、血红素氧合酶-1(heme oxidase, HO-1)及谷胱甘肽巯基转移酶(glutathione S-transferase, GS)T和B细胞淋巴瘤/白血病-2(B cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2)的表达,通过抗氧

化、改善血管微循环、调节内皮因子分泌及抗凋亡等发挥心脏保护作用<sup>[19]</sup>。课题组研究发现,通体沉香可抗心肌缺血,这为沉香心脏保护作用的深入研究、临床应用及心血管疾病医药产品的研制等提供实验依据。

## 1.4 止呕作用

药用记载:“沉香可止转筋吐、温胃散寒、温中止呕”。但迄今有关沉香止呕的作用研究尚未见报道。课题组采用顺铂诱导家鸽呕吐模型,首次评价通体沉香醇提取物止呕作用。结果发现,沉香醇提取物可显著延长呕吐潜伏期、减少呕吐次数和呕吐频率,减轻胃组织的病理损伤,降低致呕神经递质5-HT和多巴胺(dopamine, DA)水平,发挥显著止呕作用,且沉香醇提取物作用与阳性药甲氧氯普胺相当,优于同等剂量下野生沉香和火烙沉香醇提取物,这为沉香临床用于肿瘤患者化疗所致严重呕吐副作用、止呕作用深入研究及止呕医药产品研制等提供理论和数据参考<sup>[20]</sup>。

## 1.5 平喘作用

前期有研究报道,发现沉香醇提取物能明显延长磷酸组胺引起的哮喘潜伏期<sup>[21]</sup>。还有报道沉香化学成分卞基丙酮、芫花素、木犀草素等具有祛痰、止咳及平喘作用,但沉香止咳平喘的作用机理尚未见报道<sup>[22]</sup>。课题组采用卵清蛋白(ovalbumin, OVA)诱导小鼠哮喘模型,首次评价了通体沉香醇提取物的平喘及作用机制。结果发现,通体沉香醇提取物能显著降低哮喘次数,降低外周血白细胞和嗜酸性粒细胞数,减轻哮喘小鼠肺组织的病理损伤程度,且同等剂量下作用优于野生沉香和火烙沉香醇提取物;作用机制研究发现可能与抗炎和抗凋亡作用相关<sup>[23]</sup>。课题组研究也证实了沉香可平喘,但具体作用机制需深入研究阐释。

# 2 通体沉香镇静安神作用研究

## 2.1 镇静促睡眠作用

早在20世纪90年代就发现,沉香总挥发油分离的α-沉香呋喃具有中枢抑制活性,其中50 mg/kg可延长睡眠时间,25 mg/kg可轻度抑制小鼠自主活动<sup>[24]</sup>。沉香石油醚和苯提取物能减少小鼠自主活动,苯提取物还能协助戊巴比妥钠延长睡眠<sup>[25]</sup>。后来又发现沉香成分jinkoh-eremol和沉香螺醇能减轻甲基苯丙胺和阿扑吗啡引起的自主震颤,发挥镇静作用<sup>[26]</sup>。沉香挥发油吸入具有镇静作用;分离的挥发性成分卞基丙酮、α-古芸烯和水菖蒲烯均有镇静作用<sup>[27]</sup>。给小鼠吸入沉香卞基丙酮,也发现有镇静

作用。近来研究发现,沉香气体吸入能够促进动物睡眠,改善失眠状态,但对情绪无显著影响,这种作用主要与气体吸入给药对氨基酸类神经递质的调节作用有关<sup>[28]</sup>。但沉香镇静促睡眠作用机理一直未得到阐释。课题组研究也发现,通体沉香挥发油能显著抑制小鼠自主活动,协同戊巴比妥钠促睡眠<sup>[29,30]</sup>,且给药14天内未出现明显耐药现象,关于作用机制的进一步研究发现,通体沉香挥发油的镇静催眠作用可以被 $\gamma$ -氨基丁酸A( $\gamma$ -aminobutyric acid<sub>A</sub>, GABA<sub>A</sub>)受体特异性拮抗剂牡丹荷包碱和氟马西尼阻断;通体沉香挥发油和地西洋对GABA<sub>A</sub>受体基因表达影响不同,这可能是通体沉香挥发油不产生耐药性而地西洋有耐药性的原因。为了进一步验证通体沉香挥发油对GABA<sub>A</sub>受体功能的影响,又在神经胶质瘤细胞(SH-SY5Y)上开展了Cl<sup>-</sup>内流实验,结果发现沉香挥发油能显著促进Cl<sup>-</sup>内流,验证了其促催眠作用是通过增强GABA<sub>A</sub>受体功能实现的<sup>[30]</sup>。

## 2.2 抗焦虑及抗抑郁作用

沉香的化学成分沉香松香酸A(aquilarabietic acids A, CAS: 1422962-35-3)、沉香松香酸H(aquilarabietic acids H, CAS: 1422962-42-2)和沉香松香酸I(aquilarabietic acids I, CAS: 1210347-55-9) 10  $\mu$ mol/L具有抗抑郁作用,均能抑制大鼠突触对去甲肾上腺素的摄取,沉香松香酸A的IC<sub>50</sub>值为 $9.1 \times 10^{-7}$  mol/L,沉香松香酸B(aquilarabietic acids B, CAS: 1422962-36-4)能通过抑制大鼠大脑突触对五羟色胺的摄取而起到抗抑郁作用,其IC<sub>50</sub>为 $3.2 \times 10^{-6}$  mol/L<sup>[31]</sup>。课题组研究发现,通体沉香挥发油可缓解束缚应激所致小鼠焦虑、抑郁样行为,抑制慢性睡眠剥夺所致小鼠焦虑、抑郁样行为,通过降低白介素1 $\alpha$ (interleukin-1 $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ )、白介素1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )及白介素6(interleukin-6, IL-6)和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)基因和蛋白表达水平,抑制HPA轴上、下游激素及受体促皮质素释放因子(corticotropin releasing factor, CRF)、促皮质素释放因子受体1(corticotropin releasing factor receptor1, CRFR1)、促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)和皮质酮(cortisol, CORT)的水平,发挥显著抗焦虑及抗抑郁作用<sup>[32]</sup>。

化合物靶点预测显示,通体沉香挥发油可通过调节神经配体-受体相互作用等多条通路发挥神经调节作用,筛选到11个化合物和9个生物标志物对失眠、焦虑和抑郁治疗靶点具有潜在作用<sup>[33]</sup>。综上所述,课题组研究发现通体沉香对中枢神经系统具

有镇静(催眠和抗焦虑)和兴奋(抗抑郁)的“双重调节”作用。面对当下日趋严重的失眠、焦虑、抑郁等精神问题,沉香对中枢神经系统的调节作用及机理值得深入探究和阐释。

## 3 通体沉香其他方面药理作用

### 3.1 镇痛抗炎

有研究发现沉香醇提液及石油醚部位可延长热板小鼠痛阈,正丁醇部位可抑制醋酸引起小鼠扭体<sup>[34]</sup>。沉香对热板和醋酸痛均有抑制作用<sup>[35]</sup>,抑制二甲苯引起的耳肿胀,抑制醋酸所致的毛细血管通透性增高。沉香乙酸乙酯提取物可下调p38丝裂原活化蛋白激酶(p38mitogen-activated protein kinase, p38MAPK)通路发挥抗炎作用<sup>[36]</sup>。体外实验发现通体沉香色酮成分有显著抗炎作用,作用机制与下调信号传导与转录激活因子1/3(signal transducer and activator of transcription 1/3, STAT1/3)和细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase1/2, ERK1/2)信号通路有关<sup>[37]</sup>。近来又发现,沉香精油通过抑制p-STAT3和炎性细胞因子IL-1 $\beta$ 和IL-6的表达发挥抗炎作用<sup>[38]</sup>。课题组体外实验发现,通体沉香色酮<sup>[39]</sup>和倍半萜<sup>[40]</sup>均有显著抗炎作用。体内实验也发现,通体沉香醇提物可延长痛阈,减少扭体次数,减轻耳和脚趾肿胀程度(研究待发表),与已有文献报道相一致,表明通体沉香具有显著镇痛抗炎作用。已有研究均显示,沉香有较好的镇痛抗炎作用,表明其治疗疼痛(心绞痛、胃痛等)、炎症性疾病(胃肠炎、肺炎、肝炎等)有较好的应用前景。

### 3.2 抗菌

沉香叶、沉香药材和沉香皮的提取液均有不同程度的抗菌作用<sup>[41]</sup>。沉香醇提物的乙酸乙酯萃取部分对金黄色葡萄球菌和耐药金黄色葡萄球菌均有显著抑制作用<sup>[42]</sup>。课题组研究也发现,沉香挥发油可抑制金黄色葡萄球菌和枯草芽胞杆菌,但对大肠杆菌不敏感<sup>[43]</sup>。古记载沉香可杀菌、防蛀,现代研究也证实沉香可抗菌,但具体的抑菌谱及抑菌机制仍不清楚。因此,针对全球细菌耐药性问题,有必要对沉香的抗菌作用开展深入研究。

### 3.3 抗肿瘤

沉香挥发油可抑制胰腺癌细胞MIA PaCa-2迁移和诱导细胞凋亡,IC<sub>50</sub>值分别为 $(11 \pm 2.18)$   $\mu$ g/mL和10  $\mu$ g/mL,作用机制可能为抑制细胞核的聚合和破坏线粒体膜;还能抑制结肠癌HCT-116细胞增殖<sup>[44,45]</sup>。此外,还发现沉香aquilarin A的衍生物可

显著抑制胃腺癌细胞 MGC-803 和肝癌细胞 SMMC-7721 增殖<sup>[46]</sup>。课题组研究也发现,沉香色酮类化合物可显著抑制 SMMC-7721、MGC-803、卵巢癌 OV-90 及乳腺癌 MCF 细胞活性,IC<sub>50</sub> 值分别为 20~40 μg/mL, 22~44 μg/mL, 22~37 μg/mL 和 19~36 μg/mL<sup>[47]</sup>,研究表明沉香可广谱抗癌,但其作用机理尚不清楚。

### 3.4 提高免疫功能

沉香色酮衍生物可抑制分化集群 8(cluster of differentiation 8, CD8)和树突细胞的增殖,抑制 NF-κB 和 STAT1/3 的表达,调节机体自身和固有免疫,可辅助治疗慢性炎性、多发性疾病<sup>[37]</sup>。沉香倍半萜衍生物可抑制 STAT 信号通路调节机体自身和固有免疫,可辅助治疗免疫障碍性疾病<sup>[48]</sup>。课题组研究也发现<sup>[49]</sup>,沉香醇提物可升高正常和免疫抑制小鼠的足趾肿胀程度、胸腺和脾脏指数、淋巴细胞增殖能力、抗体生成数及血清半数溶血值水平,提示沉香可增强小鼠免疫功能。

### 3.5 抗氧化

沉香挥发油对 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的肾上腺嗜铬细胞 PC12 氧化损伤有保护作用,降低 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 所致活性氧(reactive oxygen species, ROS)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)的升高,增强细胞存活率、SOD(superoxide dismutase)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)的活力<sup>[50]</sup>。通过体外一氧化氮诱导人血红蛋白氧化实验,发现沉香乙酸乙酯提取物具有较强的抗氧化活性<sup>[51]</sup>。课题组研究发现,通体沉香色酮化合物对 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 所致的心肌细胞 H<sub>2</sub>C<sub>2</sub> 的氧化损伤有显著保护作用,降低 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 所致 LDH、MDA 的升高,增强细胞存活率、SOD 和 GSH-Px 活性及谷胱甘肽(glutathione, GSH)含量(研究待发表)。当前诸多疾病的发病机理均与氧化损伤有关,大量研究显示沉香可抗氧化,对药物诱导的各种组织细胞氧化损伤均有保护作用,提示沉香可作为氧化损伤性疾病的辅助治疗药物。

### 3.6 其他作用

沉香多成分、多靶点的优势决定了其药理作用的广泛性。除了上述药理作用外,沉香还具有降糖、降脂、肾脏保护、防骨质增生、治疗输尿管结石等作用。然而,目前沉香药理学研究尚处于起步阶段,其药效物质基础及作用机理均有待深入研究阐释。

## 4 结语及展望

综上所述,课题组药效研究表明,通体沉香有较好的镇静安神(促睡眠、抗焦虑、抗抑郁)、抗胃溃疡、

抗结肠炎、抗心肌缺血、保肝、止呕、平喘、镇痛抗炎、抗菌、抗癌、提高免疫、抗氧化等广泛药理作用。其中镇静安神作用优于阳性药地西洋,且不产生耐药性;抗胃溃疡作用优于市售沉香;止呕和平喘作用优于野生沉香和火烙沉香;抗结肠炎、保肝和抗心肌缺血作用与野生沉香作用相当,优于火烙沉香,提示通体沉香可代替野生沉香应用于医药研究领域。

沉香为理气中药,本草记载其药用功效多样,现代研究报道其临床应用和药理作用广泛,在治疗消化、呼吸、心脑血管及神经系统疾病方面均疗效显著。然而,沉香临床多以复方制剂应用,其本身所起作用尚不明确,药效研究大多停留在粗提物水平,药效物质基础、临床疗效及作用机理等均有待深入研究阐释,且现有的药效研究也尚不能完全阐释沉香的传统功效,非常有必要对其药效物质及机理进行深入的研究与挖掘。因此,未来解决的重点是基于沉香传统功效,借鉴中药现代化的研究技术、方法,揭示沉香“多成分、多靶点”的优势特点,不断创新发现新的先导化合物,明确通体沉香作为天然“香药”独特的药效物质基础及作用机理,为更好地指导沉香中医药临床应用、养身香开发及新药研制提供实验参考,同时为推动沉香广泛用于人类健康及沉香千亿元大健康产业的形成和发展提供理论依据和数

## 参考文献

- [1] Pojanagaroen S, Kaewrak C. Mechanical methods to stimulate aloes wood formation in *Aquilaria crassna* Pierre ex H. Lec. (Kritsana) trees [J]. Acta Horticulturae, 2005, 676: 88-93.
- [2] Zhang X L, Liu Y Y, Wei J H, et al. Production of high-quality agarwood in *Aquilaria sinensis* trees via whole-tree agarwood-induction technology [J]. Chin Chem Lett, 2012, 23(6): 727-730.
- [3] Liu Y Y, Chen H Q, Yang Y, et al. Whole-tree agarwood-inducing technique: an efficient novel technique for producing high-quality agarwood in cultivated *Aquilaria sinensis* trees [J]. Molecules, 2013, 18(3): 3086-3106.
- [4] 国家药典委员会编. 中华人民共和国药典(一部) [S]. 2015年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 185. National Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China (1) [S]. 2015 edition. Beijing: China Medical Science Press, 2015: 185.
- [5] 苏娟, 刘钊, 李荣春, 等. 含沉香中药方剂的文献研究 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(4): 1853-1855. Su J, Liu Z, Li R C, et al. Literature research of tradi-

- tional Chinese medicine prescription containing agarwood [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2017, 32 (4): 1853-1855.
- [6] 张玉, 闫号, 徐雪峰. 关于海南沉香种植现状的调查 [J]. *生物技术世界*, 2016, 13(3): 75.  
Zhang Y, Yan H, Xu X F. Investigation on the cultivation status of aloes in hainan [J]. *Biotech World*, 2016, 13(3): 75.
- [7] 田燕泽, 秘效媛, 朴香兰. 沉香的化学成分、药理活性与临床应用研究进展 [J]. *中央民族大学学报 (自然科学版)*, 2010, 19(1): 77-81.  
Tian Y Z, Mi X Y, Piao X L. Studies on chemical constituents, pharmaceutical effects and clinical application of *Aquilaria sinensis* [J]. *J Muc (Nat Sci Edit) J Central Univ Natl Nat Sci Ed*, 2010, 19 (1): 77-81.
- [8] Wang S, Yu Z X, Wang C H, *et al.* Chemical constituents and pharmacological activity of agarwood and *Aquilaria* plants [J]. *Molecules*, 2018, 23(2): 342.
- [9] 周永标. 沉香对肠平滑肌的药理作用 [J]. *中药通报*, 1988, 13(6): 40-42, 64.  
Zhou Y B. Pharmacological actions of *Lignum Aquilariae Resinatum (Aquilaria agallocha Roxb.)* on the smooth muscle of intestines [J]. *Tradit Chin Med Bull*, 1988, 13(6): 40-42, 64.
- [10] Kakino M, Tazawa S, Maruyama H, *et al.* Laxative effects of agarwood on low-fiber diet-induced constipation in rats [J]. *BMC Complement Alter Med*, 2010, 10(1): 68-76.
- [11] 刘洋洋, 王帅, 周岳, 等. “通体结香技术”所产沉香提取物对胃肠动力及胃溃疡的作用 [J]. *国际药学研究杂志*, 2016, 43(6): 1076-1081.  
Liu Y Y, Wang S, Zhou Y, *et al.* Effect of agarwood extracts produced by the whole-tree agarwood-inducing technique on gastrointestinal motility and gastric ulcer [J]. *J Inter J Pharma Res*, 2016, 43(6): 1076-1081.
- [12] Wang C H, Wang S, Peng D Q, *et al.* Agarwood extract mitigates intestinal injury in fluorouracil-induced mice [J]. *Biol Pharm Bull*, 2019, 42(7): 1112-1119.
- [13] Alam J, Mujahid M, Badruddeen, *et al.* Hepatoprotective potential of ethanolic extract of *Aquilaria agallocha* leaves against paracetamol induced hepatotoxicity in SD rats [J]. *J Tradit Complement Med*, 2017, 7(1): 9-13.
- [14] 王灿红, 王帅, 彭德乾, 等. 沉香醇提取物对四氯化碳致小鼠急性肝损伤的保护作用 [J]. *中国现代中药*, 2017, 19(8): 1091-1096.  
Wang C H, Wang S, Peng D Q, *et al.* Protective effects of alcohol extract of agarwood on acute liver injury induced by carbon tetrachloride in mice [J]. *Mod Chin Med*, 2017, 19(8): 1091-1096.
- [15] 王灿红, 王帅, 彭德乾, 等. 通体沉香醇提取物对氟尿嘧啶致小鼠肝损伤的保护作用 [J]. *国际药学研究杂志*, 2018, 45(3): 187-197.  
Wang C H, Wang S, Peng D Q, *et al.* Protective effect of whole-tree agarwood-inducing technique-produced agarwood alcohol extracts on the fluorouracil-induced liver injury in mice [J]. *J Inter Pharma Res*, 2018, 45(3): 187-197.
- [16] 李月玲, 杨玉梅, 钱立娜, 等. 八味沉香胶囊对心肌缺血大鼠心肌形态结构和NF- $\kappa$ B表达的影响 [J]. *中国医院药学杂志*, 2011, 31(12): 959-961.  
Li Y L, Yang Y M, Qian L N, *et al.* Effects of Bawei Chenxiang capsule on the ultrastucture of myocardial histiocyte and NF- $\kappa$ B expression in myocardium of rats with ischemia injury [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2011, 31 (12): 959-961.
- [17] 李永芳, 杨梅, 寇毅英, 等. 八味沉香散对异丙肾上腺素诱导大鼠心肌缺血损伤的保护作用 [J]. *中药药理与临床*, 2008, 24(2): 63-65.  
Li Y F, Yang M, Kou Y Y, *et al.* Cardioprotective effects of Baweichenxiang powder on myocardial injury induced by isoproterenol in rats [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2008, 24(2): 63-65.
- [18] 王灿红, 彭德乾, 刘洋洋, 等. 沉香醇提取物对大鼠气滞血瘀心肌缺血的保护作用 [J]. *药物评价研究*, 2019, 42(7): 1279-1285.  
Wang C H, Peng D Q, Liu Y Y, *et al.* Protective effect of agarwood alcohol extracts on myocardial ischemia injury in rats with qi stagnation and blood stasis [J]. *Drug Eval Res*, 2019, 42(7): 1279-1285.
- [19] Wang C H, Peng D Q, Liu Y Y, *et al.* Agarwood alcohol extract ameliorates isoproterenol-induced myocardial ischemia by inhibiting oxidation and apoptosis [J]. *Cardiol Res Pract*, 2020, 2020: 3640815.
- [20] 王灿红, 彭德乾, 刘洋洋, 等. 沉香醇提取物对顺铂诱导家鸽呕吐的止呕作用研究 [J]. *中国现代中药*, 2020, 22(10): 1611-1617.  
Wang C H, Peng D Q, Liu Y Y, *et al.* Anti-vomiting effect of agarwood alcohol extract on vomiting pigeon model induced by cisplatin 6[J]. *Mod Chin Med*, 2020, 22(10): 1611-1617.
- [21] 周富强, 田素英, 潘建龙, 等. 樟树茎与沉香醇提取物药理作用对比研究 [J]. *中医学报*, 2013, 28(12): 1849-1850.  
Zhou F Q, Tian S Y, Pan J L, *et al.* Contrastive study on the pharmacological action of alcohol extract *Caulis Cinnamomi Camphorae* and *Lignum Aquilariae Sinensis* [J]. *China J Chin Med*, 2013, 28(12): 1849-1850.
- [22] 李红念, 梅全喜, 林焕泽, 等. 沉香的化学成分、药理

- 作用和临床应用研究进展[J]. 中国药房, 2011, 22(35): 3349-3351.
- Li H N, Mei Q X, Lin H Z, *et al.* Research progress on chemical components, pharmacological action and clinical application of agarwood [J]. Chin pharm, 2011, 22(35): 3349-3351.
- [23] 王灿红, 彭德乾, 刘洋洋, 等. 沉香醇提取物对哮喘小鼠的平喘作用及其机制研究[J/OL]. (2020-08-16)[2021-06-07]. 中国中药杂志. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20210520.704>
- Wang C H, Peng D Q, Liu Y Y, *et al.* Anti-asthmatic effect of agarwood alcohol extract in mice and its mechanism [J/OL]. (2020-08-16)[2021-06-07]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2021. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20210520.704>
- [24] 中国医学科学院药物研究所. 中草药现代研究[M]. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1995: 100.
- Chinese Academy of Medical Sciences. Modern research on Chinese herbal medicine [M]. Beijing: Beijing Med Univ Chin Union Med Univ Pre, Beijing, 1995: 100.
- [25] Okugawa H, Ueda R, Matsumoto K, *et al.* Effect of jinkoh-eremol and agarospirol from agarwood on the central nervous system in mice [J]. Planta Med, 1996, 62(1): 2-6.
- [26] Takemoto H, Ito M, Shiraki T, *et al.* Sedative effects of vapor inhalation of agarwood oil and spikenard extract and identification of their active components [J]. J Nat Med, 2008, 62(1): 41-46.
- [27] Miyoshi T, Ito M, Kitayama T, *et al.* Sedative effects of inhaled benzylacetone and structural features contributing to its activity [J]. Biol Pharm Bull, 2013, 36(9): 1474-1481.
- [28] 梁宇, 孔德文, 周启蒙, 等. 沉香气体吸入给药通过影响神经递质调节小鼠睡眠的作用研究[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(6): 71-77.
- Liang Y, Kong D W, Zhou Q M, *et al.* Effect of agarwood gas on the sleep of mice by regulating neurotransmitters [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2019, 35(6): 71-77.
- [29] 王帅, 周岳, 马富超, 等. 通体沉香对小鼠催眠和自主活动抑制作用 [J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(6): 1082-1087.
- Wang S, Zhou Y, Ma F C, *et al.* Effect of agarwood produced by whole-tree agarwood-inducing technique on hypnotic and spontaneous activity inhibition of mice [J]. J Int Pharm Res, 2016, 43(6): 1082-1087.
- [30] Wang S, Wang C H, Peng D Q, *et al.* Agarwood essential oil displays sedative-hypnotic effects through the GABAergic system [J]. Molecules, 2017, 22(12): 2190-2208.
- [31] Yang L, Qiao L, Ji C, *et al.* Antidepressant abietane diterpenoids from Chinese eaglewood [J]. J Nat Prod, 2013, 76(2): 216-222.
- [32] Wang S, Wang C H, Yu Z X, *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): 3468-3482.
- [33] 王灿红, 王帅, 彭德乾, 等. 沉香挥发油成分-靶点预测研究 [J]. 中国药理学杂志, 2019, 54(23): 1958-1964.
- Wang C, Wang S, Peng D Q, *et al.* Prediction and analysis of the components and therapeutic targets of agarwood essential oil [J]. Chin Pharm J, 2019, 54(23): 1958-1964.
- [34] 熊礼燕, 姬国玺, 林励, 等. 沉香镇痛有效部位及其物质基础研究 [J]. 时珍国医国药, 2014, 25(8): 1842-1844.
- Xiong L Y, Ji G X, Lin L, *et al.* Study on analgesic effective parts and active substance of *Aquilaria sinensis* (Lour.) Gilg [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2014, 25(8): 1842-1844.
- [35] 李红念, 梅全喜, 林焕泽, 等. 沉香叶与沉香药材镇痛作用的对比研究 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(8): 1958-1959.
- Li H N, Mei Q X, Lin H Z, *et al.* Comparative study on analgesic effects of agarwood leaf and agarwood herb [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2012, 23(8): 1958-1959.
- [36] Kumphune S, Prompunt E, Phaebuaw K, *et al.* Anti-inflammatory effects of the ethyl acetate extract of *Aquilaria crassna* inhibits LPS-induced tumour necrosis factor- $\alpha$  production by attenuating P38 MAPK activation [J]. Int J Green Pharm, 2011, 5(1): 43.
- [37] Zhu Z X, Gu Y F, Zhao Y F, *et al.* GYF-17, a chloride substituted 2-(2-phenethyl)-chromone, suppresses LPS-induced inflammatory mediator production in RAW<sub>264.7</sub> cells by inhibiting STAT1/3 and ERK1/2 signaling pathways [J]. Int Immunopharmacol, 2016, 35: 185-192.
- [38] 高小力, 张倩, 霍会霞, 等. 沉香精油通过抑制 p-STAT3 和 IL-1 $\beta$ /IL-6 产生抗炎作用[J]. 中国药理学杂志, 2019, 54(23): 1951-1957.
- Gao X L, Zhang Q, Huo H X, *et al.* Anti-inflammatory effect of Chinese agarwood essential oil via inhibiting p-STAT3 and IL-1 $\beta$ /IL-6 [J]. Chin Pharm J, 2019, 54(23): 1951-1957.
- [39] 余章昕, 王灿红, 陈德力, 等. 通体结香技术产沉香的

- 倍半萜及其抗炎活性研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(19): 4196-4202.
- Yu Z X, Wang C H, Chen D L, *et al.* Anti-inflammatory sesquiterpenes from agarwood produced via whole-tree agarwood-inducing technique of *Aquilaria sinensis* [J]. China J Chin Mater Med, 2019, 44(19): 4196 - 4202.
- [40] 刘洋洋, 陈德力, 郑威, 等. 通体结香技术产沉香的2-(2-苯乙基)色酮类化合物及其抗炎活性研究[J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(5): 789-794.
- Liu Y Y, Chen D L, Zheng W, *et al.* 2-(2-Phenylethyl) chromones and anti-inflammation of agarwood produced via whole-tree agarwood-inducing technique from *Aquilaria sinensis* [J]. Nat Prod Res Dev, 2018, 30(5): 789-794.
- [41] 廖建良, 吴国祥, 曾令达, 等. 沉香提取物的抑菌活性[J]. 江苏农业科学, 2013, 41(6): 285-287.
- Liao J L, Wu G X, Zeng L D, *et al.* Antibacterial activity of aloes extract [J]. Jiangsu Agric Sci, 2013, 41(6): 285-287.
- [42] 雷智东. 沉香抗菌活性成分的研究[D]. 广州: 广东药学院, 2015.
- Lei Z D. Study on the antimicrobial activity constituents of the *Aquilaria sinensis* [D]. Guangzhou: Guangdong Pharmaceutical University, 2015.
- [43] Chen H Q, Yang Y, Xue J, *et al.* Comparison of compositions and antimicrobial activities of essential oils from chemically stimulated agarwood, wild agarwood and healthy *Aquilaria sinensis* (Lour.) Gilg trees [J]. Molecules, 2011, 16(6): 4884-4896.
- [44] Dahham S S, Tabana Y M, Ahmed Hassan L E, *et al.* *In vitro* antimetastatic activity of agarwood (*Aquilaria crassna*) essential oils against pancreatic cancer cells [J]. Alex J Med, 2016, 52(2): 141-150.
- [45] Dahham S S, Hassan L E A, Ahamed M B K, *et al.* *In vivo* toxicity and antitumor activity of essential oils extract from agarwood (*Aquilaria crassna*) [J]. BMC Complementary Altern Med, 2016, 16(1): 236-247.
- [46] Wang Q H, Peng K, Tan L H, *et al.* Aquilarin A, a new benzenoid derivative from the fresh stem of *Aquilaria sinensis* [J]. Molecules, 2010, 15(6): 4011-4016.
- [47] Liu Y Y, Chen D L, Yu Z X, *et al.* New 2-(2-phenylethyl) chromone derivatives from agarwood and their inhibitory effects on tumor cells [J]. Nat Prod Res, 2020, 34(12): 1721-1727.
- [48] Zhu Z, Zhao Y, Huo H, *et al.* HHX-5, a derivative of sesquiterpene from Chinese agarwood, suppresses innate and adaptive immunity via inhibiting STAT signaling pathways [J]. Eur J Pharmacol, 2016, 791: 412-423.
- [49] 王灿红, 彭德乾, 吴玉兰, 等. 通体结香技术产沉香醇提物增强免疫作用研究 [J]. 时珍国医国药, 2020, 31(5): 1073-1075.
- Wang C H, Peng D Q, Wu Y L, *et al.* Study on enhancing immune function of agarwood alcohol extract produced via whole-tree agarwood-inducing technique of *Aquilaria sinensis* [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2020, 31(5): 1073-1075.
- [50] 熊礼燕, 李丽月, 林励, 等. 沉香挥发油对 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 致 PC12 细胞氧化损伤的保护作用[J]. 中药新药与临床药理, 2014, 25(1): 28-32.
- Xiong L Y, Li L Y, Lin L, *et al.* Protective effects of Lignum Aquilariae Resinatum essential oil on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative damage of PC12 cells [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2014, 25(1): 28-32.
- [51] Miniyar P B, Chitre T S, Deuskar H J, *et al.* Antioxidant activity of ethyl acetate extract of *Aquilaria agallocha* on nitrite-induced methaemoglobin formation [J]. Int J Green Pharma, 2008, 2(2): 43-45.

□

(编辑: 杨晓翠)