

乳香的化学成分和药理活性研究进展

常允平^{1,2}, 韩英梅^{1*}, 张俊艳^{1,2}

1. 天津药物研究院 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193

2. 天津中医药大学, 天津 300193

摘要: 乳香为橄榄科植物乳香树或同属植物的胶状树脂, 主要含有五环三萜、四环三萜、大环二萜等萜类和多种挥发油类成分。研究表明药用乳香具有抗炎、抗肿瘤、抗哮喘、抗氧化等药理活性, 有潜在的药用价值。综述了乳香化学成分和药理作用研究进展, 为乳香的进一步研究提供参考。

关键词: 乳香; 乳香酸; 乙酰基-11-羰基- β -乳香酸; 抗肿瘤; 抗炎

中图分类号: R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2012)01-0052-08

Research advance on chemical constituents and pharmacological action of *Boswellia carterii*

CHANG Yun-ping^{1,2}, HAN Ying-mei¹, ZHANG Jun-yan^{1,2}

1. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: Frankincense, the gum resin of *Boswellia carterii* or the other plants belonging to the same species, mainly consists of chemical constituents such as terpenes (tetra- and penta-cyclic triterpenes, diterpenes) and essential oil. Investigations on the pharmacological effects of the resin have demonstrated its anti-inflammatory, antitumor, anti-asthma, anti-oxidative activities etc., and these results indicate potential medicinal value of this material. In this review, the recent progresses in the research of chemical constituents and pharmacological activities are summarized, which will provide reference for further research of *B. carterii*.

Key words: *Boswellia carterii* Birdw.; boswellic acid; acetyl-11-keto- β -boswellic acid; antitumor; anti-inflammation

乳香是橄榄科植物乳香树 *Boswellia carterii* Birdw. 及同属植物的树干切口中渗出的坚硬胶状树脂, 在西方常作为香熏料用于宗教场合祭拜神灵, 而在中国中医和印度阿育吠陀医学中则作为药材广泛使用。中药乳香基源植物是乳香树, 产自索马里和埃塞俄比亚; 印度药用乳香为齿叶乳香树 *B. serrata* Roxb., 产自印度。在我国, 乳香之名始载于《名医别录》, 后《本草拾遗》、《本草纲目》均有记载并沿用至今, 认为其辛散温通, 具有活血行气、通经止痛、消肿生肌、追毒之功效, 广泛用于风湿、类风湿性关节炎和骨关节炎的治疗; 在印度的传统医学中, 乳香制剂常被用来治疗各种炎症性疾病。自 20 世纪中后期开始, 国内外对乳香化学成分和药

理活性的研究逐渐增多, 目前为止已从药用乳香中分离得到五环三萜、四环三萜和大环二萜以及多种挥发油类化学成分, 其中一些成分具有抗炎、抗肿瘤、抗溃疡、抗哮喘、抗氧化等药理活性, 具有潜在的开发应用价值。就国内外对乳香的化学成分和药理活性的研究进展做一综述, 为乳香的开发利用提供参考。

1 化学成分

乳香的化学成分研究始于 19 世纪末, 自从乳香中分离得到 α -乳香酸 (α -boswellic acid) 和 β -乳香酸的混合物以来, 已报道的化学成分有五环三萜、四环三萜和大环二萜类以及 20 余种挥发油类成分、阿拉伯糖、木糖等。

收稿日期: 2011-09-21

基金项目: 国家重大新药创制专项 (2011ZX09401-009)

作者简介: 常允平(1985—), 女, 山东省聊城人, 在读硕士, 研究方向为天然药物化学。Tel: 13502033901 E-mail: changyuningping@yahoo.com.cn

*通讯作者 韩英梅, 研究员。Tel: (022)23006959 E-mail: hanyingmei@163.com

1.1 五环三萜

五环三萜类化合物是乳香中具有特征性的有效成分，是目前研究最多的一类成分。国内外的一些报道也显示五环三萜类化合物一般具有较好的药理活性，其中从乳香中已分得的五环三萜按其结构可细分为：熊果烷型（1~16）、齐墩果烷型（17~20）、羽扇豆烷型（21~25）。

1.1.1 熊果烷型 目前从乳香中分得熊果烷型五环三萜 16 个，是从乳香中分得最多的一类三萜类化合物。此类化合物多是熊果酸的衍生物，取代基主要有乙酰氧基、羧基、羟基、羰基，还有羟甲基、甲氧基等。从乳香中分得的熊果烷型三萜有 β -乳香酸（1）、乙酰基- β -乳香酸（2）^[1]、11-羰基- β -乳香酸（KBA，3）^[2]、乙酰基-11-羰基- β -乳香酸（AKBA，4）^[1]、3 α -乙酰基-11-氧代-12-熊果烯-24-酸（5）^[3]、乙酰基-11-羟基- β -乳香酸（6）^[4]、熊果-12-烯-3,23-二醇（7）^[5]、熊果-12-烯-3,23-二醇二醋酸酯（8）^[5]、3 β -hydroxy-24-norurs-12-en-4-yl methyl（9）^[6]、乙

酰基-11 α -甲氧基- β -乳香酸（10）^[2]、2 $\alpha,3\alpha$ -二羟基熊果-12-烯-24-酸（11）^[5]、熊果-12-烯-23-酸（12）^[5]、9,11-去氢- β -乳香酸（13）^[7]、3 α -乙酰基-9,11-去氢- β -乳香酸（14）^[8]、 α -香树素（15）^[9]、3 $\beta,20\beta$ -18H α -马尿甾二醇（16）^[10]。结构见图1。

1.1.2 齐墩果烷型 从乳香中分得的齐墩果烷型三萜有： α -乳香酸（17）^[1]、乙酰基- α -乳香酸（18）^[1]、9,11-脱氢- α -乳香酸（19）^[11]、3-乙酰基-9,11-去氢- α -乳香酸（20）^[11]，结构见图1。

1.1.3 羽扇豆烷型 从乳香中分得的羽扇豆烷型三萜有表羽扇豆醇（21）、表羽扇豆醇乙酸酯（22）^[12]、羽扇-20(29)-烯-3 α -乙酰氧基-24-酸（23）^[13]、3 α -乙酰氧基-27-羟基羽扇烷-20(29)-烯-24-酸（24）^[14]、3 α -羟基-羽扇-20(29)-烯-24-酸（25）^[15]，其取代基主要有羟基（OH）、乙酰氧基（OAc）和羧基（COOH），结构见图1。

1.2 四环三萜

从乳香中分离得到四环三萜类化合物大部分属

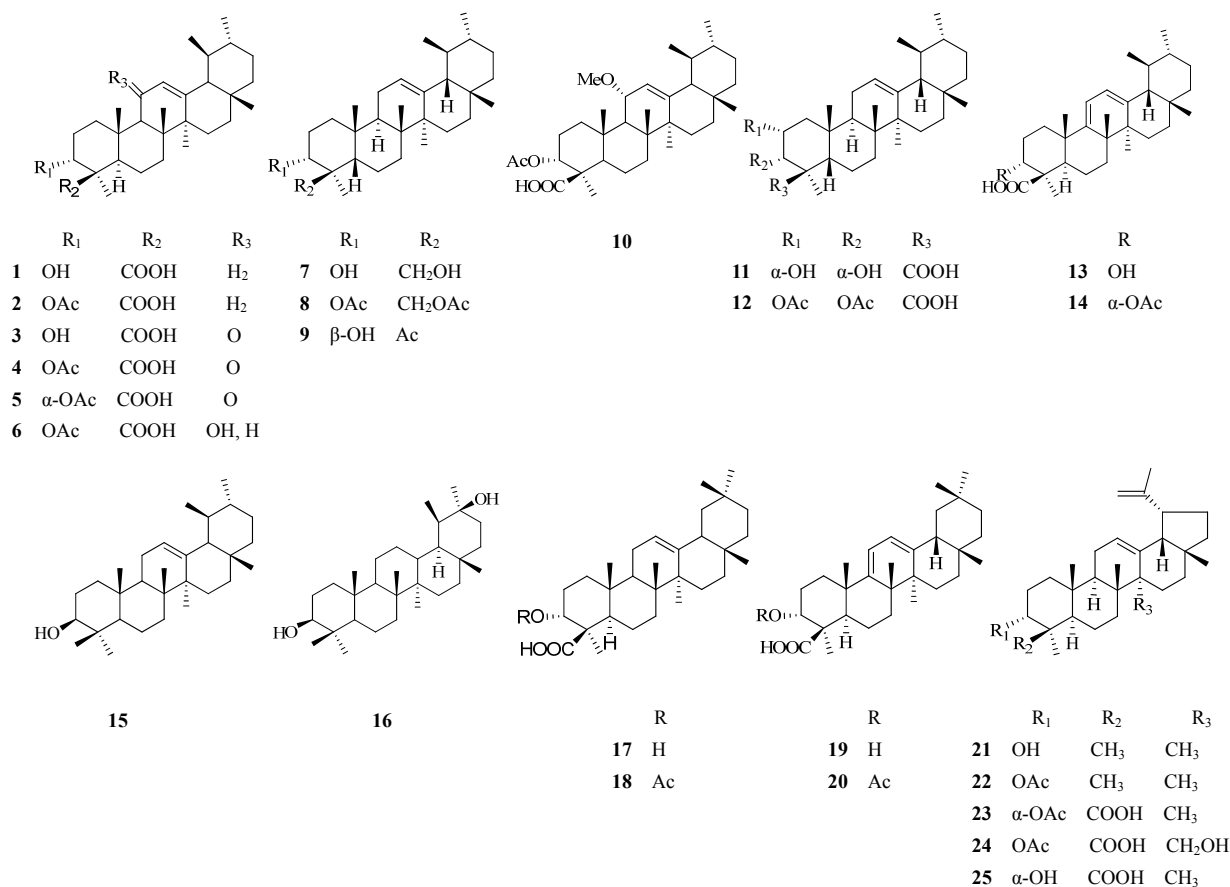


图1 乳香中五环三萜类化合物结构

Fig. 1 Structures of pentacyclic triterpenes in *B. carterii*

于甘遂烷型四环三萜，主要有乙酰基- α -榄香醇酸 (26)^[16-17]、 3β -羟基甘遂-8,24-二烯-21-酸 (27)^[17]、 3α -羟基甘遂-8,24-二烯-21-酸 (28)^[17]、 3α -乙酰氧基甘遂-8,24-二烯-21-酸 (29)^[17]、 3 -乙酰氧基甘遂酸 (30)^[18]、 3α -羟基甘遂-7,24-二烯-21-酸 (31)^[19]、

3 -羰基甘遂-8,24-二烯-21-酸 (32)^[17]、甘遂醇 (33)^[12]、 3 -氧代甘遂-7,9(11),24-三烯-21-酸 (34)^[10]、 3α -羟基甘遂-24-烯-21-酸 (35)^[10]、 $3,4$ -secours-12-en-3-oi acid (36)^[20]。其中化合物 36 是从乳香树中分离得到的一个比较特殊的四环三萜。结构见图 2。

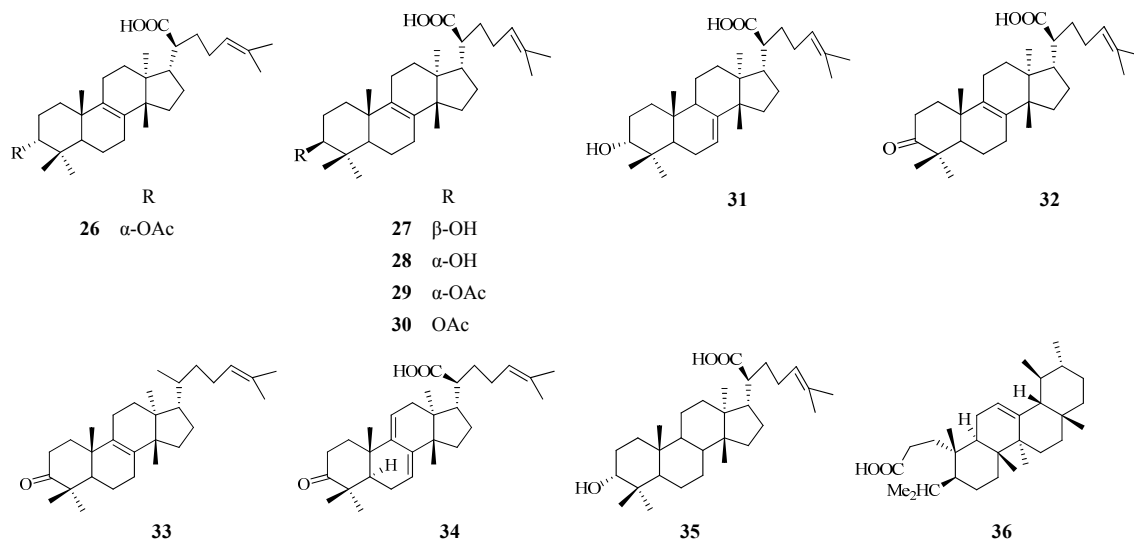


图 2 乳香中四环三萜类化合物结构

Fig. 2 Structures of tetracyclic triterpenoids in *B. carterii*

1.3 大环二萜

迄今从乳香中分离得到大环二萜类化合物 14 个，多具有乙酰氧基、三元氧环，以及环内氧桥等，主要有西柏烯 (37)、西柏烯 C (38)、西柏烯 A (39)^[21]、serratol (40)^[22]、sarcophytol M (41)^[23]、 $3,7,11$ -cyclotetradecatrien-1-ol,4,8,12-trimethyl-1-(1-methyle

thyl)-,acetate (42)^[23]、incensole (43)^[24]、acetyl incensole (44)^[25]、incensole-oxide (45)^[24]、acetyl incensole-oxide (46)^[25]、isoincensolol (47)^[26]、isoincensole acetate (48)^[26]、isoincensole-oxide (49)^[24]、verticilla-4(20),7,11-triene (50)^[21]。结构见图 3。

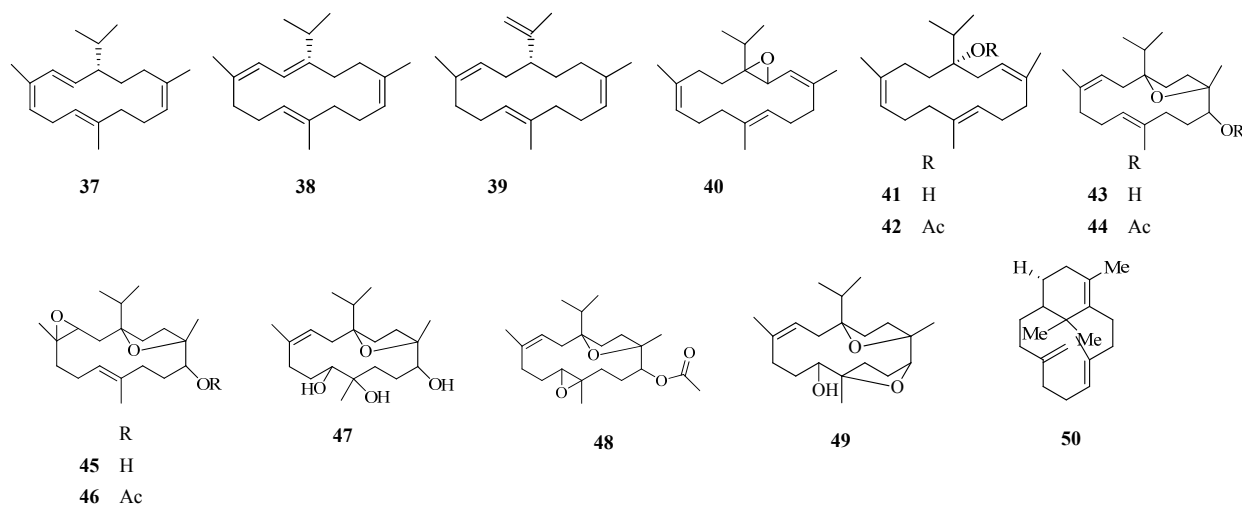


图 3 乳香中大环二萜类化合物结构

Fig. 3 Structures of macrocyclic diterpenoids in *B. carterii*

2 药理作用

近十年来的乳香药理作用研究主要集中在提取物和化学成分的抗炎、抗菌、抗肿瘤、抗溃疡、改善记忆、抗哮喘、抗氧化作用等方面。

2.1 抗炎、抗菌

早期研究表明,乳香提取物和其含有的三萜类成分乳香酸类化合物对多种急性和慢性炎症模型均具有抗炎活性,且作用不是通过激活垂体-肾上腺轴活性,而可能是通过免疫途径实现的;20世纪90年代研究显示,乳香酸类化合物能抑制白三烯和5-羟基二十碳四烯酸的生成并减少5-脂氧合酶(5-LO)的生成,随后的研究揭示乳香中KBA具有独特的5-LO、人白细胞弹性酶(HLE)双重抑制作用,且对5-LO的抑制作用是特异性的,不影响环氧酶和12-脂氧合酶的活性^[27]。

近十年来对乳香酸类抗炎作用机制的研究已深入到对炎症细胞因子的调控和对蛋白激酶通路的影响方面,研究发现,AKBA与三氧化二砷配伍能抑制基质金属蛋白酶(MMP)-1、MMP-2、MMP-9及肿瘤坏死因子(TNF)- α 和白介素18的分泌增加^[28]。在游离的人多形核白细胞中,乳香酸类化合物能激活丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)p42MAPK、p38MAPK,其作用快速而短暂,且呈剂量相关,具有11-酮基的乳香酸类化合物在30 $\mu\text{mol/L}$ 即显示完全激活MAPK的作用,而不具有11-酮基的化合物未显示活性。实验显示对其作用的抑制因素磷脂酰肌醇3-激酶与乳香酸诱导的MAPK激活作用有关,且激活作用随着胞内 Ca^{2+} 的螯合去除而部分减弱。该研究结果提示,具有11-酮基的乳香酸可能是潜在的人多形核白细胞激动剂,其作用机制可能是激活MAPK和引发胞内 Ca^{2+} 迁移^[29]。有研究评价从乳香树中分离得到的单萜、三萜类对糖脂蛋白(LPS)诱导的巨嗜细胞中NO的抑制作用,发现1个单萜醇olibanumol A和2个五环三萜醇类成分olibanumol H、I,在30 $\mu\text{mol/L}$ 抑制率分别为(15.9 \pm 1.0)%、(37.4 \pm 1.2)%、(32.5 \pm 3.3)%^[30]。说明乳香中不同成分具有不同程度的抗炎活性,而且是通过多途径调节作用发挥疗效。

对乳香抗炎作用的在体动物药效学评价也取得一定进展。Wildfeuer等^[31]报道了乳香酸类化合物能显著减轻豚鼠自身免疫脑脊髓炎的症状。在实验小鼠耳廓肿胀抑制率的研究中,乳香水提液组抑制率82.66%、超临界萃取组60.96%、醇提液组47.15%、

原药材粉组44.89%,抗炎作用依次减弱,表明乳香水提液具有良好的抗炎作用^[32]。随机双盲法考察乳香提取物对佐剂诱导的关节炎大鼠的疗效,结果显示乳香提取物具有显著的抗炎作用,其机制可能是与抑制促炎症反应细胞活素类的生成有关^[33]。对乳香提取物临床前的研究发现,其能减轻膝关节炎患者的疼痛,增强骨关节的屈伸以减少关节部位的隆突并有修复功能。提示该提取物不仅可用于治疗膝关节炎,也可治疗其他类型的关节炎^[34]。此外,乳香胶中的 β -石竹烯、芳樟醇、 γ -萜品烯、 α -萜品醇、反式茴香烯在相对较低浓度时即表现出体外抗幽门螺杆菌作用,因而有可能成为替代抗生素的抗幽门螺杆菌的候选药物^[35]。

2.2 抗肿瘤

乳香中乳香酸类化合物及挥发油类具有抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞分化和凋亡等抗肿瘤作用。

2.2.1 抑制肿瘤细胞增殖 研究发现AKBA可以通过活化血管内皮生长因子受体2和雷帕霉素靶蛋白信号通路,抑制血管内皮细胞的增殖、迁移以及毛细管状结构的形成,从而有效阻止新生血管的形成,减少肿瘤的营养供应,抑制前列腺癌细胞生长^[36]。研究表明,AKBA能抑制人多发性骨髓瘤细胞中信号传导和转录活化因子(STAT)-3通路的活化,可逆性阻断白介素-6诱导的STAT-3的活化,抑制STAT-3通路的组成要素JaK2和Scr的磷酸化,对STAT-3磷酸化的阻断作用可以归因于AKBA对蛋白酪氨酸磷酸酶(SHP-1)的诱导,在钒酸钠处理的细胞中抑制作用减弱,用siRNA延长SHP-1基因,该抑制作用消失。AKBA对STAT-3通路活化的抑制作用可引起与增殖(cyclinD)、存活(Bcl-xL和Mcl-1)以及血管生成(血管内皮生长因子,VEGF)等有关的基因下调,这些机制与其抑制多发性骨髓瘤细胞的增殖和促凋亡作用密切相关。由此可以认为AKBA是一种新的STAT-3抑制剂,具有肿瘤治疗药物的潜力^[37]。原位移植结肠癌小鼠ig AKBA 50~200 mg/kg,肿瘤生长得到明显抑制,其作用呈剂量相关,且未影响体质量。同时发现AKBA可有效抑制腹水,并抑制肿瘤向肝、肺、脾脏等远端部位的转移。经AKBA治疗,肿瘤细胞的增殖指数 K_i -67和微血管密度CD31均有显著下降,并显著抑制肿瘤组织中NF- κ B的激活,下调促炎症因子(COX2)、肿瘤存活因子(bcl-2、bcl-xL、IAP-1、survivin)以及与增殖(CD1)、侵袭(ICAM-1、

MMP-9)、血管生成[如趋化因子受体 4 (CXCR4)、VEGF]等相关的生物标志物的表达^[38]。趋化因子及其受体是慢性炎症的介质,同时与诸多肿瘤的转移有关。最近研究发现半胱氨酸 X 趋化因子受体 4 是肿瘤转移的重要介质。AKBA 可以下调胰腺癌细胞中 CXCR4 的表达,其作用具有肿瘤细胞特异性。稳定蛋白媒体或溶媒体未能阻止 AKBA 引起的 CXCR4 表达下调,说明这种下调是转录水平的。AKBA 对 CXCR4 表达的抑制作用伴随对 CXCR4 的配体 CXCL12 引起的胰腺癌侵袭的抑制。AKBA 对趋化因子表达的抑制作用在原位移植人胰腺癌动物模型上也得到证实。AKBA 抑制乳腺癌细胞的侵袭,这一作用与 CXCR4 信号 RNA 和 CXCR4 蛋白的消失有关。由此可以认为 AKBA 是新的 CXCR4 抑制剂,是有潜力的抗肿瘤侵袭、转移的候选药物^[39]。 α -乳香酸在体外抑制急性早幼粒细胞白血病血管新生,从而抑制 HL-60 细胞的增殖,其作用可能与下调 VEGF 及受体 Flt-1 有关^[40]。

乳香挥发油中的大环二萜类化合物对人肝癌细胞、宫颈癌细胞、结肠癌细胞增殖有不同程度的抑制作用,其中 incensole acetate、incensole、3-乙酰基-11-氧代-12-熊果烯-24-酸对人肝癌细胞 IC₅₀ 分别为 68.8、39.2、39.5 $\mu\text{g/mL}$ 。化合物 isoincensoleol 对人肝癌细胞、宫颈癌细胞、结肠癌细胞的 IC₅₀ 分别为 201.4、233.2、190.3 $\mu\text{g/mL}$ 。大环二萜类化合物抗肿瘤作用与乳香中的乳香酸类化合物相当,且量较高,因此,具有一定的抗肿瘤药物开发价值^[24],特别是 incensole acetate 和 incensole 又是特异性 NF- κ B 抑制剂^[41]。另外,乳香挥发油对肿瘤细胞的特异性细胞毒作用的研究发现,乳香挥发油可以区分正常细胞和膀胱癌细胞,在一定浓度下,可特异性地抑制膀胱癌细胞 J82 的增殖,通过全面的基因表达分析证实,乳香挥发油可阻滞 J82 细胞的生长周期,抑制细胞生长并使细胞凋亡,但并未导致 J82 细胞的 DNA 断裂^[42]。

2.2.2 诱导分化 在 20 世纪 80 年代后期就有关于乳香中乳香酸类化合物对肿瘤细胞分化诱导作用的研究,近年研究发现,乙酰乳香酸 (ABA) 是一种细胞分化诱导剂,能诱导白血病细胞、黑色素瘤细胞及胃癌细胞的分化,其诱导黑色素瘤细胞分化作用与其对细胞周期的阻断和对 DNA 拓扑异构酶的抑制有关^[43]。ABA 可抑制 B16F10 小鼠黑色素瘤细胞和 MV-3 人黑色素瘤细胞生长,诱导细胞形态改

变,减弱细胞运动能力,增加细胞黑色素量,除此以外 ABA 还能降低人胃癌细胞 BGC-803 和 BGC-823 的恶性程度^[44]。ABA 在 24.2 $\mu\text{mol/L}$ 时可诱导髓样白血病单核细胞 HL-60、U937 和 ML-1 的分化,导致 90% 的细胞形态发生改变, NBT (果糖胺诊断试剂盒) 阳性率为 80%~90%,且诱导的专属性性和非专属性酯酶也随之增加;而在联苯胺染色检验中,ABA 不能诱导红白血病 DS-19、K562 细胞的分化,形态学和 DNA 碎片检测证明 BC-4 还可以诱导细胞凋亡,但 BC-4 会无选择性地抑制所有细胞系的生长,且抑制效果呈剂量和时间相关^[45]。

2.2.3 诱导细胞凋亡 诱导细胞凋亡是治疗肿瘤的另一条重要途径。Takada 等^[46]报道 AKBA 能促进 TNF 和化疗药物诱导的细胞凋亡,并抑制 TNF 引起的细胞侵袭,通过抑制 NF- κ B 活化和 NF- κ B 调节基因的表达,阻断 RANKL (NF- κ B 受体激活物配体) 诱导的破骨细胞的形成。DNA 结合实验表明,AKBA 可抑制肿瘤细胞中被诱导或自身活化的 NF- κ B 活性,并能消除 TNF、IL-1 β 、冈田酸、阿霉素、LPS、H₂O₂、PMA 和吸烟等诱导的 NF- κ B 活性。AKBA 是通过连续抑制 TNF 诱导的 I κ B α 激酶 (IKK) 活化、I κ B α 磷酸化、泛素化和降解以及 p65 的磷酸化和核易位等,间接影响了 NF- κ B 与 DNA 的结合,而且通过抑制 Akt 阻断了 IKK 的活化,而不是通过对 IKK 活性的直接调控。此外,AKBA 抑制了由 I 型 TNF 受体、TNF 受体结合死亡蛋白、TNF 受体结合因子 2、NF- κ B 诱导激酶和 IKK 等激活的 NF- κ B 依赖报告基因的表达,而对由 NF- κ B 的 p65 片断激活的基因表达未显作用。AKBA 能诱导 HL-60 细胞凋亡,其作用呈剂量和时间相关,在急性髓系白血病治疗领域具有良好的临床应用前景^[47]。AKBA 在达到 19.4 $\mu\text{mol/L}$ 时还可以通过死亡感受器 DR5 介导的通路诱导前列腺癌细胞的凋亡^[48]。此外,研究发现 AKBA 作用于人结肠癌 HCT-116 细胞,将细胞周期阻滞在 G₂/M 期,从而阻断 HCT-116 细胞的周期,诱导癌细胞凋亡^[49]。乳香提取物 (BCBE) 可明显降低 HL-60 细胞端粒酶活性,作用与全反式维甲酸相似,且在一定范围内呈现药物浓度与时间相关^[50]; BCBE 还能诱导急性早幼粒细胞白血病细胞^[51]、人急性 T 淋巴细胞白血病细胞株 Jurkat 等细胞凋亡^[52],并下调 Bcl-2 蛋白表达水平,提示 Bcl-2 基因蛋白表达水平的下调可能是 BCBE 诱导急性非淋巴细胞白血病细胞凋亡重

要机制之一^[53]。乳香挥发油能抑制人肝癌细胞株 SMMC-7721 的增殖,还能诱导其凋亡,有关作用机制可能是通过上调线粒体内 bax/bcl-2 的表达比例诱导 SMMC-7721 细胞凋亡,并且其诱导的凋亡具有细胞周期依赖性^[54]。

2.3 抗溃疡

BCBE 能提高醋酸致胃溃疡大鼠溃疡再生黏膜结构和功能成熟度,提高溃疡愈合质量^[55]。研究证实 AKBA 可以调节人间质胶原酶 MMP-1、MMP-2、MMP-9 的活性,因此,对 MMPs 活性的直接抑制作用以及对 MMPs 分泌的抑制作用可能是乳香治疗慢性皮肤溃疡的作用机制之一。AKBA 在 0.1~0.8 mmol/L 对 MMP-1、明胶酶 A (MMP-2) 的活性有抑制作用,IC₅₀ 分别为 0.18、0.27 mmol/L; 在 0.05~0.85 mmol/L 对明胶酶 B (MMP-9) 活性表现出不同程度的抑制作用 ($P<0.01$), 其抑制作用呈浓度相关。AKBA 促进成纤维细胞分泌 MMP-2, 但对 THP-1 (人单核细胞系) 细胞分泌 MMP-9 表现出抑制作用; 而在共培养细胞模型中, AKBA 对 MMP-1、MMP-2 和 MMP-9 的分泌均表现出抑制作用^[56], 说明降低创面的高 MMPs 活性是治疗慢性皮肤溃疡的新途径, 而 AKBA 是乳香抗溃疡作用的主要有效成分之一。

2.4 改善记忆

β -乳香酸可促进海马神经元突触的生长和分枝, 显著提高神经轴突的生长、分枝及微管蛋白聚合动力学, 从而改善记忆力。Karima 等^[57] 研究结果表明, 加强对微管聚合动力学的影响可能是 β -乳香酸增加轴突生长和分支的起源, 他们将会对其在神经中的复杂作用进行进一步的研究, 以证实 β -乳香酸对记忆力的改善作用。以 β -乳香酸为主要成分的乳香胶树脂已经用来防止健忘。最近又有研究证实乳香可以预防由甲硫咪唑导致甲状腺功能减退引起的学习和记忆力减退的症状^[58]。

2.5 其他

AKBA 能够特异地抑制牛皮癣患者真皮内核酸转录因子 NF- κ B 的活化, 并且阻隔信号转导下游 TNF- α 的合成, 是一种抗牛皮癣的纯天然新药^[59]。乳香的总有机酸提取物对正常豚鼠和过敏性豚鼠哮喘模型均具有较好的平喘作用, 被确定为乳香的抗哮喘活性部位, 现已从中分离并鉴定 8 个三萜酸类化合物^[26]。此外, 对脑瘤患者进行的临床研究结果表明, 乳香提取物可能具有改善患者主观症状以及部

分脑水肿患者临床和 (或) 放射学征象的作用。但由于存在方法学上的局限性, 目前尚不能肯定服用乳香提取物对脑水肿或脑肿瘤具有治疗作用^[60]。乳香树脂精油均能延缓植物油的氧化作用^[61], 添加到向日葵油、橄榄油中显示较好的抗氧化活性。Calzavara-Pinton 等^[62] 研究证明局部应用乳香酸类化合物可改善选择性的皮肤光老化症状。因此, 乳香可作为天然活性成分或添加剂应用于药物制剂和化妆品中。

3 结语

乳香作为一种传统植物药, 在我国和印度都有广泛的应用, 综观近年的研究进展, 其抗炎、抗肿瘤作用值得关注。近年来, 国内外对乳香的化学成分及药理作用研究已从最初的提取物研究阶段深入到具体的单体成分研究, 为阐明乳香生物活性物质基础奠定了一定的基础, 但对其抗肿瘤作用等重要药理活性的研究多停留在细胞水平以及体外作用的分子机制水平, 尚需通过整体动物水平的药效和毒性评价, 以进一步评估其开发利用价值。此外, 基于现有的研究基础, 对乳香酸、AKBA 等主要化学成分进行结构修饰及优化研究, 获得构效关系的规律, 将促进基于乳香酸类结构的抗炎、抗肿瘤等候选药物的发现。

参考文献

- [1] 周金云, 崔 锐. 乳香的化学成分 [J]. 药学学报, 2002, 37(8): 633-635.
- [2] 王 峰, 华会明, 王淑美. 乳香的化学成分 [J]. 中草药, 2011, 42(7): 1293-1296.
- [3] 杨中锋, 李援朝. 萱草根化学成分的分离与结构鉴定 [J]. 中国药物化学杂志, 2003, 13(1): 34-37.
- [4] Schweizer S, Brocke A F W, Boden S E, et al. Workup-dependent formation of 5-lipoxygenase inhibitory boswellic acid analogues [J]. *J Nat Prod*, 2000, 63(8): 1058-1061.
- [5] Mahajan B, Taneja S C, Sethi V K, et al. Two triterpenoids from *Boswellia serrata* gum resin [J]. *Phytochemistry*, 1995, 39(2): 453-455.
- [6] Bory S, Fetizon M, Rens J. Determination of the absolute configuration of diterpenic esters [J]. *Bull Soc Chim Fr*, 1966(6): 2011-2018.
- [7] Norihiro B, Toshihiro A, Ken K, et al. Anti-inflammatory activities of the triterpene acids from the resin of *Boswellia carteri* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 107(2): 249-253.
- [8] Klaus B, Berthold B, Udo W, et al. Structural analysis of pentacyclic triterpenes from the gum resin of *Boswellia serrata* by NMR spectroscopy [J]. *Magn Reson Chem*,

- 2003, 41(2): 115-122.
- [9] Mahato S B, Kundu A P. ^{13}C NMR spectra of pentacyclic triterpenoid-A compilation and some salient features [J]. *Phytochemistry*, 1994, 37(6): 1517-1575.
- [10] Wang F, Li Z L, Cui H H, et al. Two new triterpenoids from the resin of *Boswellia carterii* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2011, 13(3): 193-197.
- [11] Büchele B, Zugmaier W, Simmet T. Analysis of pentacyclic triterpenic acids from frankincense gum resins and related phytopharmaceuticals by high-performance liquid chromatography. Identification of lupeolic acid, a novel pentacyclic triterpene [J]. *J Chromatogr B*, 2003, 791(1/2): 21-30.
- [12] Xaasan C F, Ninale L, Bashir M, et al. Triterpenes of *Boswellia carterii* [J]. *Rend Accad Sci Fis Mat*, 1984, 51(1): 93-96.
- [13] Zhou J Y, Cui R. A new lupane from the resin of *Boswellia carterii* [J]. *Chin Chem Lett*, 2002, 13(1): 65-66.
- [14] Atta-ur-Rahman, Naz H, Fadimatou, et al. Bioactive constituents from *Boswellia papyrifera* [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68(2): 189-193.
- [15] Culioli G, Mathe C, Archier P, et al. A lupane triterpene from frankincense (*Boswellia* sp. Burseraceae) [J]. *Phytochemistry*, 2003, 62(4): 537-541.
- [16] Tai T, Shingu T, Kikuchi T, et al. Isolation of lanostane-type triterpene acids having an acetoxyl group from sclerotia of *Poria cocos* [J]. *Phytochemistry*, 1995, 40(1): 225-231.
- [17] Pardhy R S, Bhattacharyya S C. Tetracyclic triterpene acids from the resin of *Boswellia serrata* Roxb [J]. *Indian J Chem*, 1978, 16B: 174-175.
- [18] Badria F A, Mikhaeil B R, Maatooq G T, et al. Immunomodulatory triterpenoids from the oleogum resin of *Boswellia carterii* Birdwood [J]. *Z Naturforsch*, 2003, 58(7/8): 505-516.
- [19] Maia R M, Barbosa R, Cruz F, et al. Triterpenes from the resin of *Protium heptaphyllum* March (Burseraceae): characterization in binary mixtures [J]. *Quim Nova*, 2000, 23(5): 623-626.
- [20] Fattorusso E, Santacroce C, Xaasan C F. 4(23)-Dihydro roboric acid from the resin (incense) of *Boswellia carterii* [J]. *Phytochemistry*, 1983, 22(12): 2868-2869.
- [21] Basar S. Phytochemical investigation on boswellia species: comparative studies on the essential oils, pyrolysates and boswellic acids of *Boswellia carterii* Birdw., *B. serrata* Roxb., *B. frereana* Birdw., *Boswellia neglecta*, *S. Moore* and *B. rivae* Engl. [D]. Hamburg: Hamburg University, 2005.
- [22] Pardhy R S, Bhattacharyya S C. Structure of serratol, a new diterpene cembranoid alcohol from *Boswellia serrata* Roxb [J]. *Indian J Chem*, 1978, 16B: 171-173.
- [23] Erich K, Hugo O. (*S*)-1-Isopropyl-4,8,12-trimethyl cyclo-tetradeca-3*E*,7*E*,11*E*-trien-1-ol, a new cembrenol from the ethereal oil from olibanum [J]. *Tetrahedron Lett*, 1978(4): 349-352.
- [24] Forcellese M L, Nicoletti R, Petrossi U. The structure of isoincen-soleoxide [J]. *Tetrahedron*, 1972, 28: 325-331.
- [25] 王峰, 李占林, 刘涛, 等. 乳香中西松烷型二萜类化合物 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(19): 2477-2480.
- [26] 李福双, 徐康平, 袁寿洪, 等. 乳香大环二萜类化学成分研究 [J]. 有机化学, 2010, 30(1): 107-111.
- [27] 崔锐, 周金云. 乳香化学和药理的研究进展 [J]. 中国药理学杂志, 2003, 38(6): 407-410.
- [28] Liang Y H, Li P, Zhao J X, et al. Acetyl-11-keto-beta-boswellic acid and arsenic trioxide regulate the productions and activities of matrix metalloproteinases in human skin fibroblasts and human leukemia cell line THP-1 [J]. *Chin J Integr Med*, 2010, 8(11): 1060-1069.
- [29] Anja A, Lutz F, Manfred S, et al. Boswellic acids activate p42MAPK and p38 MAPK and stimulate Ca^{2+} mobilization1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 290: 185-190.
- [30] Yoshikawa M, Morikawa T, Oominami H, et al. Absolute stereostructures of olibanumols A, B, C, H, I, and J from olibanum, gum-resin of *Boswellia carterii*, and inhibitors of nitric oxide production in lipopolysaccharide-activated mouse peritoneal macrophages [J]. *Chem Pharm Bull*, 2009, 57(9): 957-964.
- [31] Wildfeuer A, Neu I S, Safayhi H, et al. Effect of boswellic acids extracted from a herbal medicine on the biosynthesis of leukotrienes and the course of experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *Arzneimittelforsch*, 1998, 48(6): 668-674.
- [32] 郑方明, 郭立玮, 卞慧敏, 等. SFE 等 4 种制备工艺对乳香镇痛、抗炎作用的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2003, 19(4): 213-214.
- [33] Fan A Y, Lao L, Zhang R X, et al. Effects of an acetone extract of *Boswellia carterii* Birdw. (Burseraceae) gum resin on adjuvant-induced arthritis in lewis rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2005, 101: 104-109.
- [34] Kimmatkar N, Thawani V, Hingorani L, et al. Efficacy and tolerability of *Boswellia serrata* extract in treatment of osteoarthritis of knee-A randomized double blind placebo controlled trial [J]. *Phytomedicine*, 2003, 10: 3-7.
- [35] 李玉红, 邹全明, 郭刚, 等. 天然植物乳香胶体外抗幽门螺杆菌有效成分筛选 [J]. 药物研究, 2006, 15(16): 8-9.
- [36] Pang X F, Yi Z F, Zhang X L, et al. Acetyl-11-keto- β

- boswellic acid inhibits prostate tumor growth by suppressing vascular endothelial growth factor receptor 2-mediated angiogenesis [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(14): 5893-5900.
- [37] Kunnumakkara A B, Nair A S, Sung B, *et al.* Boswellic acid blocks signal transducers and activators of transcription 3 signaling, proliferation, and survival of multiple myeloma via the protein tyrosine phosphatase SHP-1 [J]. *Mol Cancer Res*, 2009, 7(1): 118-128.
- [38] Yadav V R, Prasad S, Sung B, *et al.* Boswellic acid inhibits growth and metastasis of human colorectal cancer in orthotopic mouse model by downregulating inflammatory, proliferative, invasive, and angiogenic biomarkers [J]. *Int J Cancer*, 2009(7): 118-128.
- [39] Park B, Sung B, Yadav V R, *et al.* Acetyl-11-keto- β -boswellic acid suppresses invasion of pancreatic cancer cells through the downregulation of CXCR4 chemokine receptor expression [J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(1): 23-33.
- [40] 张勇, 齐振华. α -乳香酸对 HL-60 细胞株 VEGF 分泌及其 Flt-1 受体表达的影响 [J]. *医学临床研究*, 2009, 26(2): 202-205.
- [41] Moussaieff A, Shohami E, Kashman Y, *et al.* Incensole acetate, a novel anti-inflammatory compound isolated from *Boswellia* resin, inhibits nuclear factor- κ B activation [J]. *Mol Pharmacol*, 2007, 72(6): 1657-1664.
- [42] Frank M B, Yang Q, Osban J, *et al.* Frankincense oil derived from *Boswellia carteri* induces tumor cell specific cytotoxicity [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2009, 9: 6.
- [43] 赵万洲. 乙酰乳香酸抗肿瘤作用的分子机制及黑色素瘤细胞基本生物学特性的研究 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 2001.
- [44] Zhao W Z, Frank E, Liu H Y, *et al.* Boswellic acid acetate induces differentiation and apoptosis in highly metastatic melanoma and fibrosarcoma cells [J]. *Cancer Detect Prev*, 2003, 27: 67-75.
- [45] Jing Y, Nakajo S, Xia L, *et al.* Boswellic acid acetate induces differentiation and apoptosis in leukemia cell lines [J]. *Leukemia Res*, 1999, 23(1): 43-50.
- [46] Takada Y, Ichikawa H, Badmaev V, *et al.* Acetyl-11-keto- β -boswellic acid potentiates apoptosis, inhibits invasion, and abolishes osteoclastogenesis by suppressing NF- κ B and NF- κ B-regulated gene expression [J]. *J Immunol*, 2006, 176: 3127-3140.
- [47] 袁小瑜, 李跃辉. 11-羧基- β -乙酰乳香酸诱导 HL-60 细胞凋亡 [J]. *暨南大学学报: 医学版*, 2010, 31(1): 158-162.
- [48] Lu M, Xia L J, Hua H M, *et al.* Acetyl-keto- β -boswellic acid induces apoptosis through a death receptor 5-mediated pathway in prostate cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(4): 1180-1186.
- [49] 何蕊伶, 张娟娟, 缪世坤, 等. 11-羧基- β -香酸在体外对人结肠癌抑制作用的研究 [J]. *中药药理与临床*, 2010, 26(2): 19-21.
- [50] 齐振华, 谭柏林, 彭旭阳. 乳香提取物对 HL-60 细胞端粒酶活性影响的研究 [J]. *湖南中医学院学报*, 2000, 20(3): 29-31.
- [51] 齐振华, 张国平, 赵谢兰, 等. 乳香诱导急性早幼粒细胞白血病细胞凋亡与细胞周期改变 [J]. *临床血液学杂志*, 2000, 13(3): 125-127.
- [52] 柳昕, 齐振华. 乳香提取物诱导 Jurkat 细胞凋亡的实验研究 [J]. *湖南医科大学学报*, 2000, 25(3): 241-244.
- [53] 齐振华, 张国平, 柳昕, 等. 乳香诱导急性非淋巴细胞白血病细胞凋亡中对 Bcl-2 基因调节 [J]. *湖南中医学院学报*, 2001, 21(3): 24-26.
- [54] 肖娟, 刘选明, 颜冬兰, 等. 乳香挥发油抑制人肝癌 SMMC-7721 细胞株增殖及诱导凋亡的作用 [J]. *中国天然药物*, 2007, 5(1): 68-72.
- [55] 梅武轩, 曾常春. 乳香提取物对大鼠乙酸胃溃疡愈合质量的影响 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2004, 12(1): 34-35.
- [56] Liang Y H, Li P, Huang Q F, *et al.* Acetyl-11-keto- β -boswellic acid regulates the activities of matrix metalloproteinases-1,-2,-9 [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2009, 25(10): 2004-2011.
- [57] Karima O, Riazi G, Yousefi R, *et al.* The enhancement effect of β -boswellic acid on hippocampal neurites outgrowth and branching (an *in vitro* study) [J]. *Neuro Sci*, 2010, 31(3): 315-320.
- [58] Hosseini M, Hadjzadeh M A, Derakhshan M, *et al.* The beneficial effects of olibanum on memory deficit induced by hypothyroidism in adult rats tested in morris water maze [J]. *Arch Pharm Res*, 2010, 33(3): 463-468.
- [59] 王宏林. 一种抗牛皮癣纯天然新药 (11-羧基- β -乙酰乳香酸) [P]. 中国: 101724004 A, 2010-06-09.
- [60] 张晶, 刘建平. 乳香 [J]. *中西医结合学报*, 2006, 4(3): 274.
- [61] Assimopoulou A N, Zlatanov S N, Papageorgiou V P. Antioxidant activity of natural resins and bioactive triterpenes in oil substrates [J]. *Food Chem*, 2005, 92: 721-727.
- [62] Calzavara-Pinton P, Zane C, Facchinetti E, *et al.* Topical boswellic acids for treatment of photoaged skin [J]. *Dermatol Ther*, 2010, 23(Suppl 1): S28-S32.