

沉香中倍半萜类化合物与生物活性研究进展及其质量标志物预测分析

王云云^{1,2}, 侯文成², 魏建和^{1,2}, 刘洋洋^{1,2*}

1. 中国医学科学院 北京协和医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, 濒危药材繁育国家工程实验室, 北京 100193
2. 中国医学科学院 北京协和医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, 国家中医药管理局沉香可持续利用重点实验室, 海南 海口 570311

摘要: 沉香为名贵药材和香料, 倍半萜类化合物是沉香的特征成分和主要活性成分, 根据其分子骨架可将沉香倍半萜类化合物分为 8 类。系统地总结了从沉香中分离出的倍半萜类化合物, 并对其调节中枢神经系统、抗炎、抗肿瘤细胞毒、抑菌等活性的研究现状进行综述, 并在此基础上结合质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 的核心概念, 从生源途径、传统药效、传统药性和化学成分等方面对沉香的 Q-Marker 进行预测分析, α -沉香呋喃、 β -沉香呋喃、沉香螺旋醇可作为沉香的 Q-Marker, 为建立和完善沉香质量标准提供依据, 以期对沉香质量的深入研究提供参考。

关键词: 沉香; 质量标志物; 倍半萜; β -沉香呋喃; α -沉香呋喃; 沉香螺旋醇

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)04-1191-19

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.04.028

Research progress on sesquiterpenoids in *Aquilariae Lignum Resinatum* and their biological activities and predictive analysis on quality marker

WANG Yun-yun^{1,2}, HOU Wen-cheng², WEI Jian-he^{1,2}, LIU Yang-yang^{1,2}

1. Key Laboratory of Bioactive Substances and Resources Utilization of Chinese Herbal Medicine, Ministry of Education & National Engineering Laboratory for Breeding of Endangered Medicinal Materials, Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100193, China
2. 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 of the Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Haikou 570311, China

Abstract: *Chenxiang (Aquilariae Lignum Resinatum)* is a precious medicinal material and spice. Sesquiterpenoids are the characteristic components and main active ingredients of it. According to their molecular skeleton, the sesquiterpenoids contained in *Aquilariae Lignum Resinatum* could be divided into eight categories. Sesquiterpenoids isolated from *Aquilariae Lignum Resinatum* and research status of central nervous system activity, anti-tumor cytotoxic activity, antibacterial activity, anti-inflammatory activity and other biological activities were reviewed in this paper. And on the basis of the above, combined with the core concept of quality marker (Q-Marker), Q-Markers of *Aquilariae Lignum Resinatum* were predicted and analyzed and analyzed from the aspects of biogenic pathway, traditional medicine, traditional properties, and chemical composition. α -Agarofuran, β -agarofuran, and agarospirol can be used as the main Q-Markers of *Aquilariae Lignum Resinatum*, which provide a basis for establishing and improving the quality standards of *Aquilariae Lignum Resinatum* and for further research and development of *Aquilariae Lignum Resinatum*.

Key words: *Aquilariae Lignum Resinatum*; Q-Marker; sesquiterpenoid; β -agarofuran; α -agarofuran; agarospirol

沉香为瑞香科沉香属 *Aquilaria* spp. Lam.和拟沉香属 25 个物种和拟沉香属 8 个物种均可产沉香^[1]。沉香属 *Gyrinops* spp. Gaertn.植物含树脂的木材, 沉香作为名贵香料, 位居“沉檀龙麝”4 大名香之首^[2],

收稿日期: 2021-05-19

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2018YFC1706403); 海南省重点研发计划项目 (ZDYF2020111)

作者简介: 王云云 (1996—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药质量分析。E-mail: cloud22wang@163.com

*通信作者: 刘洋洋 (1985—), 男, 副研究员, 硕士生导师, 研究方向为中药质量控制技术及其应用。E-mail: cadchris@163.com

作为药材最早记载于《名医别录》，列为上品^[3]，其性辛、苦，微温，具有行气止痛、温中止呕和纳气平喘等功效，主治胸腹胀满疼痛、胃寒呕吐呃逆和肾虚气逆喘急等症^[4]。倍半萜为 C-15 萜烯^[5]，是高沸点芳香精油的主要组成成分，在沉香中常以烯烴或氧化烯烴形式存在。1959 年 Jain 等^[6]首次从马来沉香 *A. malaccensis* Lamk. 所产沉香中分离鉴定出桉烷型倍半萜 agarol，此后越来越多的倍半萜类化合物从沉香中分离获得，并发现其具有调节中枢神经系统和抗炎等活性。中药的有效性是中医临床用药的基础，2016 年，刘昌孝院士^[7]首次提出中药质量标志物（quality marker, Q-Marker）的概念，以新的观点系统地阐明中药质量与疗效间的关系，为完善我国中药质量标准，提高标准的科学合理性及可操作性，并强化标准的权威性和严肃性，指明了方向^[8]。如决明子^[9]、三七^[10]、红芪^[11]、山楂^[12]等药材均基于此概念进行了 Q-Marker 预测。本文对从沉香中分离鉴定的倍半萜类化合物及其生物活性的研究进展进行总结，并结合 Q-Marker 的定义，从生源途径、传统药效、传统药性和化学成分等方面对沉香 Q-Marker 进行预测分析，以期对沉香的临床应用和进一步研究提供参考。

1 倍半萜类化合物

截至 2021 年 3 月，国内外学者已从沉香中分离并鉴定出 210 个倍半萜类化合物。主要分为呋喃型、螺旋烷型、杜松烷型、艾里莫酚烷型、桉烷型、前香草烷型、愈创木烷型和蛇麻烷型^[13-15]，化学结构见图 1。呋喃型和桉烷型倍半萜类化合物具有相同的基本结构，属于桉烷型骨架类型，因特征的呋喃环结构，大多数学者将含有呋喃环的倍半萜另分为一类^[16]，也有研究将呋喃型归入桉烷型^[15]。

1.1 呋喃型倍半萜

呋喃型倍半萜具有十氢化萘骨架，骨架外有 1 个甲氧基连接而成的呋喃环。1986 年杨峻山等^[17]从白木香 *A. sinensis* (Lour.) Gilg. 所结沉香中分离鉴定出呋喃型倍半萜去氢白木香醇（A11），经结构改造后得到的布格呋喃，已按 1.1 类抗广泛焦虑症新药进行开发并完成了 IIa 期临床试验^[18-20]。至今，国内外已从沉香中分离鉴定出 12 个呋喃型倍半萜类化合物，见图 1、表 1。

1.2 螺旋烷型倍半萜

螺旋烷型倍半萜结构中具有特征的螺环结构。沉香螺旋醇（B5）是沉香中的特征化合物和香气成分^[31]，首次由印度学者 Varma 等^[32]从马来沉香精油中分离而来，此后杨峻山等^[33]又于白木香中分离获得。现代药理研究表明沉香螺旋醇可通过 ip 和脑室内注射给药对中枢神经系统产生有效影响，是潜在的抗精神病药^[34]。国内外已从沉香中分离鉴定出 13 个螺旋烷型倍半萜类化合物，见图 2、表 2。

1.3 桉烷型倍半萜

桉烷型倍半萜是一类具有十氢化萘骨架的双倍半萜，是沉香中分离的单体化合物中结构最丰富的一类，多数具有重要的生物活性，国内外已从沉香中分离鉴定出 54 个桉烷型倍半萜类化合物，见图 3、表 3。其中 6 个桉烷型倍半萜以内酯的形式存在^[52,55]，(+)-methyl selina-4,11-dien-14-oate（C28）、(+)-methyl-9-hydroxyselina-4,11-dien-14-oate（C29）、(-)-methyl selina-3,11-dien-14-oate（C44）、5 β ,7 β -H-elema-1,3-dien-11,13-dihydroxy-11-methyl ester（C52）、5 β ,7 β -H-4 α -hydroxy-eudesma-11,13-dihydroxy-11-methyl ester（C53）和 5 α ,7 α -H-4(14)-ene-eudesma-11,13-dihydroxy-11-methyl ester（C54）的生物活性尚

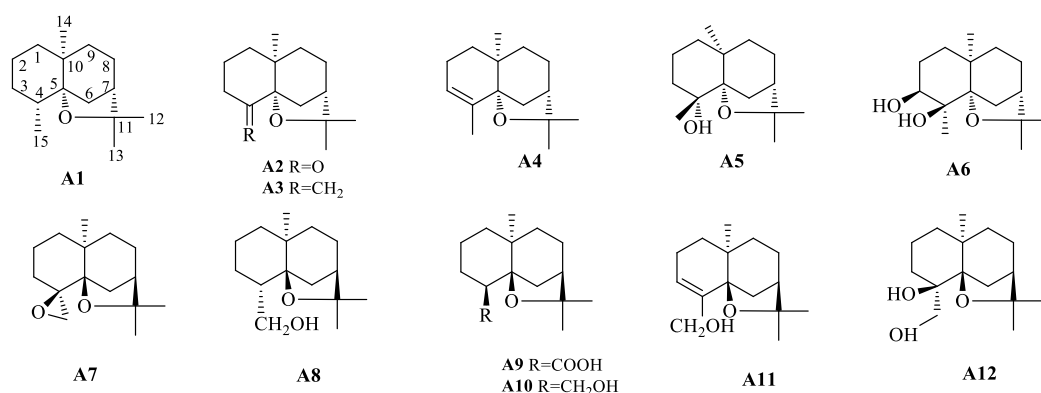


图 1 沉香中呋喃型倍半萜类化合物的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of agarofuran-type sesquiterpenes in *Aquilaria Lignum Resinatum*

表 1 沉香中的呋喃型倍半萜类化合物

Table 1 Agarofuran-type sesquiterpenes in *Aquilariae Lignum Resinatum*

编号	化合物名称	来源	文献
A1	二氢沉香呋喃	马来沉香	21
A2	去甲沉香呋喃酮	马来沉香	22-24
A3	β -沉香呋喃	马来沉香	21,25
A4	α -沉香呋喃	马来沉香	21,24,26
A5	4-羟基二氢沉香呋喃	马来沉香	22
A6	3,4-二羟基二氢沉香呋喃	马来沉香	22
A7	环氧- β -沉香呋喃	马来沉香	23
A8	白木香醇	白木香	17,24,27-28
A9	baimuxifuranic acid	白木香	29
A10	异白木香醇	白木香	29
A11	去氢白木香醇	白木香	17
A12	4-羟基白木香醇	白木香	30

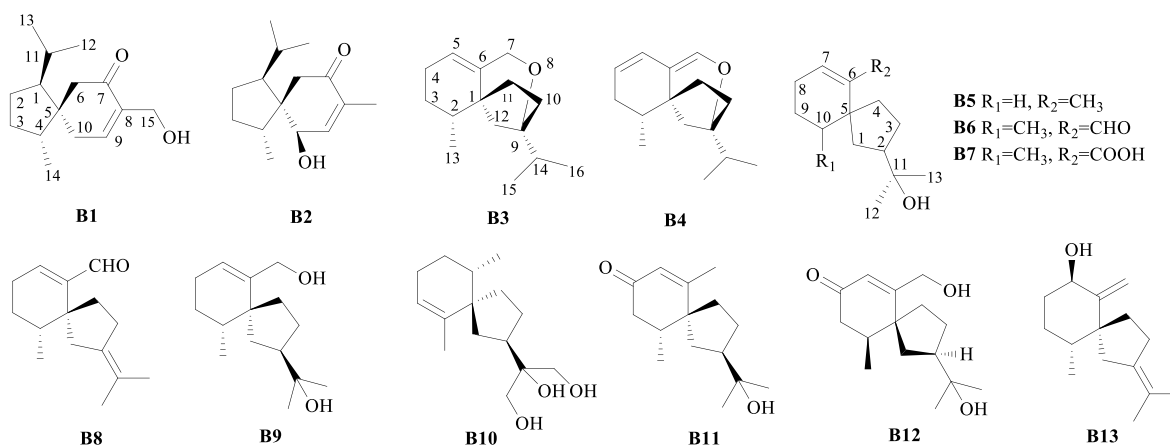


图 2 沉香中螺旋烷型倍半萜类化合物的化学结构

Fig. 2 Chemical structures of agarospiroane-type sesquiterpenes in *Aquilariae Lignum Resinatum*

表 2 沉香中的螺旋烷型倍半萜类化合物

Table 2 Agarospiroane-type sesquiterpenes in *Aquilariae Lignum Resinatum*

编号	化合物名称	来源	文献
B1	4-epi-15-hydroxyacorenone	白木香	35-38
B2	4-epi-10-hydroxyacoronene	白木香	36
B3	rel-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-9-isopropyl-2-methyl-8-oxatricyclo[7.2.1.0 ^{1,6}]dodec-5-ene	马来沉香	39
B4	rel-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-9-isopropyl-2-methyl-8-oxatricyclo[7.2.1.0 ^{1,6}]dodeca-4,6-diene	马来沉香	39
B5	沉香螺旋醇	马来沉香	32,40
B6	白木香醛	白木香	24-26,28,33,41
B7	白木香酸	白木香	24,25,28,33
B8	rel-(5 <i>R</i> ,10 <i>R</i>)-2-isopropylidene-10-methyl-spiro[4.5]dec-6-ene-6-carbaldehyde	马来沉香	24,28,39
B9	baimuxinol	白木香	27
B10	rel-(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,10 <i>S</i>)-6(7)-spirovetiven-11,12,13-triol	沉香属	42
B11	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-1(10)-spirovetiven-11-ol-2-one	白木香	43
B12	2-oxo-12-hydroxy-hinesol	白木香	44
B13	rel-(5 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,10 <i>R</i>)-2-isopropylidene-10-methyl-6-methylene-spiro[4.5]decan-7-ol	马来沉香	39

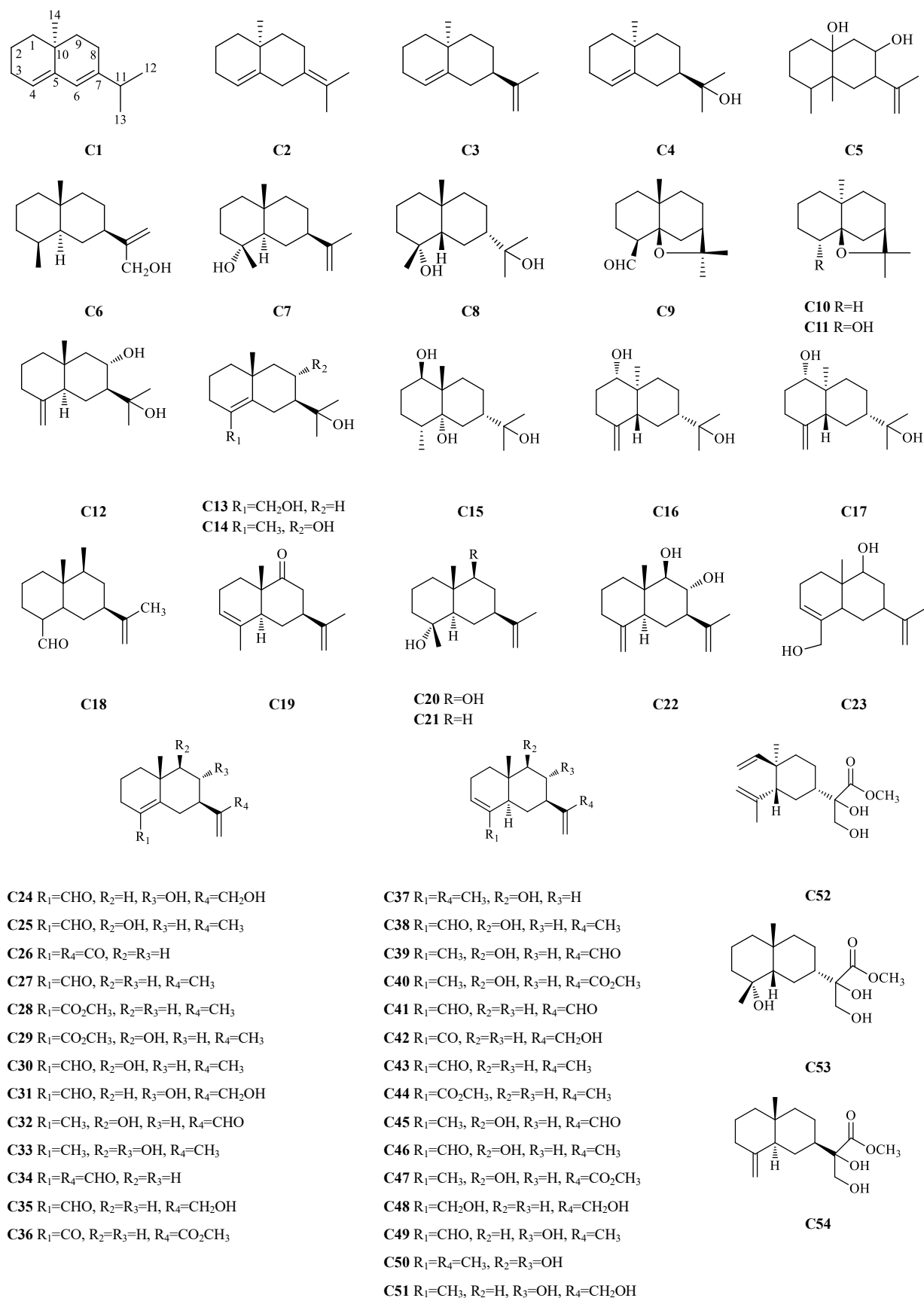


图3 沉香中桉烷型倍半萜类化合物的化学结构

Fig. 3 Chemical structures of eudesmane-type sesquiterpenes in *Aquilariae Lignum Resinatum*

表 3 沉香中的螺旋烷型倍半萜类化合物

Table 3 Eudesmane-type sesquiterpenes in *Aquilariae Lignum Resinatum*

编号	化合物名称	来源	文献
C1	(S)-4a-methyl-2-(1-methylethyl)-3,4,4a,5,6,7-hexahydronaphthalene	马来沉香	45
C2	(S)-4a-methyl-2-(1-methylethylidene)-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydronaphthalene	马来沉香	45
C3	(2R,4aS)-4a-methyl-2-(1-methylethenyl)-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydronaphthalene	马来沉香	45
C4	(2R,4aS)-2-(4a-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydro-2-naphthyl)-propan-2-ol	马来沉香	45
C5	3-isopropenyl-4a,5-dimethyl-octahydro-naphthalene-2,8a-diol	白木香	24
C6	agarol	马来沉香	6
C7	5 α ,7 α (H)-eudesm-11(13)-en-4 α -ol	白木香	27
C8	(-)-7 β H-eudesmane-4 α ,11-diol	白木香	35,46
C9	(1S,2S,6S,9R)-6,10,10-trimethyl-11-oxatricyclo[7.2.1.0 ^{1,6}]dodecane-2-carbaldehyde	马来沉香	23
C10	(1R,6S,9R)-6,10,10-trimethyl-11-oxatricyclo[7.2.1.0 ^{1,6}]dodecane	马来沉香	45
C11	(1R,2R,6S,9R)-6,10,10-trimethyl-11-oxatricyclo[7.2.1.0 ^{1,6}]dodecan-2-ol	马来沉香	45
C12	5-desoxylongilobol	柯拉斯那沉香 <i>A. crassna</i> Pierre	38,47
C13	eudesm-4-ene-11,15-diol	马来沉香	38,48-49
C14	eudesma-4-en-8,11-diol	白木香	48
C15	eudesmane-1 β ,5 α ,11-triol	白木香	35
C16	ent-4(15)-eudesmen-1 α ,11-diol	白木香	46
C17	ent-4(15)-eudesmen-11-ol-1-one	白木香	35
C18	(7S,9S,10S)-(+)-9-hydroxyselina-4,11-dien-14-al	白木香	38
C19	(-)-selina-3,11-dien-9-one	马来沉香	50
C20	(4R,5R,7S,9S,10S)-(-)-eudesma-11(13)-en-4,9-diol	白木香	27,38
C21	selin-11-en-4 α -ol	白木香	38
C22	(+)-eudesma-4(14),11(13)-dien-8 α ,9 β -diol	白木香	38
C23	selina-3,11-dien-9,15-diol	白木香	51
C24	8 α ,12-dihydroxy-selina-4,11-dien-14-al	白木香	35
C25	9 β -hydroxy-selina-4,11-dien-14-al	白木香	35
C26	selina-4,11-diene-12,15-dial	马来沉香	49
C27	(+)-selina-4,11-dien-14-al	马来沉香	24,52
C28	(+)-methyl selina-4,11-dien-14-oate	马来沉香	52
C29	(+)-methyl-9-hydroxyselina-4,11-dien-14-oate	马来沉香	52
C30	(7S,9S,10S)-(+)-9-hydroxy-selina-4,11-dien-14-al	白木香	38,46
C31	(7S,9S,10S)-(+)-8,12-dihydroxy-selina-4,11-dien-14-al	白木香	46
C32	(+)-9 β -hydroxyeudesma-4,11(13)-dien-12-al	白木香	38
C33	(+)-eudesma-4,11(13)-dien-8 α ,9 β -diol	白木香	38
C34	12,15-dioxo-selina-4,11-dien	白木香	38
C35	12-hydroxy-4(5),11(13)-eudesmadien-15-al	白木香	27,38
C36	methyl-15-oxo-eudesmane-4,11(13)-dien-12-oate	柯拉斯那沉香	48
C37	(+)-selina-3,11-dien-9-ol	马来沉香	50
C38	9 β -hydroxy-selina-3,11-dien-14-al	白木香	35
C39	9 β -hydroxy-selina-3,11-dien-12-al	白木香	35

续表 3

编号	化合物名称	来源	文献
C40	9 β -hydroxy-eudesma-3,11(13)-dien-12-methyl ester	白木香	35
C41	12,15-dioxo- α -selinen	白木香	35,46,53-54
C42	(4 $\alpha\beta$,7 β ,8 $\alpha\beta$)-3,4,4 α ,5,6,7,8,8 α -octahydro-7-[1-(hydroxymethyl)ethenyl]-4 α -methylnaphthalene-1-carboxaldehyde	马来沉香	27,35,38,46,49
C43	(-)-selina-3,11-dien-14-al	马来沉香	52
C44	(-)-methyl selina-3,11-dien-14oate	马来沉香	52
C45	(5 <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)-(+)-9-hydroxy-selina-3,11-dien-12-al	白木香	38,46
C46	(5 <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)-(-)-9-hydroxy-selina-3,11-dien-14-al	白木香	46
C47	(5 <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)-(+)-9-hydroxy-eudesma-3,11(13)-dien-12-methyl ester	白木香	38,46
C48	15-hydroxy-12-oxo- α -selinen	白木香	46
C49	(+)-8 α -hydroxyeudesma-3,11(13)-dien-14-al	白木香	38
C50	(+)-eudesma-3,11(13)-dien-8 α ,9 β -diol	白木香	38
C51	petafolia A	白木香	27
C52	5 β ,7 β - <i>H</i> -elema-1,3-dien-11,13-dihydroxy-11-methyl ester	沉香属	55
C53	5 β ,7 β - <i>H</i> -4 α -hydroxy-eudesma-11,13-dihydroxy-11-methyl ester	沉香属	55
C54	5 α ,7 α - <i>H</i> -4(14)-ene-eudesma-11,13-dihydroxy-11-methyl ester	沉香属	55

不明确。然而,倍半萜内酯类化合物抗肿瘤活性研究的报道很多^[56],部分化合物已应用于临床治疗癌症,可克服普通化学药的不良反应和低药效。因此,沉香中的桉烷型倍半萜内酯可能是潜在的抗癌药物天然来源,有待进一步研究。

1.4 杜松烷型倍半萜

杜松烷型倍半萜与桉烷型结构类似,区别在于异丙基取代基和 2 个甲基取代基的位置不同。1980 年 Pant 等^[57]从马来沉香中分离到 2 个杜松烷型倍半萜石梓呋喃(D4)和 agarol(D5),石梓呋喃为 agarol 的 C-8 脱氢氧化而来。另外需要注意的是,

agarol(D5)与 1959 年 Jain 等^[6]从真菌感染的马来沉香中分离鉴定出的桉烷型倍半萜 agarol(C6),命名相同,实为 2 个不同结构的化合物。国内外已从沉香中分离鉴定出 7 个杜松烷型倍半萜类化合物,见图 4、表 4。

1.5 艾里莫酚烷型倍半萜

艾里莫酚烷型倍半萜的结构类似于桉烷型和杜松烷型,三者结构上的相同点为均具有十氢化萘骨架,不同点在于异丙基取代基和 2 个甲基取代基的位置不同。国内外已从沉香中分离鉴定出 39 个艾里莫酚烷型倍半萜类化合物,见图 5、表 5。

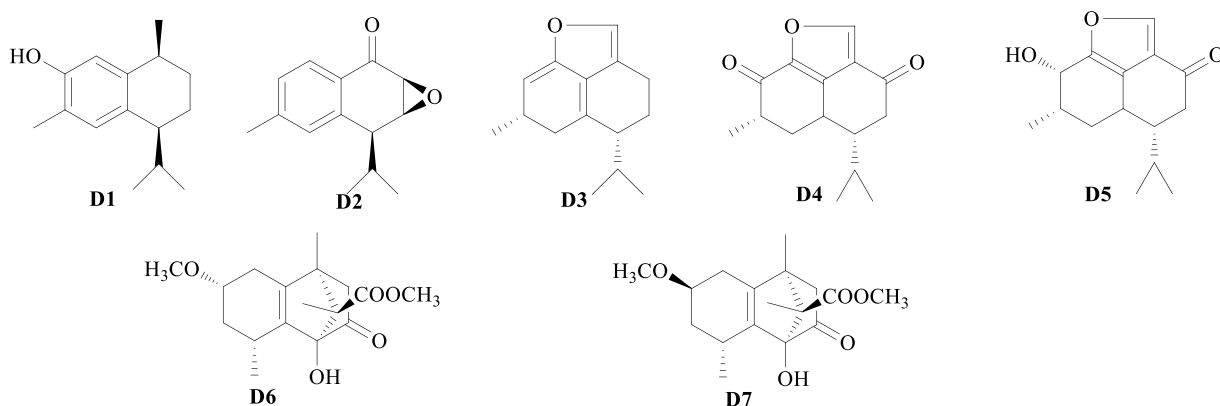


图 4 沉香中杜松烷型倍半萜类化合物的化学结构

Fig. 4 Chemical structures of cadinane-type sesquiterpenes in *Aquilariae Lignum Resinatum*

表 4 沉香中的杜松烷型倍半萜类化合物

Table 4 Cadinane-type sesquiterpenes in *Aquilariae Lignum Resinatum*

编号	化合物名称	来源	文献
D1	<i>cis</i> -7-hydroxycalamenene	白木香	58
D2	(7 β ,8 β ,9 β)-8,9-epoxycalamenen-10-one	柯拉斯那沉香	47
D3	8 β <i>H</i> -dihydrogmelofuran	马来沉香	57
D4	石梓呋喃	马来沉香	57
D5	agarol	马来沉香	57
D6	malacinones A	马来沉香	59
D7	malacinones B	马来沉香	59

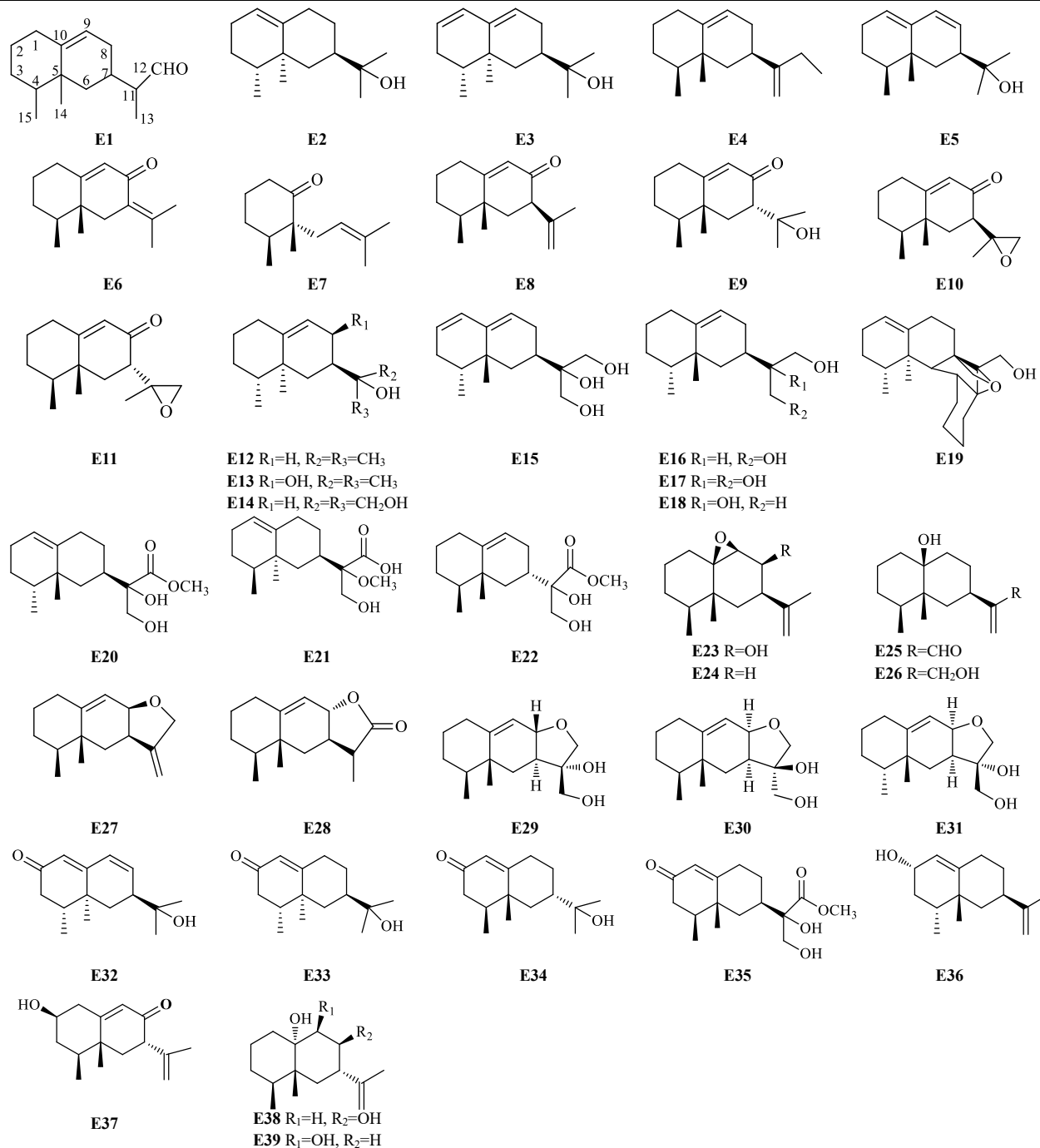


图 5 沉香中艾里莫酚烷型倍半萜类化合物的化学结构

Fig. 5 Chemical structures of eremophilane-type sesquiterpenes in *Aquilariae Lignum Resinatum*

表 5 沉香中的艾里莫酚烷型倍半萜类化合物

Table 5 Eremophilane-type sesquiterpenes in *Aquilariae Lignum Resinatum*

编号	化合物名称	来源	文献
E1	2-(1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-8,8a-dimethyl-2-naphthyl)-propanal	马来沉香	39
E2	缬草萜烯醇	马来沉香	37,40
E3	(-)-dehydrojinkoh-eremol	马来沉香	52
E4	rel-(2 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-(1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-8,8a-dimethyl-2-naphthyl)-prop-2-en-1-ol	马来沉香	39
E5	rel-(2 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-(1,2,6,7,8,8a-hexahydro-8,8a-dimethyl-2-naphthyl)-propan-2-ol	马来沉香	39
E6	二氢卡拉酮	白木香	25,60
E7	2,3-dimethyl- <i>r</i> -2-(3-methyl-2-butenyl)-1-cyclohexanone	马来沉香	23
E8	neopetasane	白木香	27,30,35,37,52
E9	ligudicin C	白木香	60
E10	7 <i>α</i> - <i>H</i> -9(10)-ene-11,12-epoxy-8-oxoeremophilane	白木香	30,35,47
E11	7 <i>β</i> - <i>H</i> -9(10)-ene-11,12-epoxy-8-oxoeremophilane	白木香	30
E12	jinkoh-eremol	马来沉香	40
E13	(-)-eremophila-9-en-8 <i>β</i> ,11-diol	白木香	38,48
E14	eremophil-9-ene-11,12,13-triol	沉香属	42
E15	4 <i>β</i> ,7 <i>α</i> - <i>H</i> -eremophil-1(2),9(10)-dien-11,12,13-triol	柳叶拟沉香 <i>Gyrinops salicifolia</i> Ridl	53
E16	4 <i>β</i> ,7 <i>α</i> - <i>H</i> -eremophil-9(10)-ene-12,13-diol	柳叶拟沉香	53
E17	4 <i>β</i> ,7 <i>α</i> - <i>H</i> -eremophil-9(10)-ene-11,12,13-triol	柳叶拟沉香	53
E18	eremophil-9(10)-ene-11,12-diol	柳叶拟沉香	53
E19	2-[(2 <i>β</i> ,8 <i>α</i> ,8 <i>α</i>)-8,8a-dimethyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-2-yl]propane-1,2-diol	柯拉斯那沉香	48
E20	4 <i>β</i> ,7 <i>α</i> - <i>H</i> -11,13-dihydroxy-eremophil-1(10)-ene-11-methyl ester	柳叶拟沉香	53
E21	crasscid A	柯拉斯那沉香	48
E22	7 <i>β</i> - <i>H</i> -9(10)-ene-eremophil-11,13-dihydroxy-11-methyl ester	沉香属	55
E23	(1 <i>αβ</i> ,2 <i>β</i> ,3 <i>β</i> ,4 <i>αβ</i> ,5 <i>β</i> ,8 <i>αβ</i>)-octahydro-4 <i>α</i> ,5-dimethyl-3-(1-methylethenyl)-3 <i>H</i> -naphth[1,8 <i>a-b</i>]oxiren-2-ol	马来沉香	49
E24	(+)-9 <i>β</i> ,10 <i>β</i> -epoxyeremophila-11(13)-en	白木香	38
E25	2-[(2 <i>β</i> ,4 <i>αβ</i> ,8 <i>β</i> ,8 <i>αβ</i>)-decahydro-4 <i>α</i> -hydroxy-8,8 <i>α</i> -dimethylnaphthalen-2-yl]prop-2-enal	马来沉香	35,38,49
E26	(1 <i>β</i> ,4 <i>αβ</i> ,7 <i>β</i> ,8 <i>αβ</i>)-octahydro-7-[1-(hydroxymethyl)ethenyl]-1,8 <i>α</i> -dimethylnaphthalen-4 <i>α</i> (2 <i>H</i>)-ol	马来沉香	37,38,49
E27	rel-(3 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i>)-9,10-dimethyl-6-methylene-4-oxatricyclo[7.4.0.0.3,7]tridec-1-ene	马来沉香	30,39
E28	(rel)-4 <i>β</i> ,5 <i>β</i> ,7 <i>β</i> -eremophil-9-en-12, 8 <i>α</i> -olide	柳叶拟沉香	61
E29	7 <i>α</i> - <i>H</i> -11 <i>α</i> ,13-dihydroxy-9(10)-ene-8 <i>α</i> ,12-epoxyemophane	沉香属	55
E30	11,13-dihydroxy-9(10)-ene-8 <i>β</i> ,12-epoxyemophilane	柯拉斯那沉香	42,47
E31	4 <i>β</i> ,7 <i>α</i> ,8 <i>α</i> - <i>H</i> -eremophil-9(10)-ene-8,12-epoxy-11 <i>α</i> ,13-diol	柳叶拟沉香	53
E32	(+)-11-hydroxyvalenc-1(10),8-dien-2-one	白木香	38
E33	11-hydroxy-valenc-1(10)-en-2-one	白木香	35,37,38
E34	11-hydroxy-valenc-1(10)-en-2-one	白木香	27
E35	(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-11,12-dihydroxy-eremophila-1(10)-ene-2-oxo-11-methyl ester	柯拉斯那沉香	47
E36	(+)- <i>trans</i> -nootkatol	柳叶拟沉香	53
E37	petafolia B	白木香	27
E38	(+)-4 <i>α</i> ,5-dimethyl-3-(prop-1-en-2-yl)-octahydronaphthalene-2 <i>β</i> ,8 <i>α</i> -diol	白木香	28
E39	(1 <i>β</i> ,3 <i>α</i> ,4 <i>αβ</i> ,5 <i>β</i> ,8 <i>αα</i>)-4 <i>α</i> ,5-dimethyl-3-(prop-1-en-2-yl) octahydronaphthalene-1,8 <i>α</i> (1 <i>H</i>)-diol	柯拉斯那沉香	48

1.6 前香草烷型倍半萜

前香草烷型倍半萜是自然界中罕见的三环型倍半萜。沉香中重要的香味成分 jinkohol (F6) 和

jinkohol II (F7) [15,40-41] 属于该类结构的典型化合物。国内外已从沉香中分离鉴定出 23 个前香草烷型倍半萜类化合物, 见图 6 和表 6。

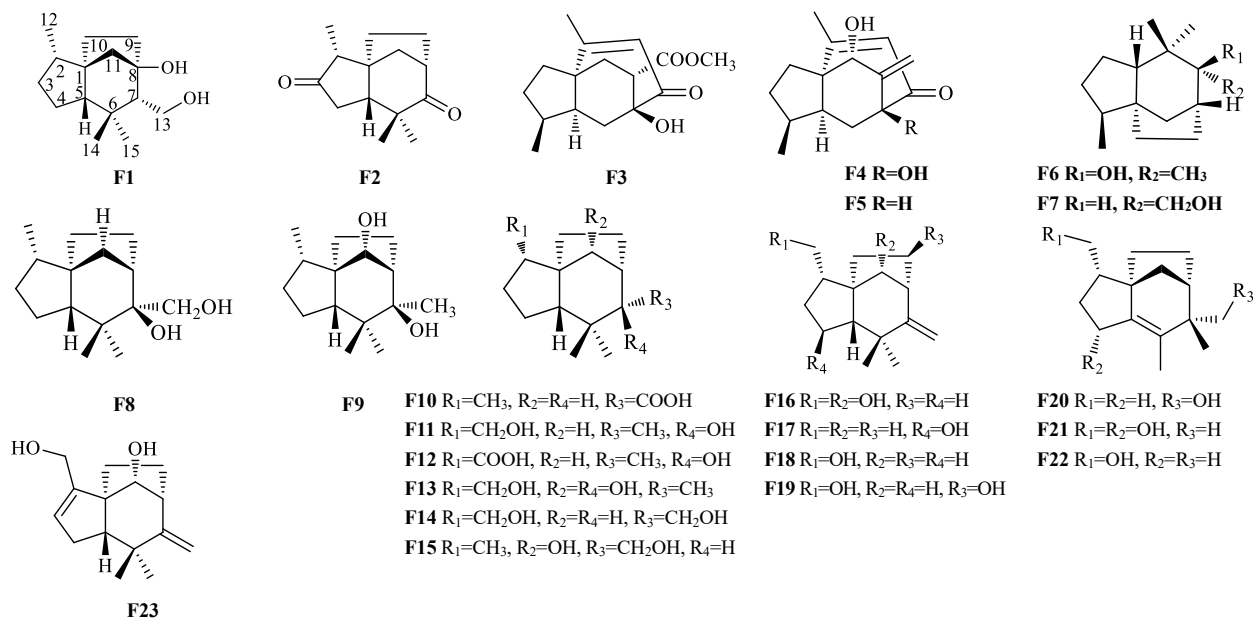


图 6 沉香中前香草烷型倍半萜类化合物的化学结构

Fig. 6 Chemical structures of prezizaane-type sesquiterpenes in *Aquilariae Lignum Resinatum*

表 6 沉香中的艾里莫酚烷型倍半萜类化合物

Table 6 Prezizaane-type sesquiterpenes in *Aquilariae Lignum Resinatum*

编号	化合物	来源	文献
F1	agarozizanol B	沉香属	62
F2	aquilarene F	沉香属	63
F3	daphnauranol D	马来沉香	64
F4	daphnauranol B	马来沉香	64
F5	daphnauranol C	马来沉香	64
F6	jinkohol	马来沉香	41,62
F7	jinkohol II	马来沉香	40,62
F8	agarozizanol D	沉香属	62
F9	agarozizanol C	沉香属	62
F10	jinkohol acid	沉香属	62
F11	aquilarene A	沉香属	63
F12	aquilarene B	沉香属	63
F13	aquilarene C	沉香属	63
F14	aquilarene D	沉香属	63
F15	aquilarene E	沉香属	63
F16	agarozizanol A	沉香属	62
F17	aquilarene G	沉香属	63
F18	aquilarene H	沉香属	63
F19	aquilarene I	沉香属	63
F20	agarozizanol E	沉香属	62
F21	agarozizanol F	沉香属	62
F22	iso-khusenol	沉香属	62
F23	aquilarene J	沉香属	63

1.7 愈创木烷型倍半萜

愈创木烷型倍半萜是一类具有五元和七元环偶联结构的倍半萜烯化合物,其中大部分包含 4,10-二甲基-7-异丙烯基。该类化合物在沉香中也较为丰

富,单体的细胞活性测试结果表明,该类型的化合物多数具有乙酰胆碱酯酶抑制活性。国内外已从沉香中分离鉴定出 46 个愈创木烷型倍半萜类化合物,见图 7、表 7。

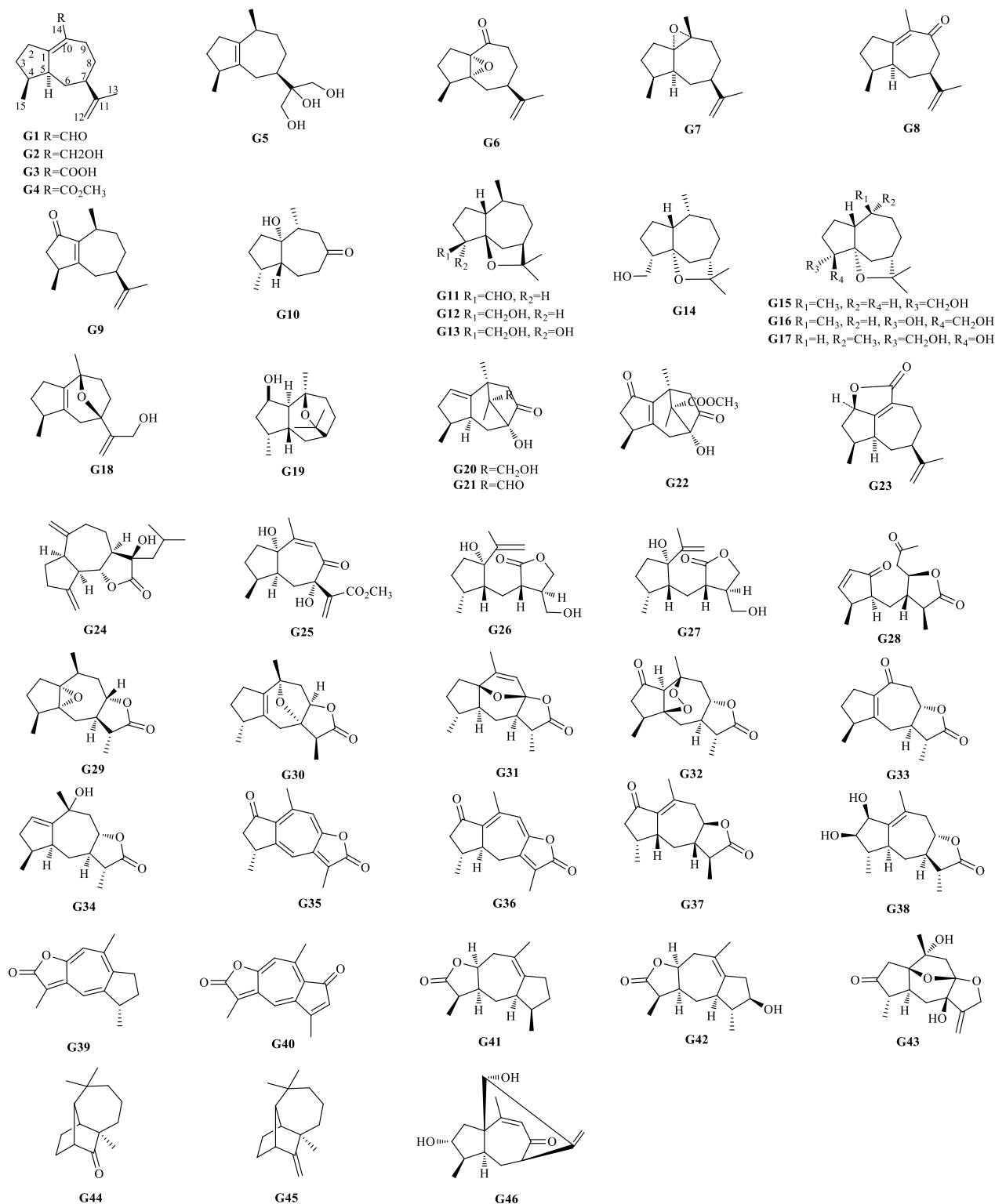


图 7 沉香中愈创木烷型倍半萜类化合物的化学结构

Fig. 7 Chemical structures of guaiane-type sesquiterpenes in *Aquilariae Lignum Resinatum*

表 7 沉香中的艾里莫酚烷型倍半萜类化合物

Table 7 Guaiane-type sesquiterpenes in *Aquilariae Lignum Resinatum*

编号	化合物名称	来源	文献
G1	(-)-guaia-1(10),11-dien-15-al	马来沉香	50,65
G2	(-)-guaia-1(10),11-dien-15-ol	马来沉香	65
G3	(-)-guaia-1(10),11-diene-15-carboxylic acid	马来沉香	65
G4	methyl guaia-1(10),11-diene-15-carboxylate	马来沉香	65
G5	(+)-12,13-dihydroxyguaiol	沉香属	42
G6	(+)-1,5-epoxy-nor-ketoguaiene	马来沉香	52
G7	(-)-1(10)-epoxyguai-11-ene	马来沉香	65
G8	(+)-guaia-1(10),11-dien-9-one	马来沉香	65
G9	(-)-rotundone	马来沉香	65
G10	1 α -hydroxy-4 α ,10 α -dimethyl-5 β H-octahydro-azulen-8-one	白木香	54
G11	呋喃白木香醛	白木香	25
G12	呋喃白木香醇	白木香	25,29,66
G13	qinanol E	白木香	66
G14	qinanol A	白木香	66
G15	qinanol B	白木香	66
G16	qinanol C	白木香	66
G17	qinanol D	白木香	66
G18	7 β ,10 β -epoxy-4 α H-guaia-1(5),11(13)-dien-12-ol	马来沉香	67
G19	α -kessyl alcohol	白木香	36
G20	chamaejasmane D	马来沉香	64
G21	auranticanol A	马来沉香	64
G22	chamaejasmane E	马来沉香	64
G23	(-)-guaia-1(10),11-dien-15,2-olide	马来沉香	65
G24	11 β -hydroxy-13-isopropyl-dihydrodehydrocostus lactone	白木香	68
G25	1 α ,7 α -dihydroxy-8oxo-4 α H,5 α H-guaia-9(10),11(13)-dien-12-oate	马来沉香	67
G26	1 α -hydroxy-4 β H-5 β H-7 β H-11 α H-8,9-secoguaia-9(10)-en-8,12-olide	白木香	54
G27	1 β -hydroxy-4 β H-5 β H-7 β H-11 α H-8,9-secoguaia-9(10)-en-8,12-olide	白木香	54
G28	1,10-dioxo-4 α H-5 α H-7 β H-11 α H-1,10-secoguaia-2(3)-en-12,8 β -olide	白木香	54
G29	1,5;8,12-diepoxy-guaia-12-one	白木香	37
G30	1(5)-ene-7,10-epoxy-guaia-12-one	丝沉香 <i>A. filaria</i> (Oken) Merr.	69
G31	1,8-epoxy-5H-guaia-9-en-12,8-olide	丝沉香	69
G32	2-oxo-5 β ,10 β -peroxyl-1 α H,4 α H,7 α H,8 β H-guaian-8 α ,12-olide	马来沉香	67
G33	4 α H,7 α H-14-nor-guaia-1(5)-en-8 α ,12-olide	马来沉香	67
G34	10 α -hydroxy-4 α H,5 α H,7 α H,8 β H-guaia-1(2)-en-8 α ,12-olide	马来沉香	67
G35	(4R)-3-oxo-gweicurculactone	丝沉香	69
G36	(4R,5S)-3-oxo-5,6-dihydro-gweicurculactone	丝沉香	69
G37	7 β H-guaia-1(10)-en-12,8 β -olide	白木香	54
G38	奇楠内酯	白木香	36
G39	(-)-gweicurculactone	柳叶拟沉香	53
G40	2-oxoguaia-1(10),3,5,7(11),8-pentaen-12,8-olide	柳叶拟沉香	53,69
G41	愈创木内酯	柳叶拟沉香	53
G42	4 β ,5 α ,7 α ,8 α -H-3 β -hydroxy-1(10)-ene-8,12-epoxy-guaia-12-one	柳叶拟沉香	53
G43	3-oxo-7-hydroxylholosericin A	白木香	37
G44	3,3,7-trimethyltricycloundecan-8-one	白木香	70
G45	长叶烯	白木香	70
G46	qinan-guaiane-one	白木香	36

1.8 蛇麻烷型倍半萜

蛇麻烷型倍半萜的结构中具有 7/10 双环环系。Ma 等^[64]研究表明化合物 aquilanol A (**H2**) 和 aquilanol B (**H3**) 可能是由前体 12-hydroxyhumula-2Z,6E,9E-triene (**H1**) 转化而来。目前已从沉香中分离鉴定出 8 个蛇麻烷型倍半萜类化合物, 见图 8、表 8。

1.9 其他

此外, 还有 8 个倍半萜类单体化合物因结构特异, 不在前文总结的 8 类结构之列, 大部分均从白

木香中分离得到, 见图 9、表 9。化合物 1,5,9-trimethyl-1,5,9-cyclododecatriene (**O6**)^[37]为单环倍半萜。化合物 humulene diepoxide A (**O2**)^[70]和 kobusone (**O3**)^[70]结构中含有活性部位三元氧环, 化合物 8,8a-dimethyl-1,7,8,8a-tetrahydro-naphthalene-2,6-dione (**O7**)^[24]结构中则含有 2 个羰基活性基团。同时, 化合物 caryophyllenol-II (**O1**)^[70]、kobusone (**O3**)^[70]和 β -石竹烯 (**O5**)^[71]结构中具有罕见的 4/9 环系。

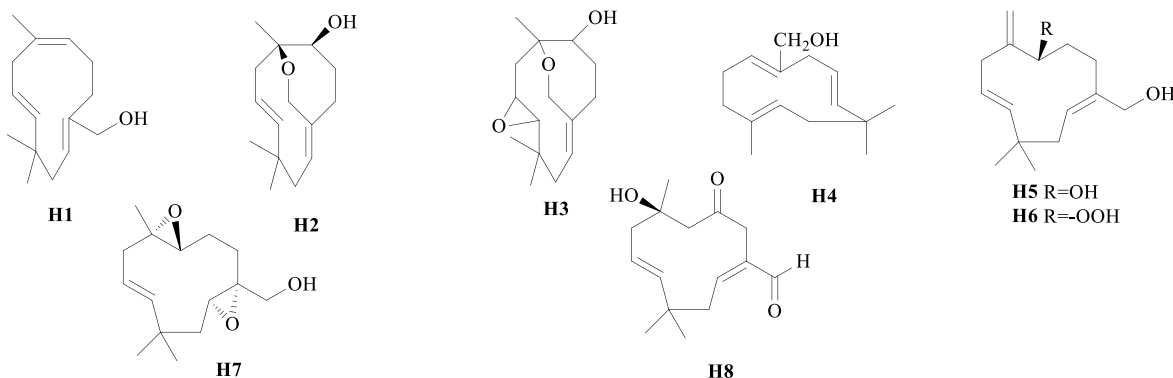


图 8 沉香中蛇麻烷型倍半萜类化合物的化学结构

Fig. 8 Chemical structures of humulane-type sesquiterpenes in *Aquilariae Lignum Resinatum*

表 8 沉香中的蛇麻烷型倍半萜类化合物

Table 8 Humulane-type sesquiterpenes in *Aquilariae Lignum Resinatum*

编号	化合物名称	来源	文献
H1	12-hydroxyhumula-2Z,6E,9E-triene	马来沉香	64
H2	aquilanol A	马来沉香	64
H3	aquilanol B	马来沉香	64
H4	14-hydroxy- α -humulene	白木香	38
H5	(6R)-6-hydroxy-humula-2E,9E,7(13)-trien-12-ol	马来沉香	67
H6	(6R)-6-hydroperoxyl-humula-2E,9E,7(13)-trien-12-ol	马来沉香	67
H7	2,3,6,7-diepoxyl-9E-humulene-12-ol	马来沉香	67
H8	(7R)-12-formyl-7 β -hydroxy-humula-2Z,9E-dien-5-one	马来沉香	67

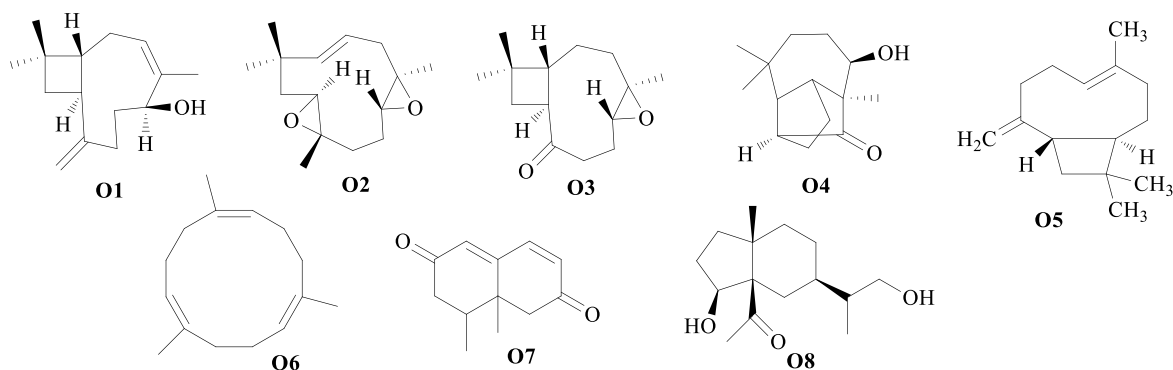


图 9 沉香中其他倍半萜类化合物的化学结构

Fig. 9 Chemical structures of other-type sesquiterpenes in *Aquilariae Lignum Resinatum*

表 9 沉香中的其他倍半萜类化合物

Table 9 Other-type sesquiterpenes in *Aquilariae Lignum Resinatum*

编号	化合物名称	来源	文献
O1	caryophyllenol-II	白木香	70
O2	humulene diepoxide A	白木香	70
O3	kobusone	白木香	70
O4	(+)-8 β -hydroxy-longicamphenylone	白木香	68
O5	β -石竹烯	柯拉斯那沉香	71
O6	1,5,9-trimethyl-1,5,9-cyclododecatiene	白木香	35
O7	8,8a-dimethyl-1,7,8,8a-tetrahydro-naphthalene-2,6-dione	白木香	24
O8	12-hydroxy-dihydrocyperolone	柳叶拟沉香	61

2 生物活性

2.1 调节中枢神经系统

历代本草记载沉香有清人神、益气和神等功效。现代药理研究发现，沉香挥发油吸入给药^[72-73]或 ip 给药^[74-75]均有一定的镇静安神作用。Wang 等^[76]通过对小鼠脑内神经递质水平的检测，表明了沉香精油发挥镇静安神作用是通过增强 A 型 γ -氨基丁酸受体实现的。接着，其使用一系列动物行为测试对束缚应激诱导的小鼠模型进行进一步研究，发现沉香精油发挥抗焦虑和抗抑郁作用与抑制促肾上腺皮质激素释放因子基因表达和下丘脑-垂体-肾上腺轴的过度活跃有关^[77]。沉香精油是多种化学成分的复杂混合物，其有效的中枢神经系统活性成分值得进一步研究和寻找。

中国医学科学院药物研究所药理室^[75]研究发现 sc α -沉香呋喃 (A4) 50 mg/kg 有显著延长戊巴比妥钠睡眠时间的作用，ip α -沉香呋喃 40 mg/kg 有加强土的宁惊厥效应的作用，ip α -沉香呋喃 25 mg/kg 有较轻度抑制小鼠自主活动的效应。Ueda 等^[43]从越南沉香的醇提取物中分离到的螺旋烷型倍半萜 (4R,5R,7R)-1(10)-spirovetiven-11-ol-2-one (B11) 对大鼠培养的神经元细胞中脑源性神经营养因子 mRNA 表达具有显著诱导作用。jinkoh-eremol (E12) 和沉香螺旋醇 (B5) 也具有一定的镇静作用^[34,78]，可抑制小鼠自主活动、协同戊巴比妥钠延长小鼠睡眠时间和抑制乙酸诱发的小鼠扭体反应，另外，其通过抑制多巴胺 D₂ 与 [3H]-raclopride 结合和 5-羟色胺受体与 [3H]-ketanserin 结合而发挥中枢神经系统抑制作用的活性与氯丙嗪作用相似^[79]。(+)8 β -hydroxy-longicamphenylone (O3) 和 11 β -hydroxy-13-isopropyl-dihydrodehydrocostus lactone (G24) 则可通过抑制大

鼠脑突触体中的 [3H]-5-羟色胺再摄取，在体外表现出有效的抗抑郁活性^[68]。此外，因乙酰胆碱酯酶抑制剂被认为是对抗阿尔茨海默病的潜在治疗剂，近年来许多研究筛选了沉香中的倍半萜类单体化合物对乙酰胆碱酯酶的抑制活性^[35,37,44,46-48,53,55,58,66]。

2.2 抗炎

沉香传统上可用于治疗炎症性疾病，包括关节痛、风湿病、关节炎和哮喘等症^[80]。一氧化氮 (nitric oxide, NO) 是炎症的介质，在炎症过程中起着至关重要的作用，NO 释放抑制剂被认为是各种炎症相关疾病的治疗剂。采用小鼠单核巨噬细胞 RAW264.7 建立的体外抗炎活性筛选模型，发现白木香醇 (A8)、petafolia A (C51)、1 α ,7 α -dihydroxy-8oxo-4 α H,5 α H-guaia-9(10),11(13)-dien-12-oate (G25) 等一些倍半萜类单体化合物对 RAW264.7 巨噬细胞中脂多糖诱导的 NO 释放有抑制作用^[27,54,67,81]。Wang 等^[60]研究表明二氢卡拉酮 (E6) 在 RAW264.7/Luc-P1 细胞系中可抑制核因子- κ B 活化，但在 RAW264.7 巨噬细胞中对脂多糖诱导的 NO 释放没有抑制作用。

2.3 抗肿瘤

Dahham 等^[71]从柯拉斯那沉香中分离得到的 β -石竹烯 (O11) 对人结肠癌细胞 HCT116 的增殖、迁移、侵袭和球状体形成具有有效的抑制作用。另外，通过对胰腺癌 PANC-1 细胞、结肠癌 HT-29 细胞、浸润性鳞状癌 ME-180 细胞、前列腺癌 PC3 细胞、白血病 K562 细胞、浸润性乳腺癌 MCF-7 细胞、人慢性髓原白血病 K562 细胞株和人肝癌 BEL-7402 细胞系等测试，发现 (4R,5S)-3-oxo-5,6-dihydro-gweicurculactone (G36)^[69]、1(5)-ene-7,10-epoxy-guaia-12-one (G30)^[69]、1,8-epoxy-5H-guaia-9-en-12,8-olide (G31)^[69]和 (rel)-4 β ,5 β ,7 β -eremophil-9-en-

12,8 α -olide (E28)^[61]也具有较弱的细胞毒活性。

2.4 抑菌

采用滤纸片琼脂法评估了来自白木香和柯拉斯那沉香的多个倍半萜类单体化合物对金黄色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus* 和青枯雷尔氏菌 *Ralstonia solanacearum* 的抑制活性,发现其抑菌效果均优于硫酸卡那霉素^[35,37,46,47]。Dahham 等^[71]研究表明, β -石竹烯(O5)可显著抑制蜡状芽孢杆菌 MTCC1307、枯草芽孢杆菌 MTCC6910、大肠杆菌 MTCC732、肺炎克雷伯菌 MTCC7028、金黄色葡萄球菌 MTCC7405 和铜绿假单胞菌 MTCC4302 等 6 种致病细菌的生长繁殖。而(+)-4a,5-dimethyl-3-(prop-1-en-2-yl)-octahydronaphthalene-2 β ,8a-diol (E38)^[28]和 3-isopropenyl-4a,5-dimethyl-octahydro-naphthalene-2,8a-diol (C5)^[24]则对耐药金黄色葡萄球菌具有一定的抑制作用。

2.5 抗葡萄糖苷酶

α -葡萄糖苷酶是治疗 2 型糖尿病的靶标,沉香中分离到的倍半萜类单体化合物 jinkohol (F6)、jinkohol II (F7)、agaroizanol E (F20)、iso-khusenol (F22)、aquilarene D (F14)、aquilarene E (F15)、eudesma-4-en-8,11-diol (C14)、2-oxoguaia-1 (10)、3,5,7(11),8-pentaen-12,8-olide (G40) 被证明具有显著的抗葡萄糖苷酶活性,分析这些化合物的结构类型发现,多数为具有三环结构的前香草烷型倍半萜。

2.6 其他

Dahham 等^[71]通过 2,2-联苯基-1-苦基肼基和铁还原抗氧化能力清除测定法评估柯拉斯那沉香沉香精油中的 β -石竹烯(O5)和白木香人工打洞沉香中的 2-oxo-12-hydroxy-hinesol (B12)^[44],发现两者均具有较强的抗氧化活性。艾里莫酚烷型倍半萜(+)-trans-nootkatol (E36)^[82]则具有一定的抗胃溃疡活性。

3 Q-Marker 预测分析

为更好地评价沉香质量,依据刘昌孝院士提出的 Q-Marker^[7]的概念及基本条件,对沉香 Q-Marker 进行预测分析。

3.1 基于植物亲缘学及化学成分特有性的 Q-Marker 预测分析

当前对沉香化学成分的研究主要集中在白木香、马来沉香、柯拉斯那沉香、丝沉香和柳叶拟沉香,其主要分布于中国、伊朗、孟加拉国、不丹、东南亚等地^[1]。而 Lee 等^[83]考证认为 *A. malaccensis* 和 *A. agallocha* 为同一物种,本文亦将 *A. agallocha*

中分离到的倍半萜类化合物纳入马来沉香。Ishihara 等^[84]发现马来沉香富含氧化愈创木烷型和桉烷型倍半萜,而白木香则富含氧化螺旋烷型倍半萜,并对倍半萜的生物合成途径进行了推测。本文对不同类型倍半萜生物合成途径进行归纳,见图 10,倍半萜类化合物生源途径为甲戊二羟酸途径,先由乙酰辅酶 A 反应生成焦磷酸异戊烯酯,后进一步合成焦磷酸香叶酯、焦磷酸金合欢酯,焦磷酸金合欢酯在倍半萜环化酶催化作用下合成倍半萜,先经双键断裂缩合形成 germacryl 阳离子和 humulyl 阳离子^[64,85],再经过不同程度的氧化、双键转位形成呋喃型、螺旋烷型、艾里莫酚烷型、桉烷型、愈创木烷型和蛇麻烷型的倍半萜。

3.2 基于传统药效的 Q-Marker 预测分析

传统功效是对中药有效性的概括,也是临床用药的主要依据。《本草纲目》记载沉香:“治上热下寒,气逆喘急,大肠虚闭,心神不足,胃寒久呃”。《本草原始》记载:“沉香补右肾命门,补脾胃,益气和神”。《海药本草》记载沉香:“主心腹痛,霍乱、驱恶邪、清人神”。现代药理研究表明沉香中倍半萜类单体化合物具有广泛的药效活性,“治心神不足”“益气和神”“清人神”即体现在沉香中的倍半萜类化合物对中枢神经系统的调节作用。据此推测,沉香中倍半萜类化合物是沉香传统功效的主要药效物质基础,可以作为沉香 Q-Marker 筛选的重要依据。

3.3 基于传统药性的 Q-Marker 预测分析

中药药性理论为中医药理论体系中的重要组成部分,中药的性味和归经影响病症治法和遣药组方,因此也应作为 Q-Marker 确定的依据之一。沉香性辛、苦,微温,归脾、胃、肾经。对辛味中药化学成分进行分析发现^[86-87],辛味药的化学成分多以挥发油和萜类为主。张静雅等^[88]认为苦味中药的化学成分大多包括生物碱、挥发油及苦味素等,苦温药以挥发油为主要成分。另外杨文国等^[89]对辛味中药挥发油的“四气”药性和化学成分关联性的考察表明挥发油中倍半萜类成分是和“四气”药性相关性最大的化学成分。据此可认为沉香挥发油中倍半萜类化合物是其性味“辛、苦,微温”的主要物质基础,在药性方面起决定作用,应将其作为沉香 Q-Marker 选择的重要参考依据。

3.4 基于化学成分可测性的 Q-Marker 预测分析

沉香化学成分受其基原、结香方式和结香时间等影响^[90],且不同品质沉香的主要倍半萜类化合物

维气相色谱-飞行时间质谱(GC×GC-TOFMS)技术则可实现对复杂物质体系更准确的分离、检测及结构鉴定^[98]。Tajuddin 等^[99]应用 GC×GC-TOFMS 技术从马来沉香精油中共鉴定出 300 多种化合物。Wong 等^[100]则应用该技术研究马来沉香精油的质量分级。

沉香倍半萜类化合物是沉香 Q-Marker 的重要选择,但是具有特异性及活性的化学成分通常含量低、难分离,因此,仍需进一步深入研究。

4 结语及展望

沉香药用历史悠久,倍半萜类化合物丰富多样,具有中枢神经系统、抗炎、抑菌、抗肿瘤等活性,对糖尿病、阿尔茨海默病等疾病有潜在的治疗作用。本文在对沉香中倍半萜类化合物及其生物活性系统总结的基础上,以中药 Q-Marker 的理论为指导,根据沉香化学成分、传统药效、传统药性相关证据,并结合倍半萜类成分的生源途径进行分析,详细的阐明了沉香药效可能的物质基础。并依据存在于中药材中,并与功效相关的化学物质;具有明确化学结构的物质;可以进行定性鉴别和定量测定的物质;遵循组方配伍,以君药为主,臣、佐、使药兼顾的原则的代表性物质等几个原则^[7,101],预测沉香中呋喃型倍半萜 β-沉香呋喃(A3)、α-沉香呋喃(A4)和螺旋烷型倍半萜沉香螺旋醇(B5)均可考虑作为沉香药材潜在的中药 Q-Marker。

本文对沉香药材 Q-Marker 进行预测分析,可为沉香临床应用的安全性和有效性提供科学借鉴,为沉香的深入研究提供合理依据。随着研究的推进和分析技术的进步,可能会有更多的化学成分被选中为 Q-Marker。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华人民共和国濒危物种进出口管理办公室中华人民共和国濒危物种科学委员会. 濒危野生动植物种国际贸易公约附录II [S]. 2017: 43.
- [2] 刘凡. 丁谓《天香传》与海南沉香论述 [J]. 南海学刊, 2019, 5(2): 109-114.
- [3] 梁·陶弘景. 名医别录 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1986: 64.
- [4] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 193.
- [5] Petronilho S, Coimbra M A, Rocha S M. A critical review on extraction techniques and gas chromatography based determination of grapevine derived sesquiterpenes [J]. *Anal Chim Acta*, 2014, 846: 8-35.
- [6] Jain T C, Bhattacharyya S C. Structure, stereochemistry and absolute configuration of agarol, a new sesquiterpene alcohol from agarwood oil [J]. *Tetrahedron Lett*, 1959, 1(9): 13-17.
- [7] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物(Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [8] 肖治均, 刘传鑫, 杨欣欣, 等. 雷公藤研究进展及其质量标志物的预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4752-4768.
- [9] 董玉洁, 蒋沅岐, 刘毅, 等. 决明子的化学成分、药理作用及质量标志物预测分析 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2719-2732.
- [10] 刘耀晨, 张铁军, 郭海彪, 等. 三七的研究进展及其质量标志物预测分析 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2733-2745.
- [11] 冯慧敏, 李成义, 何军刚, 等. 红芪化学成分和药理作用研究进展及质量标志物(Q-Marker)的预测分析 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2831-2842.
- [12] 董嘉琪, 陈金鹏, 龚苏晓, 等. 山楂的化学成分、药理作用及质量标志物(Q-Marker)预测 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2801-2818.
- [13] Gao M, Han X M, Sun Y, et al. Overview of sesquiterpenes and chromones of agarwood originating from four main species of the genus *Aquilaria* [J]. *RSC Adv*, 2019, 9(8): 4113-4130.
- [14] Chen H Q, Wei J H, Yang J S, et al. Chemical constituents of agarwood originating from the endemic genus *Aquilaria* plants [J]. *Chem Biodivers*, 2012, 9(2): 236-250.
- [15] Li W, Chen H Q, Wang H, et al. Natural products in agarwood and *Aquilaria* plants: Chemistry, biological activities and biosynthesis [J]. *Nat Prod Rep*, 2021, 38(3): 528-565.
- [16] Kalra R, Kaushik N. A review of chemistry, quality and analysis of infected agarwood tree (*Aquilaria* sp.) [J]. *Phytochem Rev*, 2017, 16(5): 1045-1079.
- [17] 杨峻山, 陈玉武. 国产沉香化学成分的研究 II. 白木香醇和去氢白木香醇的分离和结构 [J]. 药学学报, 1986, 21(7): 516-520.
- [18] Guo J Y, Wang W J, Fang H J, et al. Novel agarofuran derivatives, their preparation, pharmaceutical composition containing them and their use as medicine: China, EP1132383 B1 [P]. 2010-05-26.
- [19] Guo J Y, Wang W J, Fang H J, et al. Agarofuran derivatives, their preparation, pharmaceutical composition containing them and their use as medicine: China, US6486201 [P]. 2002-11-26.
- [20] Guo J Y, Wang W, Zhang W, et al. New agarofuran

- derivatives, their preparations, pharmaceutical compositions containing them and their uses as medicaments: China, AU8748901 [P]. 2002-02-18.
- [21] Maheshwari M L, Jain T C, Bates R B, et al. Terpenoids-XLI: Structure and absolute configuration of α -agarofuran, β -agarofuran and dihydroagarofuran [J]. *Tetrahedron*, 1963, 19(6): 1079-1090.
- [22] Maheshwari M L, Varma K R, Bhattacharyya S C. Terpenoids-XLVII: Structure and absolute configuration of norketoagarofuran, 4-hydroxydihydroagarofuran, 3,4-dihydroxydihydroagarofuran and conversion of β -agarofuran to α -agarofuran [J]. *Tetrahedron*, 1963, 19(10): 1519-1525.
- [23] Nät R, Velluz A, Thommen W, et al. New compounds identified in agarwood (*Aquilaria agallocha* Roxb.) [J]. *Flavour Fragr J*, 1993, 8(6): 307-313.
- [24] 雷智东. 沉香抗菌活性成分的研究 [D]. 广州: 广东药学院, 2015.
- [25] 徐金富, 朱亮峰, 陆碧瑶, 等. 中国沉香精油化学成分研究 [J]. *植物学报*, 1988, 30(6): 635-638.
- [26] Nakanishi T, Yamagata E, Yoneda K, et al. Three fragrant sesquiterpenes of agarwood [J]. *Phytochemistry*, 1984, 23(9): 2066-2067.
- [27] 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.
- [28] 吕开原, 雷智冬, 刘元瑞, 等. 沉香的倍半萜类化学成分研究 [J]. *中草药*, 2020, 51(9): 2390-2394.
- [29] Yang J S. Baimuxifuranic acid, a new sesquiterpene from the volatile oil of *Aquilaria sinensis* (Lour.) Gilg. [J]. *Chin Chem Lett*, 1992, 3(12): 983-984.
- [30] Yang D L, Wang H, Guo Z K, et al. Fragrant agarofuran and eremophilane sesquiterpenes in agarwood 'Qi-Nan' from *Aquilaria sinensis* [J]. *Phytochem Lett*, 2014, 8: 121-125.
- [31] Pripdeevec P, Khummueng W, Park S K. Identification of odor-active components of agarwood essential oils from Thailand by solid phase microextraction-GC/MS and GC-O [J]. *J Essent Oil Res*, 2011, 23(4): 46-53.
- [32] Varma K R, Maheshwari M L, Bhatta-Charyya S C. Terpenoids-LXII: The constitution of agarospirol, a sesquiterpenoid with a new skeleton [J]. *Tetrahedron*, 1965, 21(1): 115-138.
- [33] 杨峻山, 陈玉武. 国产沉香化学成分的研究-I. 白木香酸和白木香醛的分离和结构测定 [J]. *药学报*, 1983, 18(3): 191-198.
- [34] 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.
- [35] 李薇. 白木香与人工打洞沉香的化学成分与生物活性研究 [D]. 海口: 海南大学, 2014.
- [36] Yang D L, Wang J, Li W, et al. New guaiane and acorane sesquiterpenes in high quality agarwood "Qi-Nan" from *Aquilaria sinensis* [J]. *Phytochem Lett*, 2016, 17: 94-99.
- [37] Li W, Liao G, Dong W H, et al. Sesquiterpenoids from Chinese agarwood induced by artificial holing [J]. *Mol Basel Switz*, 2016, 21(3): 274.
- [38] Huo H X, Zhu Z X, Pang D R, et al. Anti-neuroinflammatory sesquiterpenes from Chinese eaglewood [J]. *Fitoterapia*, 2015, 106: 115-121.
- [39] Niif R, Velluz A, Brauchli R, et al. Agarwood oil (*Aquilaria agallocha* Roxb.). Its composition and eight new valencane-, eremophilane- and vetispirane-derivatives [J]. *Flavour Fragr J*, 1995, 10(3): 147-152.
- [40] Nakanishi T, Yamagata E, Yoneda K, et al. Jinkohol, a prezizane sesquiterpene alcohol from agarwood [J]. *Phytochemistry*, 1981, 20(7): 1597-1599.
- [41] Nakanishi T, Yamagata E, Yoneda K, et al. Jinkoh-eremol and jinkohol II, two new sesquiterpene alcohols from agarwood [J]. *J Chem Soc*, 1983, 1(3): 601.
- [42] Tian H, Wang H, Yang L, et al. Two new sesquiterpenoids from agarwood originated from *Aquilaria* sp. [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2020, 22(7): 626-631.
- [43] Ueda J Y, Imamura L, Tezuka Y, et al. New sesquiterpene from Vietnamese agarwood and its induction effect on brain-derived neurotrophic factor mRNA expression *in vitro* [J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14(10): 3571-3574.
- [44] 向盼, 曾艳波, 梅文莉, 等. 人工打洞沉香的化学成分及生物活性研究 [J]. *中药材*, 2017, 40(10): 2339-2343.
- [45] Näf R, Velluz A, Busset N, et al. New Nor-sesquiterpenoids with 10-*epi*-eudesmane skeleton from agarwood (*Aquilaria agallocha* Roxb.) [J]. *Flavour Fragr J*, 1992, 7(6): 295-298.
- [46] Li W, Cai C H, Guo Z K, et al. Five new eudesmane-type sesquiterpenoids from Chinese agarwood induced by artificial holing [J]. *Fitoterapia*, 2015, 100: 44-49.
- [47] Wang H N, Dong W H, Huang S Z, et al. Three new sesquiterpenoids from agarwood of *Aquilaria crassna* [J]. *Fitoterapia*, 2016, 114: 7-11.
- [48] 康科星, 戴好富, 王佩, 等. 柯拉斯那沉香的倍半萜类化学成分研究 [J]. *中草药*, 2017, 48(22): 4601-4607.
- [49] Wu B, Lee J G, Lim C J, et al. Sesquiterpenoids and 2-(2-phenylethyl)-4H-chromen-4-one (=2-(2-phenylethyl)-4H-1-benzopyran-4-one) derivatives from *Aquilaria malaccensis* agarwood [J]. *Helv Chim Acta*, 2012, 95(4): 636-642.

- [50] Ishihara M, Tsuneya T, Shiga M, *et al.* Three sesquiterpenes from agarwood [J]. *Phytochemistry*, 1991, 30(2): 563-566.
- [51] 邝彤东, 陈惠琴, 李薇, 等. 人工打洞沉香中 1 个新的倍半萜 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(23): 4618-4623.
- [52] Ishihara M, Tsuneya T, Uneyama K. Fragrant sesquiterpenes from agarwood [J]. *Phytochemistry*, 1993, 33(5): 1147-1155.
- [53] Shao H, Mei W L, Kong F D, *et al.* Sesquiterpenes of agarwood from *Gyrinops salicifolia* [J]. *Fitoterapia*, 2016, 113: 182-187.
- [54] Zhao H, Peng Q, Han Z, *et al.* Three new sesquiterpenoids and one new sesquiterpenoid derivative from Chinese eaglewood [J]. *Molecules*, 2016, 21(3): 281.
- [55] Li W, Yang Y L, Yang L, *et al.* New sesquiterpenoids bearing 11-methyl ester group of agarwood [J]. *Fitoterapia*, 2020, 143: 104557.
- [56] Babaei G, Aliarab A, Abroon S, *et al.* Application of sesquiterpene lactone: A new promising way for cancer therapy based on anticancer activity [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 239-246.
- [57] Pant P, Rastogi R P. Agarol, a new sesquiterpene from *Aquilaria agallocha* [J]. *Phytochemistry*, 1980, 19(8): 1869-1870.
- [58] 李薇, 梅文莉, 董文化, 等. 国产绿奇楠沉香的化学成分研究 [J]. 热带亚热带植物学报, 2019, 27(2): 196-202.
- [59] Ma C T, Cho E, Nguyen H T, *et al.* Malacinones A and B, two novel sesquiterpenoids with 6/6/5 tricyclic ring system from the agarwood of *Aquilaria malaccensis* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2020, 61(1): 151355.
- [60] Wang S L, Tsai Y C, Fu S L, *et al.* 2-(2-phenylethyl)-4H-chromen-4-one derivatives from the resinous wood of *Aquilaria sinensis* with anti-inflammatory effects in LPS-induced macrophages [J]. *Molecules*, 2018, 23(2): 289.
- [61] 陈惠琴, 郭丰娟, 蔡彩虹, 等. 柳叶拟沉香中倍半萜类化合物的研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(11): 2274-2277.
- [62] Yang L, Yang Y L, Dong W H, *et al.* Sesquiterpenoids and 2-(2-phenylethyl)chromones respectively acting as α -glucosidase and tyrosinase inhibitors from agarwood of an *Aquilaria* plant [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2019, 34(1): 853-862.
- [63] Yang Y L, Li W, Wang H, *et al.* New tricyclic prezizaane sesquiterpenoids from agarwood [J]. *Fitoterapia*, 2019, 138: 104301.
- [64] Ma C T, Eom T, Cho E, *et al.* Aquilanols A and B, macrocyclic humulene-type sesquiterpenoids from the agarwood of *Aquilaria malaccensis* [J]. *J Nat Prod*, 2017, 80(11): 3043-3048.
- [65] Ishihara M, Tsuneya T, Uneyama K. Guaiane sesquiterpenes from agarwood [J]. *Phytochemistry*, 1991, 30(10): 3343-3347.
- [66] Yang D L, Li W, Dong W H, *et al.* Five new 5, 11-epoxyguaiane sesquiterpenes in agarwood "Qi-Nan" from *Aquilaria sinensis* [J]. *Fitoterapia*, 2016, 112: 191-196.
- [67] Ma C T, Ly T L, Le T H V, *et al.* Sesquiterpene derivatives from the agarwood of *Aquilaria malaccensis* and their anti-inflammatory effects on NO production of macrophage RAW 264.7 cells [J]. *Phytochemistry*, 2021, 183: 112630.
- [68] Yang L, Qiao L R, Zhang J J, *et al.* Two new sesquiterpene derivatives from Chinese eaglewood [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2012, 14(11): 1054-1058.
- [69] Mi C N, Mei W L, Wang H, *et al.* Four new guaiane sesquiterpenoids from agarwood of *Aquilaria filaria* [J]. *Fitoterapia*, 2019, 135: 79-84.
- [70] 杨林, 乔立瑞, 谢丹, 等. 国产沉香中的倍半萜类和单萜类化学成分 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(13): 1973-1976.
- [71] Dahham S S, Tabana Y M, Iqbal M A, *et al.* The anticancer, antioxidant and antimicrobial properties of the sesquiterpene β -caryophyllene from the essential oil of *Aquilaria crassna* [J]. *Molecules*, 2015, 20(7): 11808-11829.
- [72] 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.
- [73] Rahman H, Eswaraiah M C, Ramesh S, *et al.* Study of anxiolytic activity of some essential oils used by inhalational exposure in mice [J]. *Sch J App Med Sci*, 2013, 1(1): 1-4.
- [74] 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.
- [75] 中国医学科学院药物研究所. 中草药现代研究(五卷) [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2010: 3-5.
- [76] 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.
- [77] 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.
- [78] Ueda J Y, Imamura L, Tezuka Y, *et al.* New sesquiterpene from Vietnamese agarwood and its induction effect on

- brain-derived neurotrophic factor mRNA expression *in vitro* [J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14(10): 3571-3574.
- [79] Okugawa H, Ueda R, Matsumoto K, *et al.* Effects of agarwood extracts on the central nervous system in mice [J]. *Planta Med*, 1993, 59(1): 32-36.
- [80] Hashim Y Z H Y, Kerr P G, Abbas P, *et al.* *Aquilaria* spp. (agarwood) as source of health beneficial compounds: A review of traditional use, phytochemistry and pharmacology [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 189: 331-360.
- [81] 霍会霞. 沉香的化学成分研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [82] Yamahara J, Li Y H, Tamai Y. Anti-ulcer effect in rats of bitter cardamon constituents [J]. *Chem Pharm Bull*, 1990, 38(11): 3053-3054.
- [83] Lee S Y, Mohamed R. *The Origin and Domestication of Aquilaria, an Important Agarwood-Producing Genus* [M]. Singapore: Springer Singapore, 2016: 1-20.
- [84] Ishihara M, Tsuneya T, Uneyama K. Components of the volatile concentrate of agarwood [J]. *J Essent Oil Res*, 1993, 5(3): 283-289.
- [85] Ito M, Okimoto K I, Yagura T, *et al.* Induction of sesquiterpenoid production by methyl jasmonate in *Aquilaria sinensis* cell suspension culture [J]. *J Essent Oil Res*, 2005, 17(2): 175-180.
- [86] 孙玉平, 张铁军, 曹煌, 等. 中药辛味药性表达及在临证配伍中的应用 [J]. *中草药*, 2015, 46(6): 785-790.
- [87] 周复辉, 易增兴, 罗亨凡. 辛味中药化学成分的分析 [J]. *安徽农业科学*, 2006, 34(12): 2760,2782.
- [88] 张静雅, 曹煌, 许浚, 等. 中药苦味药性表达及在临证配伍中的应用 [J]. *中草药*, 2016, 47(2): 187-193.
- [89] 杨文国, 朱学敏, 吴凤烨, 等. 基于逐步判别法分析辛味中药挥发油“四气”药性、透皮促渗能力和化学成分的相关因素 [J]. *中草药*, 2019, 50(17): 4219-4224.
- [90] 李远彬. 基于色谱联用技术的沉香标志性差异成分分析研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [91] Ishihara M, Tsuneya T, Uneyama K. Components of the agarwood smoke on heating [J]. *J Essent Oil Res*, 1993, 5(4): 419-423.
- [92] Ismail N, Ibrahim M, Zareen S, *et al.* Analysis of aroma profile of agarwood incense smoke by SPME and GC-FID combined with GC-MS [J]. *Asian J Plant Sci*, 2016, 15(3/4): 101-108.
- [93] Ismail N, Rahiman M H F, Taib M N, *et al.* Analysis of chemical compounds of agarwood oil based on headspace-solid phase microextraction combined with gas chromatography mass-spectrometry [A] // 2013 IEEE 9th International Colloquium on Signal Processing and its Applications [C]. Kuala Lumpur: IEEE, 2013: 215-218.
- [94] Ismail N, Ali N A M, Jamil M, *et al.* Major volatile chemical compounds of agarwood oils from Malaysia based on Z-score technique [J]. *Chem Nat Compd*, 2015, 51(4): 776-779.
- [95] Ismail N, Jamil M. Analysis of high quality agarwood oil chemical compounds by means of SPME/GC-MS and Z-score technique [J]. *Malay J Anal Sci*, 2013, 17(3): 403-413.
- [96] Jia D Y, Yi S L. Classification of hoi-an and sin-chew agarwood by components analysis of VOCs released in heat-treated agarwood using TD-GCMS and chemometric methods [J]. *Bioresources*, 2018, 13(2): 2916-2931.
- [97] Jalil M, Hamid H A, Tahir P M, *et al.* Determination of Agarwood volatile compounds from selected *Aquilaria* species plantation extracted by Headspace-Solid Phase Microextraction (HS-SPME) method [J]. *Mater Sci Eng*, 2018, 368: 012023.
- [98] Chin S T, Marriott P J. Multidimensional gas chromatography beyond simple volatiles separation [J]. *Chem Commun*, 2014, 50(64): 8819.
- [99] Tajuddin S N, Muhamad N S, Yarmo M A, *et al.* Characterization of the chemical constituents of agarwood oils from Malaysia by comprehensive two-dimensional gas chromatography-time-of-flight mass spectrometry [J]. *Mendeleev Commun*, 2013, 23(1): 51-52.
- [100] Wong Y F, Chin S T, Perlmutter P, *et al.* Evaluation of comprehensive two-dimensional gas chromatography with accurate mass time-of-flight mass spectrometry for the metabolic profiling of plant-fungus interaction in *Aquilaria malaccensis* [J]. *J Chromatogr A*, 2015, 1387: 104-115.
- [101] 管鑫, 李若诗, 段宝忠, 等. 重楼属植物化学成分、药理作用研究进展及质量标志物预测分析 [J]. *中草药*, 2019, 50(19): 4838-4852.

[责任编辑 崔艳丽]