

## • 综述 •

## 乳香有效成分治疗冠心病的作用机制研究进展

叶琪<sup>1,2</sup>, 苏宏娜<sup>1,2</sup>, 杨艺<sup>1,2</sup>, 罗培<sup>1,2</sup>, 张志锋<sup>1,2\*</sup>

1. 澳门科技大学中医药学院, 澳门特别行政区 999078

2. 中药质量研究国家重点实验室, 澳门科技大学, 澳门特别行政区 999078

**摘要:** 乳香 *Olibanum* 为活血止痛之常用药, 是胸痹心痛方剂中的常用药材。现代研究表明乳香在冠心病的治疗中具有较大的开发前景, 其主要活性成分为萜类和挥发油等。通过查阅近年来国内外有关乳香有效成分治疗冠心病的相关文献, 综述了乳香单味药材及其有效成分治疗冠心病的作用机制与药效作用的研究进展, 列举了含乳香复方的临床应用, 并总结了乳香的不良反应, 为乳香治疗冠心病的临床应用提供依据与参考。

**关键词:** 乳香; 冠心病; 作用机制; 不良反应; 11-羰基- $\beta$ -乙酰乳香酸;  $\beta$ -乳香酸; 11-羰基- $\beta$ -乳香酸

**中图分类号:** R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)16-5379-11

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.16.027

## Research progress on mechanisms of effective components from *Olibanum* in treatment of coronary heart disease

YE Qi<sup>1,2</sup>, SU Hong-na<sup>1,2</sup>, YANG Yi<sup>1,2</sup>, LUO Pei<sup>1,2</sup>, ZHANG Zhi-feng<sup>1,2</sup>

1. College of Traditional Chinese Medicine, Macau University of Science and Technology, Macau 999078, China

2. Chinese Academy of Sciences State Key Laboratory for Quality Research in Chinese Medicines, Macau university of science and technology, Macau 999078, China

**Abstract:** Ruxiang (*Olibanum*) is a commonly used medicine for promoting blood circulation and relieving pain and is a commonly used medicinal material in prescriptions for chest stuffiness and pains. Modern researches have also confirmed that *Olibanum* has a great development prospect in treatment of coronary heart disease (CHD), and active ingredients mainly include terpenoids and volatile oils. By reviewing relevant literature on the mechanism of action of the effective components from *Olibanum* in treatment of CHD both at home and abroad in recent years, this article reviews the research progress on mechanisms and pharmacological effects of *Olibanum* extract and its effective components in treatment of CHD, lists the clinical applications of prescription containing *Olibanum*, and summarizes the adverse reactions of *Olibanum*, providing the basis and references for the clinical application of *Olibanum* in treating CHD.

**Key words:** *Olibanum*; coronary heart disease; mechanism; adverse reaction; 11-keto- $\beta$ -acetyl-boswellic acid;  $\beta$ -boswellic acid; 11-keto- $\beta$ -boswellic acid

乳香为橄榄科植物乳香树 *Boswellia carterii* Birdw.及同属植物 *B. bhaw-dajiana* Biedw.树皮渗出的树脂, 分为索马里乳香和埃塞俄比亚乳香, 其味辛、苦, 性温, 归心、肝、脾经, 主治活血定痛、消肿生肌, 可用于胸痹心痛<sup>[1]</sup>。乳香属外来进口物种,

起初作为香料传入我国, 最早可追溯至秦汉<sup>[2]</sup>。而药用乳香最早以“薰陆香”之名载于《名医别录》<sup>[3]</sup>, 至唐朝以后才基本使用“乳香”一名<sup>[4]</sup>。《本草纲目》<sup>[5]</sup>中记载:“乳香香窜, 能入心经, 活血定痛, 故为痈疽疮疡、心腹痛要药。”肯定了其活血止痛

收稿日期: 2023-02-21

基金项目: 澳门科学技术发展基金项目 (0122/2020/A); 澳门科学技术发展基金项目 (0043/2021/AGJ)

作者简介: 叶琪 (1998—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药药效物质基础。E-mail: 847201709@qq.com

\*通信作者: 张志锋, 教授, 从事中药资源学研究。E-mail: zhangzhf99@gmail.com

之效。《医学衷中参西录》<sup>[6]</sup>中记载乳香“凡心胃胁腹肢体关节诸疼痛皆能治之。”可见古代医家对乳香活血定痛之功效，已有深刻的理解与应用。乳香辛散走窜、味苦通泄，可入气分与血分，能行血中之气滞，可化瘀止痛，其对外能透达经络、对内可宣通脏腑气血，故可用于一切气滞血瘀之痛证，为中医在活血化瘀止痛之常用药，可用于治疗胸痹心痛<sup>[7]</sup>。

冠心病是冠状动脉粥样硬化（*atherosclerosis*, AS）性心脏病的简称，指由于冠状 AS 使管腔狭窄或闭塞导致心肌缺血、缺氧或坏死而引发的心脏病，归属为缺血性心脏病<sup>[8]</sup>。冠心病多发生于中老年人群，以脑力劳动者居多，是工业发达国家的流行病，已成为欧美国家最多见的病种，近 10 余年该病发病率在我国也逐年升高<sup>[9]</sup>。冠心病治疗上以改善缺血、减轻症状；预防心肌梗死，改善预后为主。现代医学上的治疗方法包括药物治疗、介入治疗、外科治疗、基因治疗等<sup>[10]</sup>。这些方法在治疗冠心病中均有一定效果，但也有费用不菲、耐药性增加、复发率高、危险性高等弊端。故临床上开始使用中西医结合的方法治疗冠心病，从而提高用药的安全性和有效性，减少耐药性。

中医传承发展几千年，是通过医疗实践逐步形成并发展而成的医学理论体系。其强调整体角度出发，并依据其独特的辨证论治原则，综合调理人体气血津液脏腑，平衡阴阳，从而达到防治疾病的目的。冠心病在中医上可归属为胸痹心痛疾病范畴，胸痹心痛是以胸部闷痛、胸痛彻背、喘息不得卧为主的一种疾病<sup>[11]</sup>。中医认为胸痹心痛有寒邪外袭，导致寒凝心脉；七情内伤，导致气机壅滞；饮食不节、劳伤过度、脾胃受损、酿湿痰浊；素体心肾阳气匮乏，引发胸阳不振等诸种病邪因素痹阻心脉而引发<sup>[12]</sup>。其病机主要以心肾虚弱为本、阳气虚为主，久病使阳损及阴，导致阴阳俱虚，以气滞血瘀、寒凝、痰浊为标。概括为阳气亏虚、阴邪阻滞，即“阳微阴弦”<sup>[13]</sup>。针对胸痹心痛的治疗，历代中医名家主张以补气活血、通脉止痛为基本治法<sup>[14]</sup>。中药多靶点治疗与传统的联合治疗模式异曲同工，可多角度治疗疾病，发挥协同作用。本文通过查询整理国内外文献，就乳香单味药材及其有效成分治疗冠心病的作用机制与药效作用的研究进展、含乳香复方的临床应用与乳香的不良反应进行综述，为乳香在冠心病中的开发利用提供参考。

## 1 乳香及其有效成分治疗冠心病及作用机制

### 1.1 单味药材

因乳香含树皮、砂石等杂质，又含树胶较多，质黏，为使乳香黏度降低、易于研细且能降低毒性、缓和刺激性、增强功效，故历代中医认为乳香需经过炮制后方可使用<sup>[15]</sup>。因此中医在临床运用乳香时，常采用其炮制品，主要为生乳香、炒乳香、醋制乳香<sup>[16]</sup>。现代研究表明，乳香炮制品对心血管疾病<sup>[17]</sup>、癌症<sup>[18]</sup>、糖尿病<sup>[19]</sup>和溃疡性结肠炎<sup>[20-21]</sup>等疾病有显著疗效。在针对治疗冠心病上，张琳琳等<sup>[17]</sup>采用全血血小板聚集实验对醋制乳香进行体外评价，以二磷酸腺苷（*adenosine diphosphate*, ADP）为诱导剂，使用电阻法测得醋制乳香组小鼠的全血血小板聚合值和斜率均显著降低；并建立寒凝血瘀大鼠动物模型进行体内评价，发现醋制乳香组大鼠的血小板聚合值、全血黏度及纤维蛋白原（*fibrinogen*, FIB）显著下降，而凝血酶时间（*thrombin time*, TT）和血浆凝血酶原时间（*prothrombin time*, PT）显著升高，推测醋制乳香的活血作用机制可能与血液中血小板的 ADP 受体有关，醋制乳香可改善寒凝血瘀大鼠模型的血流变学，并具有抗凝血的作用。

现代乳香的提取方式主要有水蒸气蒸馏法、有机溶剂萃取法、超临界 CO<sub>2</sub> 萃取法和超声提取法等<sup>[22]</sup>。研究发现乳香提取物具有抗凝血<sup>[23]</sup>、抗炎<sup>[24]</sup>、抗病毒<sup>[25]</sup>、抗菌作用<sup>[26]</sup>和神经保护活性<sup>[27]</sup>。在治疗冠心病中，主要从抗氧化、抗凝血方面抑制血栓形成，进而达到防治冠心病的目的。Kokkiripati 等<sup>[23]</sup>研究发现乳香水提取物与醇提取物均可抑制大鼠肝脏和心脏组织匀浆中脂质的过氧化，抑制血小板聚集，延长 PT 和活化部分促凝血酶原激酶时间（*activated partial thromboplastin time*, APTT），并证明乳香水提取物与醇提取物主要是通过抑制凝血因子 X、XI 的活化，从而具有抗凝活性，防止血栓形成。蒋海峰等<sup>[28]</sup>发现乳香水提取物可显著抑制 ADP 诱导的家兔血小板聚集，延长家兔 TT。

### 1.2 有效成分

现代研究结果表明，乳香中主要有效成分为萜类和挥发油<sup>[29]</sup>。

**1.2.1 萜类** 乳香中的萜类成分主要以三萜类五环三萜为主，也有少量二萜类、单萜类成分，但不同产地乳香含有的萜类成分及其含量具有一定差异。乳香中的萜类成分药理作用较强的是乌苏烷型三萜类，主要有 11-羰基-β-乙酰乳香酸（11-keto-β-acetyl-

boswellic acid, AKBA)、 $\beta$ -乳香酸( $\beta$ -boswellic acid,  $\beta$ -BA)、3-乙酰- $\beta$ -乳香酸(3-acetyl- $\beta$ -boswellic acid,  $\beta$ -ABA)、9,11-去氢- $\beta$ -乳香酸、11-羰基- $\beta$ -乳香酸(11-keto- $\beta$ -boswellic acid, KBA)、 $3\alpha$ -O-乙酰基-11 $\alpha$ -羟基- $\beta$ -乳香酸、乳香醇 K~N、 $\alpha$ -香树脂素、 $\alpha$ -香树脂酮醇乙酸酯、 $\alpha$ -香树脂醇、 $\alpha$ -香树脂酮等<sup>[30-32]</sup>。其次为齐墩果烷型三萜类,主要有  $\alpha$ -BA、 $\alpha$ -ABA、9,11-去氢- $\alpha$ -乳香酸、乳香醇 E 等<sup>[30,32]</sup>。另外,还有羽扇豆烷型三萜类成分,如羽扇豆醇、羽扇豆烯酮、乳香醇 H、I、F 和 G 等,但此类成分在乳香中含量较

低且种类少<sup>[32-33]</sup>。在这些成分中活性最强、研究较多的是 AKBA、 $\beta$ -BA、 $\alpha$ -BA、KBA、 $\alpha$ -ABA、 $\beta$ -ABA,其中 AKBA 在治疗冠心病中有大量应用,且疗效显著。胡振波等<sup>[34]</sup>对乳香进行特征指纹图谱考察,发现各批药材在色谱峰数和峰面积存在一定差异,但整体特征相似。王峰等<sup>[35]</sup>利用色谱方法对乳香化学成分进行分离纯化,分离出三萜类化合物,并鉴定出 AKBA、 $\beta$ -BA、 $\alpha$ -BA、KBA 等。通过整理国内外研究,发现乳香中治疗冠心病的主要萜类活性成分为 AKBA、 $\beta$ -BA 和 KBA,见图 1。

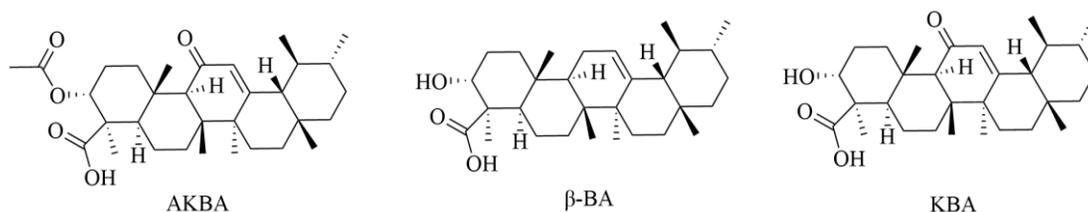


图 1 乳香中治疗冠心病的主要萜类活性成分结构

Fig. 1 Structures of main terpenoid active components from *Olibanum* in treatment of coronary heart disease

(1) AKBA: AKBA 属于乌苏烷型三萜类,是乳香的主要活性成分之一,亦是治疗冠心病的关键成分。现代研究发现,其具有抗血小板聚集<sup>[36]</sup>、血管保护<sup>[37-38]</sup>、抗炎抗氧化<sup>[39-40]</sup>、保护心肌<sup>[41-42]</sup>等作用。Siemoneit 等<sup>[36]</sup>通过研究 AKBA 的抗血小板聚集机制,发现 AKBA 可通过降低凝血因子 IV ( $\text{Ca}^{2+}$ ) 浓度从而抑制胶原蛋白诱导的血小板聚集。

治疗冠心病的途径除了抗凝血、抗血小板聚集,改善血管结构在治疗冠心病中具有重要作用。《素问》提出“脉”乃是气血运行的通道,具有运行气血、濡养滋润脏腑肢体的功能,强调了脉的重要性,而“脉”可与现代医学中的血管相互参考。血管结构的异常,会影响血管收缩,增加血管抵抗性,进而影响血流运行,并使管腔狭窄加重,从而不断消耗整体脉管系统的代偿能力,增加血栓、斑块破溃的发生率,使冠心病的患病率上升。此外,动脉壁结构异常形成的 AS 斑块,会诱发并加重冠心病等急性心脑血管疾病的风险。因其斑块内存在大量极不稳定的由单层内皮细胞构成的不成熟病理性新生血管,易造成血管破裂,引发出血,甚至整个斑块破裂,从而加重管腔狭窄。

现代研究发现,乳香中的 AKBA 可保护血管内皮功能,并减少血管胶原沉积,显著抑制血管重构,减弱氧化应激和促纤维化,还能下调相关 AS 激活

因子的表达<sup>[37-39]</sup>。尚沛津等<sup>[37]</sup>对自发性高血压大鼠 ig 8 周相应药物,发现 AKBA 可减少炎症和氧化应激水平,并显著抑制血管重构,降低血管厚度,减少血管胶原沉积。推测 AKBA 的作用机制为通过恢复超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 的生物活性,进而减少由于血管紧张素 II 刺激而产生的活性氧,降低纤维化因子的表达,减少血管重构。Shang 等<sup>[38]</sup>进一步研究发现 AKBA 可通过转化生长因子- $\beta$ 1 (transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1) /Smad3 通路减弱氧化应激和纤维化,改善患者的血管重塑。此外,也可从下调相关 AS 激活基因的表达,抑制新生血管的角度出发,增加治疗冠心病的途径。Cuaz-Pérolin 等<sup>[39]</sup>通过 ip 脂多糖于 *ApoE* 基因敲除小鼠 (*ApoE*<sup>-/-</sup>),诱导其 AS 的发生,发现在使用 AKBA 治疗的小鼠中,调控核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 的激活因子显著下调,如血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、MCP-3 等,且发现 AKBA 是通过抑制  $\kappa$ B 抑制因子激酶 (inhibitor of  $\kappa$ B kinase, IKK) 的产生从而抑制 NF- $\kappa$ B 的活性,达到抗炎、抗 AS 的目的。Yadav 等<sup>[40]</sup>从癌症的角度出发,验证了 AKBA 具有抗炎、抑制血管生成的作用,其可抑制 AS 斑块新生血管生成。

AKBA 具有保护心肌的作用,当机体出现心肌梗大时,肌肉之间的毛细血管总数就会相对减少,使氧的弥散间距增大,引起心肌缺氧,而改善心肌梗大有利于降低冠心病的发生率。陈敏纯等<sup>[41]</sup>通过观察 AKBA 对盐酸异丙肾上腺素(isoprenaline hydrochloride, ISO)诱导的心肌缺血损伤大鼠模型的血清酶学、病理形态学等指标的影响,发现 AKBA 100 mg/kg 组大鼠心电图 ST 段移位显著低于模型组,心肌组织病理损伤小于模型组,且 AKBA 100 mg/kg 可显著降低大鼠血清中肌酸激酶同工酶、心肌钙蛋白 I、乳酸脱氢酶、丙二醛水平,并升高 SOD 表达,抑制心肌缺血损伤中心肌细胞的凋亡,提示 AKBA 对心肌具有保护作用。Taherzadeh 等<sup>[42]</sup>使用 AKBA 干预脂多糖诱导的大鼠心肌 H9C2 细胞,发现 AKBA 可显著改善 H9C2 细胞的活力,进而起到对心肌细胞的保护作用,其保护机制与 AKBA 抑制炎症因子的表达有关。

(2)  $\beta$ -BA:  $\beta$ -BA 是乳香的主要成分之一,属于乌苏烷型三萜类。现代研究发现  $\beta$ -BA 具有抗凝血<sup>[43]</sup>、保护血管内皮功能<sup>[44]</sup>、消炎止痛<sup>[45]</sup>等作用。翟小虎等<sup>[43]</sup>观察了  $\beta$ -BA 对血瘀证大鼠全血黏度和凝血功能的影响,通过检测凝血指标和不同切变率下的全血黏度指标,发现  $\beta$ -BA 组大鼠 1、5、30、200 s 切变率全血黏度降低, FIB 含量减少,血浆 TT、APTT、PT 延长,大鼠血管内皮受损程度得到改善,表明  $\beta$ -BA 可显著改善血瘀证大鼠的凝血功能。朱志会等<sup>[44]</sup>通过研究  $\beta$ -BA 100、200 mg/kg 对血瘀证大鼠血液流变学和血管内皮功能的影响,发现不同剂量  $\beta$ -BA 均可显著降低大鼠的全血黏度, TT、APTT、PT 显著延长, FIB 含量减少,血浆内皮素-1(endothelin-1, ET-1)水平降低,血浆一氧化氮水平升高,显著改善血管内皮细胞从血管壁脱落所引起的血管内皮受损。其作用机制可能是  $\beta$ -BA 通过抑制某种凝血因子,进而解除高凝状态,且使血管内皮组织依赖的 ET-1/一氧化氮恢复平衡,最终达到改善血管结构的目的。Siemoneit 等<sup>[45]</sup>在小鼠足肿胀和大鼠胸膜炎的实验研究中,证明了  $\beta$ -BA 的抗炎作用机制为  $\beta$ -BA 通过干扰微粒体前列腺素 E 合成酶-1(microsomal prostaglandin E synthase-1, mPGES1)选择性抑制前列腺素 E<sub>2</sub>(prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>)的生成,进而抑制炎症和疼痛的发生。

综上,表明  $\beta$ -BA 治疗冠心病的机制为抗凝血、

改善血管结构、抗氧化、抗炎性反应等方式,抑制某种凝血因子,进而解除高凝状态;使血管内皮组织依赖的 ET-1/一氧化氮重新恢复平衡,从而影响血管内皮功能;通过干扰 mPGES1 抑制 PGE<sub>2</sub> 的生成等,达到治疗冠心病的作用。

(3) KBA: KBA 为选择性 5-脂氧合酶(5-lipoxygenase, 5-LOX)抑制剂,现代研究发现 KBA 具有抗炎抗氧化<sup>[46]</sup>、阻滞肿瘤细胞周期<sup>[47]</sup>等作用。在治疗冠心病方面,Elshazly 等<sup>[46]</sup>通过动物实验证明 KBA 可以改善氧化应激,并影响炎症介质参与炎症反应,从而保护大鼠免受心肌缺血再灌注损伤。因心肌缺血会诱导心脏中的 5-LOX 易位和白三烯产生,而白三烯会加重炎症反应,导致缺血性再灌注损伤。探究其作用机制是 KBA 通过增强抗氧化能力和预防炎症反应,降低大鼠血清中乳酸脱氢酶的水平,减少大鼠心肌梗死的面积。

1.2.2 挥发油 挥发油是乳香发挥药效的关键,其主要有萜品油烯、肉豆蔻酸、正辛醇、苯甲酸苄酯、癸酸、桉叶油醇、2,4-二甲氧基甲苯、视黄醛、乙酸辛酯等<sup>[50-51]</sup>。段雨晴等<sup>[50]</sup>运用气相色谱法对不同产地的醋乳香挥发油所含成分进行分离,发现同产地的醋乳香挥发油中均含有乙酸辛酯,且在图谱上峰信号强,与相邻峰分离较好。郑立红等<sup>[51]</sup>利用气相色谱质谱联用技术对乳香醋炙前后挥发油进行分析,得出其主要成分为乙酸辛酯、正辛醇等。乳香中挥发油的主要活性成分见图 2。

乳香气味辛烈,其中含 3%~8%的挥发油<sup>[50]</sup>。现代药理研究表明,其挥发油有一定抗炎镇痛<sup>[52]</sup>、抗菌<sup>[53]</sup>、抗癌<sup>[54-56]</sup>等药理作用。谢梦蝶等<sup>[57]</sup>利用体外细胞实验与网络药理学的方法,发现乳香挥发油可能是通过作用于丝裂原活化蛋白激酶 14(mitogen-activated protein kinase 14, MAPK14)、雌激素受体 1(estrogen receptor 1, ESR1)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等抗心脏肥大的关键靶点,进而影响脂多糖诱导的信号通路、VEGF 信号通路和 TNF 信号通路等,从而保护心肌细胞,改善心肌梗大。汪莹等<sup>[48]</sup>通过对乳香挥发油中活性成分的作用靶点与疼痛基因相关靶点取交集,共筛选出 217 个乳香挥发油镇痛的潜在靶点,推测乳香挥发油中萜品油烯、肉豆蔻酸和正辛醇等活性成分可能通过 MAPK1、大麻素受体 1(cannabinoid receptor 1, CNR1)和 CXC 趋化因子配体 8(CXC chemokine ligand 8, CXCL8)等靶点,调节神经活



图 2 乳香中挥发油的主要活性成分结构

Fig. 2 Structures of main active components of volatile oil in *Olibanum*

动配体-受体相互作用通路、氮代谢通路和癌症通路等相关信号通路，从而达到镇痛的作用，缓解冠心病、心绞痛等症状。

综上，表明乳香挥发油是通过作用于 ESR1、MAPK14、MAPK1、CNR1、CXCL8 等与心脏相关的靶点，影响脂多糖诱导、神经活动配体-受体相互作用、氮代谢和癌症等相关信号通路，达到改善心肌肥大、保护心脏与镇痛的作用。

乳香及其有效成分治疗冠心病的作用机制见表 1 和图 3，其主要有效成分药效作用见表 2。

## 2 含乳香复方在治疗冠心病的临床应用

临床研究中，乳香常存在于活血止痛方剂中，用于治疗冠心病，以增强全方活血止痛之力，缓解

患者心痛之证。

### 2.1 活络效灵丹

活络效灵丹出自《医学衷中参西录》，由乳香、没药、丹参和当归组成，主治气血瘀滞、心腹疼痛，为活血化瘀的经典方剂。方中 4 味药均可活血化瘀、通络止痛，其中乳香、没药可增强活血行气定痛之效，丹参、当归兼以养血。现代研究发现活络效灵丹可治疗冠心病。赵佳鑫等<sup>[58]</sup>发现活络效灵丹治疗冠心病主要涉及调控凋亡过程，作用于正向调节细胞增殖、炎症反应等靶点，通过 NF-κB、MAPK 等信号通路，达到改善心肌损伤的作用。赵妍等<sup>[59]</sup>发现活络效灵丹对缺氧损伤的心肌细胞具有保护作用，活络效灵丹可显著提高心肌细胞存活率，增加胞浆

表 1 乳香及其有效成分治疗冠心病的作用机制

Table 1 Mechanisms of *Olibanum* and its effective components in treatment of CHD

化学制剂	实验对象	生物效应	作用机制	文献
醋制乳香混悬液	寒凝血瘀证 SD 雄性大鼠	血小板聚合值、全血黏度↓	与血液中血小板的 ADP 受体结合	17
乳香水提取物	正常健康志愿者血液	PT、APTT↑	抑制凝血因子 X、XI 活化	23
AKBA	正常健康志愿者静脉血血液	血小板聚合值↓	降低凝血因子IV浓度，抑制胶原蛋白诱导的血小板聚集	36
	自发性高血压的雄性大鼠	SOD↑、胶原蛋白沉积情况↓	恢复 SOD 的生物活性，降低纤维化因子的表达	37
	自发性高血压的雄性大鼠	胶原蛋白沉积情况、TGF-β1、Smad3↓	抑制血管紧张素II诱导的 TGF-β1/Smad3 通路	38
	脂多糖诱导的 <i>ApoE</i> <sup>-/-</sup> 小鼠	VEGF、巨噬细胞炎性蛋白-2↓	通过抑制 IKK 的产生，从而抑制 NF-κB 的活性	39
	ISO 诱导的 SD 雄性大鼠	肌酸激酶同工酶↓、SOD↑	升高 SOD 活性，抑制氧化应激	41
	脂多糖诱导的 H9C2 细胞	细胞活力水平、白细胞介素-6↓	抑制细胞中 <i>COX-2</i> mRNA 表达，减轻炎症损伤	42
β-BA	寒凝血瘀证 SD 雄性大鼠	全血黏度 FIB↓，TT、PT↑	抑制凝血因子，缓解高凝状态	44
β-BA	卡拉胶诱导的雄性 Wistar 大鼠	PGE <sub>2</sub> ↓	通过干扰 mPGES1 抗炎靶点，选择性抑制 PGE <sub>2</sub>	45
KBA	雄性 Wister 大鼠	心肌梗死面积、5-LOX、NF-κB↓	阻断 5-LOX 通路，降低炎症反应	46
乳香挥发油	脂多糖诱导的 H9C2 细胞	心肌细胞肥大、心房钠尿肽的 mRNA 表达水平↓	作用于 MAPK14、ESR1、TNF 等靶点，调节脂多糖、VEGF 等信号通路	57

“↑”-升高 “↓”-降低

“↑”-means increase “↓”-means decrease

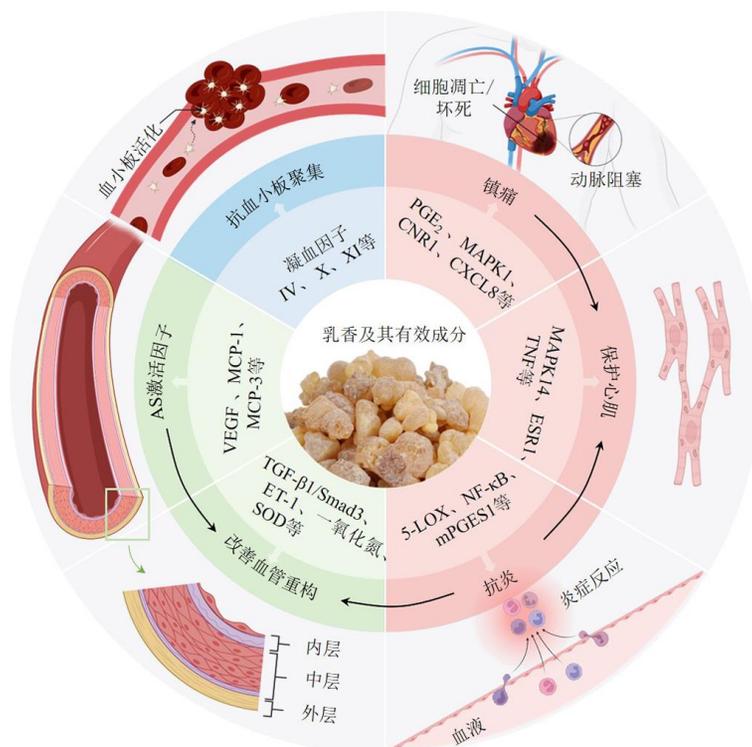


图 3 乳香及其有效成分治疗冠心病的作用机制

Fig. 3 Mechanisms of *Olibanum* and its effective components in treatment of coronary heart disease

表 2 乳香主要有效成分及治疗冠心病的药理作用

Table 2 Main active ingredients in *Olibanum* and their pharmacological effects in treatment of coronary heart disease

有效成分	药理作用	文献
AKBA	抗血小板聚集、保护血管内皮功能、抑制血管重构、抗新生血管生成、抗氧化、抗炎、抗纤维化、下调相关 AS 激活因子的表达、改善心肌肥大、保护心肌	36-42
β-BA	抗凝血、改善血管结构、改善血管内皮损伤、抗氧化、抗炎	43-45
KBA	抗炎、抗氧化、改善心肌缺血再灌注损伤	46
挥发油	改善心肌肥大、保护心脏、镇痛	48,57

SOD 活性, 并降低心肌细胞的凋亡率等。贺街文<sup>[60]</sup>对 120 例胸痹患者进行对照治疗试验, 发现活络效灵丹合手拈散具有较好的抗心绞痛作用。

## 2.2 苏合香丸化裁方类

苏合香丸出自《太平惠民和剂局方》, 由苏合香、乳香、安息香、麝香、檀香、沉香、丁香、香附、木香、冰片、犀角、萆薢、白术、诃子肉和朱砂组成。近代, 我国对苏合香丸进行加减化裁, 确立了以通窍救心油、冠心苏合丸等针对冠心病心绞痛为主治的中成药<sup>[61]</sup>。

**2.2.1 通窍救心油** 通窍救心油由苏合香、乳香、木香、沉香、麝香、薄荷脑、冰片和樟脑组成, 有芳香开窍、理气止痛之效, 临床上可见其通过舌下给药和口服以治疗冠心病心绞痛<sup>[62]</sup>。庄逸洋等<sup>[63]</sup>

通过对 240 例不稳定型心绞痛气滞血瘀证患者进行临床试验, 发现通窍救心油舌下给药可显著改善不稳定型心绞痛患者的症状与整体生活质量。通窍救心滴丸是通窍救心油的滴丸剂。柳璐等<sup>[64]</sup>通过动物实验发现通窍救心滴丸可使心肌缺血小鼠耐缺氧存活时间延长, 说明通窍救心滴丸具有抗心肌缺血作用。

**2.2.2 冠心苏合丸与新冠心苏合活血方** 冠心苏合丸由苏合香、乳香、冰片、木香和檀香组成, 可行气活血止痛。临床上可用于治疗冠心病心绞痛。刘宏军<sup>[65]</sup>对 88 例老年心绞痛患者进行临床研究, 发现口服盐酸曲美他嗪片联合冠心苏合丸, 可降低患者血清同型半胱氨酸和超敏 C 反应蛋白水平, 并可缓解心绞痛发作。临床广泛认可冠心苏合丸对冠心

病心绞痛的疗效,郝蕾<sup>[66]</sup>依据中医学理论及选药规律等方面,组成了新冠心苏合滴丸。该方加用丹参、川芎、三七与桂枝,并剔除了毒性较大的青木香,具有理气活血止痛之效。丁芳等<sup>[67]</sup>通过对 118 例慢性稳定型心绞痛患者进行临床观察,发现常规化学药联合新冠心苏合活血方的观察组患者血清中活性氧、心肌营养素-1 水平等,均显著低于常规化学药治疗对照组,表明新冠心苏合活血方可改善心绞痛。

### 2.3 仙方活命饮

仙方活命饮出自《校注妇人良方》,具有清热解毒、活血止痛之效,被誉为疮疡之圣药,外科之首方<sup>[68]</sup>。其中君药金银花清热解毒,臣药乳香、没药、当归尾、赤芍、陈皮活血止痛、散瘀消肿,佐药贝母、天花粉清热化痰,防风、白芷散结消肿,皂角刺、穿山甲透脓溃坚,使药甘草调和诸药。常用于治疗痰瘀互结证之疮疡肿毒初起。胸痹心痛亦有痰瘀互结之证,有医家根据中医异病同治的治则进行诊疗<sup>[69]</sup>。现代研究发现仙方活命饮可治疗皮炎、湿疹<sup>[70]</sup>。而频发的皮炎、湿疹会增加冠心病患者的死亡率<sup>[71-72]</sup>。因皮炎发作期间释放的炎性介质可导致冠脉痉挛或动脉粥样斑块破裂<sup>[73]</sup>。此外,冠心病会加重糖尿病的进展,糖尿病是糖尿病的严重并发症。刘海芳等<sup>[74]</sup>发现仙方活命饮可以改善糖尿病足临床症状,减轻炎症反应。

### 2.4 十味乳香丸

十味乳香丸是藏医治疗四肢关节红肿疼痛及湿疹的良方,由乳香、诃子、决明子、余甘子、木香、毛诃子、黄葵子、宽筋藤、巴夏嘎和渣驯膏组成,有消肿止痛之效<sup>[75]</sup>。方中乳香活血止痛、消肿生肌,决明子清肝利湿,黄葵子消肿止痛、解毒排脓,巴夏嘎、宽筋藤、渣驯膏解毒杀虫,余甘子、木香、毛诃子除湿化痰、消肿通络,诃子调和诸药。现代常用于治疗类风湿性关节炎、痛风等风湿痹证与湿疹等皮肤病<sup>[75-76]</sup>。而慢性炎症在 AS 的发生、发展尤为重要,炎症反应会诱导不稳定的斑块形成,增加患冠心病的风险<sup>[77]</sup>。因此可以考虑治疗关节炎、皮炎以预防冠心病。

含乳香的中药复方中,《摄生众妙方》中的抽刀散、《瑞竹堂经验方》中的乳香真茶丸可治疗心脏疼痛,《太平圣惠方》中的乳香散可治疗心脏和腹部疼痛,但尚未见文献报道。根据以上临床研究,含乳香的中药复方作用于调控凋亡过程、正向调节细胞

增殖、炎症反应等靶点,通过 NF- $\kappa$ B、MAPK 等信号通路,以达到抗炎,保护心肌细胞、改善心肌损伤,抗心绞痛等治疗冠心病的作用。

### 3 不良反应

当前人们尤为关注中药的安全性,为使乳香发挥最大价值,需进一步认识且明确其不良反应,科学地运用乳香。通过对国内外文献检索,发现乳香的不良反应主要集中为过敏反应、胃肠道反应等。

#### 3.1 过敏反应

乳香在治疗方法上有内服与外用 2 类,其内服后的过敏反应,以全身症状为主,如周身发热、全身发痒,以躯干四肢为主的丘疹、红肿、斑块。而其外用后的过敏反应,以局部症状为主,如出现接触部位或用药部位的发热、红肿发痒、丘疹、斑块等。在临床实践中,乳香常与没药配伍,一同诊治患者,二者均为树脂,推测其过敏反应的致病因素较为相似。可能是因乳香含有的半抗原和全抗原,引发超敏反应。王劲松等<sup>[78]</sup>对中医医院开具含有乳香成分的 108 例中药处方跟踪调查,发现其中 6 例处方引发了皮肤过敏不良反应。李红霞等<sup>[79]</sup>在临床诊治中发现 10 例患者在使用制乳香后约 3 h,出现全身过敏的现象。毛克臣等<sup>[80]</sup>报道了 1 例患者 3 次过敏的案例,对致敏原因及表现进行了分析,经过斑贴试验后,考虑为乳香、没药引发的过敏反应。陈贵华等<sup>[81]</sup>报道发现制乳香、制没药可引起皮肤过敏反应。可见乳香可能会引发过敏反应,但是几率较低,且与个人体质因素密切相关。

#### 3.2 胃肠道反应

《本经逢原》中对于乳香的做出“胃弱勿用”的注解,可见古代医家发现其可能影响胃肠道,临床实践报道上也表明乳香对胃肠道可能有刺激性,去除药物后可缓解胃肠道。中药的制法可以改变或缓和药性。制乳香为生乳香经醋制或炒制而成,可改善生乳香味烈之弊处,降低生乳香对胃肠道的刺激性,并可提升乳香活血止痛、收敛生肌之功效<sup>[52]</sup>。而国外实验研究中多未进行区分,未见其使用制乳香,多直接使用乳香酸标准品或乳香提取物,这些可能都是引发胃肠道反应的原因。Ammon 等<sup>[82]</sup>在探究乳香酸的抗炎机制时发现使用乳香水提物的大鼠出现慢性胃溃疡。侯梅荣<sup>[83]</sup>报道了 2 例关于乳香导致胃肠道反应的病例,其中描述了患者服药后恶心呕吐的症状。Kirste 等<sup>[84]</sup>报道了在 22 例接受乳香酸治疗的患者中,有 6 名患者出现恶心症状,其中

2名患者还出现呕吐症状。

### 3.3 其他不良反应

动物实验表明乳香对心脏、肝脏可能有所损伤,但临床上暂未报道病例,可能其发生率较低或毒性较小。如临床上出现毒性反应可剔除乳香后再进行诊疗,其毒性反应发生机制并不明确,相关研究较少。Han等<sup>[85]</sup>研究发现AKBA通过氧化应激诱导斑马鱼发育毒性和心脏毒性。其中AKBA治疗组中斑马鱼胚胎心率降低、心包面积增加、血流速度降低,抑制心脏细胞基因表达。结合临床中乳香“孕妇慎用”的使用规范,且考虑到乳香作为活血药一般不用在孕妇群体,故临床上未见乳香对胎儿的毒性报道。周昆等<sup>[86-87]</sup>观察到含乳香没药的壮骨关节丸对比格犬具有肝脏毒性,后用大鼠毒性实验进一步探究,发现单独使用的乳香对大鼠具有肝脏毒性,且毒性大于单独使用没药组。在临床应用中,乳香可内服和外用。内治法因药材生品气味辛烈而较少使用,使用时也大都经过炮制,使其增效减毒,且常与没药相配,以协同增效。单独应用乳香时,多为外用涂搽,直接经皮吸收,不经肝脏代谢。这可能是乳香未见严重的临床毒害病例报道的原因。

总之,乳香相关试验及临床研究中的不良反应大多是轻度或中度,且发生率较低<sup>[88]</sup>。其与抗癌、抗炎、抗凝血和抗血小板聚集等合成药物相比,可以被认为是相对安全,且没有严重的并发症。如出现用药后不适,应立即暂停用药,继以对症治疗。

### 4 结语与展望

乳香作为长于活血兼行气的中药,具有活血定痛、消肿生肌等作用,其在胸痹心痛中用药历史悠久,在冠心病的治疗中具有较大的开发前景。国内外研究者对乳香进行了较深入的研究,分离得到乳香的主要成分为萜类乳香酸和挥发油等,并对乳香的有效成分进行抗炎、抗肿瘤、血管保护、保护神经、抗抑郁等研究及其机制的探讨。本文综述了乳香在冠心病中的作用机制与药效作用,包括乳香单味药及其有效成分,并列举了含乳香的中药复方的临床应用。研究显示乳香具有抗凝血、抗血小板聚集、改善血管重构、改善心肌缺血等作用,在冠心病治疗中具有重要作用。另外对乳香的不良反应进行了归纳,主要为过敏反应、胃肠道反应与其他毒性反应,为乳香临床用药安全提供参考。

笔者认为应进一步对乳香的化学成分进行分析、鉴定,并完善乳香的药效物质基础,深入探究

其已知成分的作用机制。同时,乳香在冠心病的药效基础及作用机制仍需进一步研究,如对乳香及其有效成分进行更为严谨的细胞、动物实验研究,对乳香治疗冠心病的作用机制与通路进行深入探索等。乳香在中医临床治疗的研究重点为风湿痹证,如类风湿性关节炎、痛风等病。临床上此类患者也可见其合并冠心病<sup>[77]</sup>,因此需要进一步的探究并充分挖掘乳香在治疗此类疾病的优势。此外,现代研究着重探究AKBA抗肿瘤<sup>[89]</sup>的机制与应用,而一般治疗肿瘤所采取化疗形式,会增加患者内皮损伤,从而增加冠心病的发病率<sup>[90]</sup>。AKBK作为乳香的主要活性成分之一,需要进一步探明其治疗罹患癌症合并冠心病患者的安全性与有效性。因此,明确乳香有效成分并阐明其作用机制,探究其不良反应,完善其用药指导与制药规范,是进一步开发乳香新药的主导方向。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 中国药典. [S]. 一部. 2020: 233.
- [2] 杨玲, 林龙飞, 刘宇灵, 等. 熏露香与乳香研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(4): 1193-1205.
- [3] 陶弘景. 名医别录 [M]. 尚志钧辑校. 北京: 中国中医药出版社, 2013: 64.
- [4] 黄子韩, 吴孟华, 罗思敏, 等. 乳香的本草考证 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(21): 5296-5303.
- [5] 李时珍. 本草纲目 [M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2014: 889.
- [6] 张锡纯. 医学衷中参西录 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 2016: 486.
- [7] 高学敏. 中药学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 370.
- [8] 王增武. 《基层冠心病与缺血性脑卒中患管理专家共识 2022》解读 [J]. 中国心血管杂志, 2022, 27(5): 411-416.
- [9] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要 [J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220.
- [10] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 冠心病合理用药指南 (第2版) [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2018, 10(6): 1-130.
- [11] 张伯礼. 中医内科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017: 93-99.
- [12] 李京, 张明雪, 金跟海. 胸痹心痛中医学证机概要 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(8): 2430-2432.
- [13] 梅岩, 张明雪. 从“阳微阴弦”论治冠心病 [J]. 中医学刊, 2006, 24(4): 683-684.
- [14] 武文洁, 苏丽清, 裘越, 等. 《古今名医临证金鉴·胸痹

- 心痛卷》治疗胸痛心痛用药规律研究 [J]. 亚太传统医药, 2021, 17(12): 167-171.
- [15] 于大猛. 乳香“至粘难研”传统炮制对策比较研究 [J]. 长春中医药大学学报, 2022, 38(8): 838-842.
- [16] 夏磊, 宋志前, 李青, 等. 不同炮制工艺对乳香中 5 种乳香酸类成分的影响 [J]. 中草药, 2012, 43(6): 1087-1091.
- [17] 张琳琳, 刘振丽, 王淳, 等. 乳香醋炙前后对血瘀模型大鼠改善作用的对比研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(4): 545-549.
- [18] 孙梦雪, 何晓璞, 黄佩云, 等. 乳香通过 PTEN/Akt/COX-2 通路诱导胃癌细胞 SGC7901 凋亡 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2021, 20(1): 53-57.
- [19] 宋志前, 刘振丽, 彭诗涛, 等. 乳香与醋乳香对 2 型糖尿病大鼠改善作用的对比研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(1): 98-102.
- [20] 周宜, 刘晓琴, 吴学敏, 等. 乳香及其炮制品对葡聚糖硫酸钠诱导小鼠炎症性肠病的保护作用 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(7): 1432-1438.
- [21] 彭诗涛, 刘振丽, 王淳, 等. 基于初级胆汁酸合成探讨乳香醋炙对溃疡性结肠炎的增效机制 [J]. 中草药, 2022, 53(1): 107-116.
- [22] 陈皖宁, 姚雷, 胡国胜, 等. 不同提取方式所得纸乳香树提取物对 DPPH 清除能力研究 [J]. 上海交通大学学报: 农业科学版, 2018, 36(3): 45-52.
- [23] Kokkiripati P K, Bhakshu L M, Marri S, et al. Gum resin of *Boswellia serrata* inhibited human monocytic (THP-1) cell activation and platelet aggregation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 137(1): 893-901.
- [24] Gayathri B, Manjula N, Vinaykumar K S, et al. Pure compound from *Boswellia serrata* extract exhibits anti-inflammatory property in human PBMCs and mouse macrophages through inhibition of TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , NO and MAP kinases [J]. *Int Immunopharmacol*, 2007, 7(4): 473-482.
- [25] Goswami D, Mahapatra A D, Banerjee S, et al. *Boswellia serrata* oleo-gum-resin and  $\beta$ -boswellic acid inhibits HSV-1 infection *in vitro* through modulation of NF- $\kappa$ B and p38 MAP kinase signaling [J]. *Phytomedicine*, 2018, 51: 94-103.
- [26] 张冬雪, 程成, 王蕾, 等. 乳香提取物对两种牙周致病菌体外抑菌作用的研究 [J]. 中华老年口腔医学杂志, 2017, 15(4): 224-227.
- [27] Khalaj-Kondori M, Sadeghi F, Hosseinpourfeizi M A, et al. *Boswellia serrata* gum resin aqueous extract up regulates BDNF but not CREB expression in adult male rat hippocampus [J]. *Turk J Med Sci*, 2016, 46(5): 1573-1578.
- [28] 蒋海峰, 宿树兰, 欧阳臻, 等. 乳香、没药提取物及其配伍对血小板聚集与抗凝血酶活性的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(19): 160-165.
- [29] 刘迪, 张冰洋, 姚铁, 等. 乳香化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(22): 5900-5914.
- [30] Al-Harrasi A, Hussain H, Csuk R, et al. Chemistry of boswellic acids and other terpenoids [M]. *Chemistry and Bioactivity of Boswellic Acids and Other Terpenoids of the Genus Boswellia*. Elsevier, 2019: 9-66.
- [31] 董运茁, 张弋, 刘振丽, 等. 乳香醋炙前后 13 种乳香酸成分含量变化及活性比较研究 [J]. 中草药, 2021, 52(23): 7128-7137.
- [32] Rehman N U, Halim S A, Al-Azri M, et al. Triterpenic acids as non-competitive  $\alpha$ -glucosidase inhibitors from *Boswellia elongata* with structure-activity relationship: *in vitro* and *in silico* studies [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(5): 751.
- [33] 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 Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2003, 791(1/2): 21-30.
- [34] 胡振波, 张琼光, 李霞. 不同产地乳香指纹图谱的研究 [J]. 中国药师, 2018, 21(6): 1007-1010.
- [35] 王峰, 华会明, 王淑美, 等. 乳香的化学成分研究 [J]. 中草药, 2011, 42(7): 1293-1296.
- [36] Siemoneit U, Tausch L, Poeckel D, et al. Defined structure-activity relationships of boswellic acids determine modulation of Ca<sup>2+</sup> mobilization and aggregation of human platelets by *Boswellia serrata* extracts [J]. *Planta Med*, 2017, 83(12/13): 1020-1027.
- [37] 尚沛津, 窦芳, 张一恺, 等. 11-羧基- $\beta$ -乙酰乳香酸抑制自发性高血压大鼠血管重构研究 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(8): 1405-1410.
- [38] Shang P J, Liu W X, Liu T L, et al. Acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellic acid attenuates prooxidant and profibrotic mechanisms involving transforming growth factor- $\beta$ 1, and improves vascular remodeling in spontaneously hypertensive rats [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 39809.
- [39] Cuaz-Pérolin C, Billiet L, Baugé E, et al. Antiinflammatory and antiatherogenic effects of the NF- $\kappa$ B inhibitor acetyl-11-keto-beta-boswellic acid in LPS-challenged *ApoE*<sup>-/-</sup> mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(2): 272-277.
- [40] 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*, 2012, 130(9): 2176-2184.
- [41] 陈敏纯, 李玉文, 王明明, 等. 11-羰基- $\beta$ -乙酰乳香酸对盐酸异丙肾上腺素诱导大鼠心肌缺血的保护作用 [J]. *中国药师*, 2015, 18(3): 361-364.
- [42] Taherzadeh D, Baradaran Rahimi V, Amiri H, *et al.* Acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellic acid (AKBA) prevents lipopolysaccharide-induced inflammation and cytotoxicity on H9C2 cells [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 2620710.
- [43] 翟小虎, 李玉文, 王明明, 等. 红花黄色素 A 联用  $\beta$  乳香酸对血瘀证大鼠全血粘度和凝血功能的影响 [J]. *实验动物科学*, 2016, 33(2): 46-49.
- [44] 朱志会, 李玉文, 尚沛津, 等.  $\beta$ -乳香酸对血瘀证大鼠血液流变学和血管内皮功能的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(20): 3806-3810.
- [45] Siemoneit U, Koeberle A, Rossi A, *et al.* Inhibition of microsomal prostaglandin E<sub>2</sub> synthase-1 as a molecular basis for the anti-inflammatory actions of boswellic acids from frankincense [J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 162(1): 147-162.
- [46] Elshazly S M, Abd El Motteleb D M, Nassar N N. The selective 5-LOX inhibitor 11-keto- $\beta$ -boswellic acid protects against myocardial ischemia reperfusion injury in rats: Involvement of redox and inflammatory cascades [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2013, 386(9): 823-833.
- [47] Huang G, Yang J L, Zhang L K, *et al.* Inhibitory effect of 11-carbonyl-beta-boswellic acid on non-small cell lung cancer H446 cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(4): 2202-2205.
- [48] 汪莹, 赵焰焰, 闫凯莉, 等. GC-MS 结合网络药理学与分子对接探讨乳香挥发油镇痛的活性成分及作用机制 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2021, 23(11): 4180-4191.
- [49] 夏华玲, 赵新杰. 乳香挥发油化学成分的 GC-MS 分析 [J]. *中草药*, 2003, 34(2): 119.
- [50] 段雨晴, 黄菊, 孙婉瑾, 等. 醋乳香挥发油 GC 指纹图谱研究 [J]. *亚太传统医药*, 2022, 18(6): 61-66.
- [51] 郑立红, 刘振丽, 宋志前, 等. 基于气质联用技术的乳香醋炙前后挥发油成分变化分析 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2022, 28(10): 1677-1681.
- [52] 胡素连, 蒋晓煌, 蒋孟良, 等. 用镇痛与刺激实验优选乳香最佳炮制工艺的研究 [J]. *中成药*, 2013, 35(7): 1515-1517.
- [53] Almutairi M B F, Alrouji M, Almuhan Y, *et al.* *In-vitro* and *in-vivo* antibacterial effects of frankincense oil and its interaction with some antibiotics against multidrug-resistant pathogens [J]. *Antibiotics*, 2022, 11(11): 1591.
- [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] 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.
- [56] 赵芳芳, 杨晓旭, 黄洁, 等. 乳香挥发油及地塞米松对 IL-1 $\beta$  介导的兔视网膜色素上皮细胞增殖、凋亡及 NF- $\kappa$ B 信号通路的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2021, 41(1): 65-71.
- [57] 谢梦蝶, 王衬衬, 李冰涛, 等. 基于体外细胞实验和网络药理学研究乳香挥发油抗心脏肥大的作用机制 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2022, 27(3): 241-252.
- [58] 赵佳鑫, 张娟利, 马阳, 等. 基于网络药理学和分子对接研究活络效灵丹治疗冠心病的分子机制 [J]. *中南药学*, 2022, 20(3): 565-573.
- [59] 赵妍, 韩向东, 王春丽. 活络效灵丹对乳鼠缺氧/复氧损伤心肌细胞的保护作用研究 [J]. *中药新药与临床药理*, 2012, 23(2): 156-160.
- [60] 贺街文. 活络效灵丹合手拈散治疗瘀血阻络型胸痹 60 例临床观察 [J]. *中医药导报*, 2010, 16(8): 34-36.
- [61] 边晶, 张洪义. 苏合香丸古今应用初探 [J]. *中医药临床杂志*, 2016, 28(6): 875-878.
- [62] 郑耿东, 陈涛, 褚庆民, 等. 通窍救心油舌下给药途径治疗冠心病的理论探讨 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(6): 942-944.
- [63] 庄逸洋, 卢茵茵, 李荣, 等. 通窍救心油舌下给药对不稳定性心绞痛气滞血瘀证患者生活质量的影响 [J]. *中国全科医学*, 2019, 22(16): 1983-1989.
- [64] 柳璐, 黄萍, 翟小玲, 等. 通窍救心滴丸抗心肌缺血、镇痛作用实验研究 [J]. *西北药学杂志*, 2012, 27(6): 555-557.
- [65] 刘宏军. 冠心苏合丸治疗老年稳定劳累型心绞痛患者阴寒凝滞证的疗效观察 [J]. *广西医科大学学报*, 2016, 33(4): 710-712.
- [66] 郝蕾. 新冠心苏合滴丸的制备工艺及抗小鼠急性心肌缺血的实验研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2007.
- [67] 丁芳, 王亮, 付瑞瑞. 新冠心苏合活血方辨治慢性稳定性心绞痛的疗效及对 ROS, Periostin, CT-1 的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(6): 198-203.
- [68] 贾波. 方剂学 [M]. 第 2 版. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 61.
- [69] 王玉仁, 智福运, 王勇. 仙方活命饮治疗冠心病心绞痛 [J]. *四川中医*, 1991, 9(3): 20.
- [70] 蒋健. 仙方活命饮临床运用经验 [J]. *中华中医药杂志*,

- 2013, 28(12): 3592-3594.
- [71] Nishida Y, Kubota Y, Iso H, *et al.* Self-reported eczema in relation with mortality from cardiovascular disease in Japanese: The Japan collaborative cohort study [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2019, 26(9): 775-782.
- [72] Ascott A, Mulick A, Yu A M, *et al.* Atopic eczema and major cardiovascular outcomes: Asystematic review and meta-analysis of population-based studies [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(5): 1821-1829.
- [73] Desai R, Parekh T, Patel U, *et al.* Epidemiology of acute coronary syndrome co-existent with allergic/hypersensitivity/anaphylactic reactions (Kounis syndrome) in the United States: A nationwide inpatient analysis [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 292: 35-38.
- [74] 刘海芳, 鲍惠君, 田娜. 仙方活命饮加减方治疗糖尿病足的临床观察 [J]. *中国民间疗法*, 2022, 30(10): 59-61.
- [75] 蒙凤萍, 陈维武, 李巧云, 等. 十味乳香丸对变应性接触性皮炎小鼠的抗炎止痒作用 [J]. *中成药*, 2022, 44(5): 1441-1447.
- [76] 李巧云, 蒙凤萍, 熊慧, 等. 十味乳香丸治疗关节炎的网络药理学机制研究 [J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(1): 64-68.
- [77] 李春, 王秀茹, 唐熠达, 等. 全国多中心类风湿关节炎冠心病危险因素的现况调查 [J]. *北京大学学报: 医学版*, 2012, 44(2): 176-181.
- [78] 王劲松, 林飞. 中药方剂中乳香类药物不良反应分析及临床对策 [J]. *科技导报*, 2022, 40(23): 91-96.
- [79] 李红霞, 孟丹. 制乳香过敏反应 10 例报告 [J]. *河南中医药学刊*, 1999, 14(6): 62-63.
- [80] 毛克臣, 李卫敏, 郑立红. 乳香、没药引起过敏反应的报道 [J]. *北京中医*, 2004, 23(1): 38-39.
- [81] 陈贵华, 张荣. 制乳香、制没药致过敏性皮炎 1 例 [J]. *河北中医*, 2010, 32(12): 1861.
- [82] Ammon H P, Safayhi H, Mack T, *et al.* Mechanism of antiinflammatory actions of curcumin and boswellic acids [J]. *J Ethnopharmacol*, 1993, 38(2/3): 113-119.
- [83] 侯梅荣. 乳香没药致消化道不良反应 2 例 [J]. *中草药*, 2003, 34(2): 165.
- [84] Kirste S, Treier M, Wehrle S J, *et al.* *Boswellia serrata* acts on cerebral edema in patients irradiated for brain tumors: A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial [J]. *Cancer*, 2011, 117(16): 3788-3795.
- [85] Han L W, Xia Q, Zhang L, *et al.* Induction of developmental toxicity and cardiotoxicity in zebrafish embryos/larvae by acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellic acid (AKBA) through oxidative stress [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2022, 45(1): 143-150.
- [86] 周昆, 代志, 柳占彪, 等. 壮骨关节丸中肝毒性药材的筛选研究 [J]. *中国药物警戒*, 2009, 6(11): 641-648.
- [87] 周昆, 谈英, 柳占彪, 等. 乳香没药对大鼠肝脏毒性的比较研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(6): 221-223.
- [88] Efferth T, Oesch F. Anti-inflammatory and anti-cancer activities of frankincense: Targets, treatments and toxicities [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 80: 39-57.
- [89] Liu Y Q, Wang S K, Xu Q Q, *et al.* Acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellic acid suppresses docetaxel-resistant prostate cancer cells *in vitro* and *in vivo* by blocking Akt and STAT3 signaling, thus suppressing chemoresistant stem cell-like properties [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(5): 689-698.
- [90] Vallerio P, Maloberti A, Palazzini M, *et al.* Thoracic radiotherapy as a risk factor for heart ischemia in subjects treated with chest irradiation and chemotherapy and without classic cardiovascular RISK factors [J]. *Radiother Oncol*, 2020, 152: 146-150.

[责任编辑 赵慧亮]