

沉香精油的化学成分及其在神经保护作用方面的应用研究进展

黄晓兵¹, 刘 今², 陆含金^{1,2}, 杨胜涛^{1*}, 李积华^{1,2*}

1. 中国热带农业科学院农产品加工研究所/农业农村部热带作物产品加工重点实验室, 广东湛江 524001; 2. 福建农林大学食品科学学院, 福建福州 350002

摘 要: 沉香 [*Aquilaria sinensis* (Lour.) Gilg] 是来源于瑞香科沉香属或拟沉香属含有树脂的木材。其中, 沉香精油 (agarwood essential oil, AEO) 是沉香主要的功能活性组分, 在神经保护作用方面具有良好效果, 常被用来舒缓身心, 缓解焦虑、抑郁和治疗失眠。大量研究表明, AEO 的化学组成主要包括色酮类、倍半萜类、芳香族类、脂肪酸类以及其他化合物, 其中 2-(2-苯乙基)色酮和倍半萜类化合物是其特征组分。然而, AEO 尚无明确的规范分级及质量检测标准, 品质参差不齐, 极大影响沉香产业的发展。AEO 功效与其化学成分组成有着密切关联。从不同的原料 (品种、产地、造香方式及时间) 和不同的提取方法 (水蒸气蒸馏、超临界流体二氧化碳萃取、有机溶剂萃取法) 得到的 AEO 的化学成分及含量存在较大的差异。因此, 建立健全 AEO 规范分级和质量检测标准, 揭示 AEO 的化学成分与原料和提取方法之间的内在联系将是未来的研究方向。此外, 由于人们对沉香的需求量不断增加, 沉香属野生种群数量迅速下降, 造成野生资源枯竭。但随着人工种植和人工诱导方法的推广, 沉香产量有了很大的提高, 为 AEO 的进一步研究提供了研究基础。本文综述了不同来源 AEO 的化学成分及其在神经保护作用方面的应用前景, 并分析了目前 AEO 研究存在的问题。

关键词: 沉香; 精油; 生物活性; 神经保护; 研究进展

中图分类号: Q949.761.1; R284.1 文献标志码: A

Research Progress on Chemical Components of Agarwood Essential Oil and Application in Neuroprotective Effects

HUANG Xiaobing¹, LIU Jin², LU Hanjin^{1,2}, YANG Shengtao^{1*}, LI Jihua^{1,2*}

1. Agricultural Products Processing Research Institute, Chinese Academy of Tropical Agricultural Sciences / Key Laboratory of Tropical Crop Products Processing, Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Zhanjiang, Guangdong 524001, China; 2. College of Food Science, Fujian Agriculture and Forestry University, Fuzhou, Fujian 350002, China

Abstract: *Aquilaria sinensis* (Lour.) Gilg is a resin containing wood in the genus *Aquilaria* or *Gyrinops*. Among them, agarwood essential oil (AEO) is the main functional active component of agarwood, which has good neuroprotective effect and is often used to soothe the body and mind, relieve anxiety and depression, and treat insomnia. A large number of studies have shown that the chemical composition of AEO mainly includes chromones, sesquiterpenoids, aromatics, fatty acids and other compounds, among which 2-(2-phenethyl) chromone and sesquiterpenoids are the characteristic components. However, there is no clear standard for AEO classification and quality testing, and the quality of AEO is uneven, which greatly affects the development of agarwood industry. The efficacy of AEO is closely related to its chemical composition. The chemical composition and content of AEO obtained from different raw materials (species, origin, induction methods and time) and different extraction methods (hydro-distillation, supercritical fluid carbon dioxide extraction, solvent extraction) are quite different. Therefore, it will be the direction of future research to establish a sound grading and quality testing standard of AEO, and reveal the internal relationships of the chemical composition

收稿日期 2023-10-13; 修回日期 2023-10-25

基金项目 海南省自然科学基金项目 (No. 220RC701); 海南省重点研发计划项目 (No. ZDYF2023SHFZ115); 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项 (No. 1630122024008)。

作者简介 黄晓兵 (1986—), 男, 硕士, 副研究员, 研究方向: 热带农产品加工与利用。*通信作者 (Corresponding author): 李积华 (LI Jihua), E-mail: foodpaper@126.com; 杨胜涛 (YANG Shengtao), E-mail: 15766385620@163.com。

of AEO with the raw materials and extraction methods. In addition, due to the increasing demand for agarwood, the wild population of agarwood species has declined rapidly, resulting in the depletion of wild resources. However, with the popularization of artificial cultivation and induction methods, the yield of agarwood has been greatly improved, which provides a research basis for further research on AEO. This article reviews the chemical components of AEO from different sources and their application prospects in neuroprotective effects, and analyzes the problems existing in the current research of AEO.

Keywords: *Aquilaria sinensis*; essential oil; biological activity; neuroprotective; research advances

DOI: 10.3969/j.issn.1000-2561.2024.07.016

沉香[*Aquilaria sinensis* (Lour.) Gilg]是一种含有树脂的木材,形成于瑞香科沉香属(拟沉香属)的沉香树。沉香树是一种名贵热带作物,主要分布于我国海南、广东、广西、云南和福建等地。近年来,海南作为我国沉香的主要产区,高度重视沉香产业的发展,制定了《海南省沉香产业发展规划(2018—2025)》,大力扶持沉香产业发展,要将沉香产业培育成海南的“第四棵树”,预计到2025年,海南沉香产业将实现综合收入200亿元。沉香树的独特之处在于,健康的树木不生产沉香,但当树体受到外界破坏时,会激活自身的防御机制,从而产生深棕色的树脂,即沉香。作为一种著名的芳香中药,沉香已被列入《中国药典》,也是日本、印度等国的传统名贵药材。因其同时具有龙涎香和檀香的香味,享有“百香之王”的美誉,在佛教、印度教、伊斯兰教以及其他宗教仪式中被用作熏香。

早在古印度和中国古代就有通过芳香疗法舒缓身心、预防疾病的做法^[1]。现代药理学认为,芳香植物精油可通过芳香物质调节人体自主神经系统、中枢神经系统和内分泌系统,影响人的情绪、生理状态和行为^[2-4]。因此,芳香(熏香)疗法常被用作治疗慢性疼痛、抑郁、焦虑、失眠等神经系统疾病的辅助治疗^[5-9]。此外,沉香精油(AEO)还具有抗氧化、抗菌、抗炎、净化空气、放松和镇静的功效^[10-11]。AEO功效与其化学成分有着密切关联。而从不同的原料(品种、产地、造香方式及时间)和不同的提取方法得到的AEO的化学成分存在较大的差异。AEO常用的提取方法有水蒸气蒸馏(hydro-distillation, HD)、超临界流体二氧化碳萃取(supercritical fluid carbon dioxide extraction, SFE)、有机溶剂萃取法(solvent extraction, SE)、亚临界流体萃取、纤维素酶辅助萃取、微波萃取法等^[12-13]。其中,以HD和SFE方法最为常用。

此外,随着人们对沉香的需求量不断增加,沉香属野生种群数量迅速下降,造成野生资源枯竭。2004年起,沉香属物种被列入《濒危野生动植物种国际贸易公约》附录II名单。然而,随着广泛的人工种植和人工诱导方法的推广,沉香产量有了很大的提高,为AEO的进一步研究提供了研究基础。本文旨在系统综述AEO的化学成分及影响因素,分析AEO目前存在的问题及其在神经保护作用方面的应用前景。

1 沉香精油的化学成分

研究表明,AEO的主要化学成分包括(2-苯乙基)色酮类、倍半萜类、芳香族类、脂肪酸类等化学成分^[12,14],具有治疗喘息、胃痛、呕吐、腰膝虚冷、止咳和缓解风湿等作用^[10]。其中倍半萜类和色酮类是AEO的特征组分,对AEO的气味和功能活性具有显著影响^[15-16]。

1.1 色酮类

2-(2-苯乙基)色酮及其衍生物是在显色酮的C-2位置取代苯乙基片段合成的一类化合物^[17],已发现有240个不同的亚基^[18]。作为沉香的特征组分之一,2-(2-苯乙基)色酮具有抑菌、抗炎、抗肿瘤、神经保护以及乙酰胆碱酯酶、酪氨酸酶和葡萄糖苷酶抑制作用^[19-22]。杨洋^[23]从沉香中分离的色酮类化合物具有乙酰胆碱酯酶抑制活性。此外,研究发现2-(2-苯乙基)色酮衍生物可通过抑制炎症因子的过量表达^[24-25],调控STAT1/3和ERK1/2信号通路^[26],抑制脂多糖诱导RAW264.7巨噬细胞中的炎症介质的产生,以达到抗炎效果。值得注意的是,HD法提取的AEO中不含2-(2-苯乙基)色酮,然而超临界流体二氧化碳萃取(SFE)和微波辅助萃取得到的AEO通常含有2-(2-苯乙基)色酮类化合物。

1.2 倍半萜类

作为沉香的另一种特征组分,倍半萜是一种

由 3 个异戊二烯组成的天然萜类化合物,在抑菌、抗氧化^[27]、抗炎^[28]、抗肿瘤^[29]等方面有良好效果。从 AEO 分离得到的倍半萜类对金黄色葡萄球菌和青枯雷尔氏菌活性有显著抑制作用,抑制圈直径分别为(12.35±0.11) mm 和(16.90±0.09) mm^[30]。此外,沉香的倍半萜成分在中枢神经系统、呼吸系统、消化系统等中具有良好的药理功效和生物活性^[31]。杨洋^[23]还发现从沉香中分离的倍半萜类同样具有乙酰胆碱酯酶抑制活性。

1.3 芳香族类

芳香族化合物也是 AEO 的重要组成部分,通常被认为是 AEO 中香气的主要来源。据报道,在加热的沉香或 AEO 中可以检测到更多的芳香族物质。TAKAMATSU 等^[32]发现沉香中的 2-(2-苯乙基)色酮加热后会裂解产生小分子量芳香族化合物。

1.4 脂肪酸类

脂肪酸在沉香和 AEO 的化学成分及活性研究中提及较少。有研究表明在健康的白木香中正十六酸和油酸的含量高达 59%,而在经损伤形成的沉香中脂肪酸成分减少,倍半萜类和 2-(2-苯乙

基)色酮类化合物明显增加。由此可推断,AEO 中的脂肪酸含量越低,其品质越高^[33]。

2 沉香精油化学成分的影响因素

AEO 的主要成分包括倍半萜类、色酮类、芳香族类和脂肪酸类。其中,倍半萜类化合物和(2-苯乙基)色酮类化合物分别作为 AEO 的主要组成成分和特征功能成分,与 AEO 的品质和营养健康功效存在密切关系。然而,不同的品种、产地、树龄、结香方式及时间和提取方法对 AEO 的化学组成有很大的影响(表 1)。如 HD 提取的 AEO 中,最主要的成分为倍半萜类化合物,通常不含色酮类化合物,而利用 SFE 得到的 AEO 中倍半萜类和色酮含量较高,成分也相对更丰富。但由于尚无学者针对沉香品种、结香方式和提取方法对沉香组成及功能活性的影响进行全面系统的分析研究,难以判定影响 AEO 品质的核心决定性因素。因此,本文综述了目前不同品种、结香方式和提取方式对 AEO 的化学组成的影响,可为进一步的系统性研究提供研究依据。

表 1 不同 AEO 的化学成分组成
Tab. 1 Chemical composition of different AEOs

品种 Species	产地 Origin	结香方式(时间) Induction method (time)	提取方法 Extraction method	化学组成 Chemical composition	文献 Ref.
白木香	中国	通体结香 (6 个月)	HD	芳香族: 6.44%~10.07% 倍半萜: 47.43%~52.78% 脂肪酸: 0.50%~0.98%	[34]
白木香	中国	植菌法 (12 个月)	HD	芳香族: 2.70% 倍半萜: 34.84% 脂肪酸: 0.16%	[34]
白木香	中国	火钻法 (20 个月)	HD	芳香族: 2.10% 倍半萜: 57.58% 脂肪酸: 0.36%	[34]
白木香	中国	砍伤法 (28 个月)	HD	芳香族: 1.51% 倍半萜: 52.03% 脂肪酸: 0.69%	[34]
白木香	中国	自然生长	HD	芳香族: 2.34%~2.39% 倍半萜: 62.35%~71.48% 脂肪酸: 0.06%~0.35%	[34]
白木香	中国	植菌法 (6 个月)	SFE	芳香族: 5.32% 倍半萜: 9.30% 色 酮: 54.59%	[35]
白木香	中国	火钻法 (6 个月)	SFE	芳香族: 5.36% 倍半萜: 12.44% 色 酮: 29.45%	[35]
白木香	中国	火钻法	HD	芳香族: 10.63% 倍半萜: 68.68%	[36]

续表 1 不同 AEO 的化学成分组成
Tab. 1 Chemical composition of different AEOs (continued)

品种 Species	产地 Origin	结香方式（时间） Induction method (time)	提取方法 Extraction method	化学组成 Chemical composition	文献 Ref.
白木香	中国	火钻法	SFE	芳香族：12.46% 倍半萜：23.78% 色 酮：29.42%	[36]
白木香	中国	未知	SFE	芳香族：0.22%~1.15% 倍半萜：8.93%~26.10% 色 酮：23.95%~53.27% 脂肪酸：0.00%~0.38%	[37]
白木香	中国	未知	HD	倍半萜：54.97%~57.53% 脂肪酸：1.79%~2.42%	[37]
马来沉香	马来西亚	未知	HD	芳香族：2.81%~6.26% 倍半萜：37.66%~75.43% 色 酮：0.00%~0.38% 脂肪酸：0.00%~16.37%	[37]
马来沉香	马来西亚	未知	HD	芳香族：4.25%、 倍半萜：68.54%	[38]
马来沉香	马来西亚	未知	HD （纤维素酶酶解辅助）	芳香族：4.51% 倍半萜：62.70%	[38]
马来沉香	马来西亚	未知	HD （微波）	芳香族：3.88% 倍半萜：69.95%	[38]
马来沉香	马来西亚	未知	HD （内生真菌发酵液浸泡）	芳香族：10.42% 倍半萜：64.97%	[38]
马来沉香	马来西亚	未知	HD （微波-内生真菌发酵液浸泡）	芳香族：4.66% 倍半萜：71.33%	[38]
厚叶沉香	越南	植菌法 （3 年）	HD	芳香族：2.54%~12.47% 倍半萜：61.06%~72.37% 脂肪酸：6.57%~8.46%	[39]
厚叶沉香	泰国	打钉法	HD	芳香族：1.79% 倍半萜：92.86% 脂肪酸：2.84%	[40]
厚叶沉香	泰国	打钉法	SFE	芳香族：0.80% 倍半萜：34.52% 脂肪酸：5.91%	[40]
白木香	中国	虫蛀法	HD（95%乙醇）	芳香族：5.12% 倍半萜：12.34% 色 酮：31.62% 脂肪酸：23.83%	[41]
白木香	中国	虫蛀法	索式提取（95%乙醇）	芳香族：11.60% 倍半萜：7.72% 色 酮：21.68% 脂肪酸：19.72%	[41]
白木香	中国	虫蛀法	SFE（95%乙醇）	芳香族：9.64% 倍半萜：13.58% 色 酮：34.48% 脂肪酸：28.00%	[41]
白木香	中国	虫蛀法	微波萃取（95%乙醇）	芳香族：11.02% 倍半萜：21.60% 色 酮：30.81% 脂肪酸：25.77%	[41]
白木香 （Chi-Nan）	中国	打孔法 （18 个月）	HD	芳香族：0.98% 倍半萜：90.28% 色 酮：0.93%	[42]

2.1 品种

目前,沉香属植物有 22 种,拟沉香属植物有 7 种,市售沉香的主要品种有马来沉香 (*A. malaccensis*)、白木香沉香 (*A. sinensis*)、厚叶沉香 (*A. crassna*) 等。研究表明从不同品种、产地的沉香提取得到的 AEO 成分有明显差异^[37-39]。由表 1 可知,中国产的白木香沉香的芳香族化合物普遍较高,精油留香较为持久、气味幽香。同时,可以发现 3 种不同品种、产地的沉香中主要成分为倍半萜类化合物,其相对含量较高。此外,虫蛀法得到的 AEO 中的脂肪酸化合物含量较高,并能用乙醇萃取得到色酮类化合物。同时,在采用 HD 提取的 AEO 中,只有马来沉香^[37]和白木香沉香变种“Chi-Nan”的 AEO 中含有少量的 2-(2-苯乙基)色酮^[42]。由此可见,不同品种沉香提取得到的 AEO 的化学成分存在明显差异性。然而,目前对不同物种精油的化学成分尚未进行全面系统的比较,难以区分其优劣。

2.2 结香方式

野生沉香是沉香树受到外界力量伤害产生的,比如风、雨、闪电、昆虫等。由于形成周期较长,野生沉香资源不断减少,再加上市场对沉香的需求不断增长,造成了天然沉香价格居高不下^[43]。为此,国家鼓励发展沉香种植和推广人工诱导结香技术,生产人工沉香。人工结香技术主要包括物理创伤法、化学诱导法、微生物法以及通体结香技术。人工结香技术中的物理方法是在沉香树受到外部物理创伤后结香,如砍伤、打洞、打钉、树干断裂和火烙。化学方法是用甲酸、乙烯利、氯化钠、氯化铁、过氧化氢等各种溶液诱导沉香树体产生沉香。生物方法则是通过接种微生物诱导结香。通过打洞法获得的沉香主要由倍半萜类为主,并且含有白木香醛、对甲氧基苄基丙酮等沉香特征性成分。而砍伤法结香的 AEO 中则以脂肪酸类为主^[44]。向盼等^[45]对不同打洞结香法所产沉香挥发性成分进行分析,发现火烙打洞法所产沉香比冷铁打洞法和常规打洞法所产沉香质量好。陈品品等^[35]比较了不同方法获得的 AEO 的化学成分,发现真菌接种法形成的 AEO 中 2-(2-苯乙基)色素的含量是烧凿钻法形成的 AEO 的 2 倍。此外,LIU 等^[34]发现沉香通体结香技术 (Agar-WIT) 诱导 6 个月的 AEO 提取率远高于其他 3 种方法 (植菌法、火钻法和砍伤法) 诱导 12 个月以上的 AEO 提取率,并且由 Agar-WIT 诱导

的 AEO 中含有更多的芳香成分。综上所述,不同的沉香诱导方法对 AEO 的提取率和化学成分有显著影响,而 Agar-WIT 是目前最具有竞争力的诱导技术,即可以缩短诱导生产沉香所需的时间,又可以得到较高品质的沉香和 AEO。此外,Agar-WIT 是当前中国以及其他生产沉香的国家应用最广泛的人工诱导技术,已应用于中国及东南亚国家超过 45 万株沉香树^[46]。

2.3 提取方法

与其他植物精油一样,AEO 同样拥有多种提取方法。目前,AEO 的提取采用 HD、SFE、SE 以及其他的辅助方法。其中,HD 使用水作为溶剂,安全无毒,设备简单,操作简易^[47],是现如今工业生产中采用最多的方法,具有应用广、适用性强、普遍性高的特点。水蒸气蒸馏法^[48]虽然优点很多,但同时也存在不可忽视的缺点,例如,与水同为极性的精油组分难以回收;提取温度过高和时间过长。过高的提取温度会破坏精油组分中热敏性物质;而过长的蒸煮时间可能导致精油中关键组分发生变化,以影响精油的品质。有机溶剂萃取法^[49]适用于挥发性、热敏性及不稳定的芳香化合物,可弥补 HD 的不足之处。同时,根据相似相溶原则,SE 萃取一些极性较小的挥发油成分时,产率相对较低,并且有机溶剂具有一定的毒性,有机溶剂的残留也会影响精油的质量。此外,通过有机溶剂萃取的精油外观、香气等品质相对较差。SFE 是新兴提取技术的代表,近年来发展迅速。该技术的特点是在超临界状态下,通过改变压力和温度以调节超临界流体的溶解能力^[50-51]。根据相似相溶原理将组织中的不同化合物依次扩散到溶剂中,最终以减压、升温等手段将超临界流体转变为气体释放,从而得到萃取物。该过程可以在常温下进行,同时最终萃取物无溶剂残留,即解决了 HD 高温影响 AEO 中热敏成分损失问题,也避免了有机试剂残留。

从表 1 可以看出,不同提取方法得到的 AEO 化合物组成差异很大。采用 HD 提取 AEO 的提取率较低,一般为 0.1%~0.5%,但倍半萜的相对含量较高,芳香族化合物的相对含量较低,这可能是由于在 HD 中持续高温导致 AEO 挥发损失所致。值得注意的是,不同溶剂提取的 AEO 组成不同,即使用 HD 法,利用 95%乙醇辅助提取,能提取出更多的芳香族和色酮类化合物。在相同溶剂的不同提取方法中,微波辅助提取方法产生的

AEO 的得率和物质种类较高,分别为 1.32%和 70 种,其中反映精油品质的倍半萜类物质和芳香族物质分别为 19 种和 20 种,明显高于水浴回流法、索氏提取法和超声辅助萃取法 3 种方法^[41]。采用 HD、纤维素酶酶解辅助 HD、内生真菌发酵液浸泡辅助 HD、微波辅助 HD、微波结合内生真菌发酵液浸泡辅助 HD 等 5 种方法提取马来沉香中的 AEO,发现 5 种提取方法获得的 AEO 中主要成分均为倍半萜类化合物,4 种辅助提取方法均能提高精油总量,其中用纤维素酶的酶解辅助法提高最多,其次为微波结合内生真菌发酵液浸泡^[38]。

相比之下,采用 SFE 提取 AEO 的提取率较 HD 有较高提升,可达 0.8%~5.0%。此外,由于超临界流体的溶解度强,色酮类化合物更容易被提取出。戴伟杰等^[52]采用 HD、SFE 和连续相变法提取 AEO,发现连续相变提取 AEO 得率最高,为 1.42%。而李响等^[53]对 SFE 萃取 AEO 的工艺进行优化后,可以使得 AEO 的提取率达到 1.89%。陈品品等^[35]利用 SFE 提取不同结香方式下的 AEO,共鉴定出以色酮类、倍半萜类和芳香族类为主要成分的 59 种化合物。其中,色酮类化合物有 3 个,相对总含量达 54.59% (植菌法结香)和 29.45% (火钻法结香)。田程飘等^[36]对 HD 和 SFE 提取 AEO 的成分进行对比研究,HD 提取 AEO 中主要成分为倍半萜类 (68.68%),SFE 萃取的 AEO 主要成分为倍半萜类 (23.78%)和色酮类 (29.42%)。王健松等^[54]比较了 SFE 和亚临界萃取法得到 AEO 的差异,结果表明这 2 种提取方法的 AEO 主要成分基本相同,但相对含量存在差异。总的来讲,SFE 萃取得到的 AEO 中倍半萜类和色酮含量较高,成分也相对更丰富。可见,在实际生产应用中,应根据所需的 AEO 类型选择合适的提取方法。

3 沉香精油在神经保护作用方面的应用

快节奏的现代生活和工作压力,导致越来越多群体出现失眠、抑郁、焦虑等负面情绪,甚至诱发严重精神性疾病。《健康中国行动 (2019—2030)》数据调查显示,我国失眠患者已达 3.5 亿,抑郁症终身患病率为 12%~20%,严重者可诱发自杀。WHO 报告指出,当前抑郁症已成为我国第二大疾病,预计到 2030 年将位列世界疾病负担的首位^[55]。我国药典指出沉香具有行气止痛、温中止呕、纳气平喘等功效^[56]。在陶弘景所著《名医别

录》中更是将沉香列为上品^[57],有“药中黄金”之称。我国自古以来都有运用闻香、熏香等方法的香薰 (芳香) 疗法缓解神经疲劳和焦虑情绪的习惯,而 AEO 是芳香疗法中常用精油之一。研究表明,AEO 具有抗炎、抗菌、抗氧化、抗肿瘤、抗焦虑、抗抑郁、促进睡眠以及治疗中枢神经退行性障碍等多种功效 (表 2)。此外,传统中医认为 AEO 具有舒缓身心的作用^[58],可当作安神油、助眠油、定香油等使用,可缓解压力、焦虑,治疗失眠、抑郁和其他精神障碍疾病^[59]。同时,现代药理学研究表明,沉香中含有倍半萜类、色酮类、芳香族类等活性化合物,对中枢神经系统具有积极效辅助治疗果^[60-61]。因此,AEO 对神经保护方面的作用是目前沉香研究的主要方向,具有良好的应用前景。

3.1 抗焦虑

随着生活节奏的不断加快和工作压力的提高,越来越多人长期处于焦虑的精神状态,进一步发展将形成神经性障碍。焦虑的原因有很多,一般认为焦虑障碍是由于调节焦虑过程中神经递质出现紊乱,导致中枢神经系统功能障碍,继而引发焦虑障碍,如 γ -氨基丁酸 (GABA) 和单胺类神经递质减少等。因此,临床上常将苯二氮卓类药物 (BDZ)、5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRIs) 和 5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (SNRIs) 作为临床治疗焦虑障碍的药物^[69-70]。苯二氮卓类药物的抗焦虑作用是通过与 GABA 受体结合后,促进 GABA 与其受体相互结合,从而降低神经兴奋性,缓解焦虑症状。而 SSRIs 和 SNRIs 则是通过抑制 5-HT 和去甲肾上腺素的再摄取来发挥抗焦虑作用。在治疗长期焦虑症患者时,药物的副作用问题是经常被提及的问题。因此,人们更喜欢采用长期有效的非药物治疗方法,如心理咨询、放松疗法、针灸疗法以及芳香 (香薰) 疗法等^[71]。其中,芳香疗法作为一种外治方法,是利用植物精油中的芳香气味和本身所富含的大量活性物质,经由嗅闻和皮肤吸收,到达神经系统和血液循环,疏通筋络,舒缓身心^[72]。利用香薰或嗅闻精油的方式来缓解焦虑症状,与药物治疗相比具有副作用少、无耐药性等特点^[73]。如图 1 所示,其主要作用机制是精油以嗅闻形式经鼻腔进入神经系统和血液循环,并通过 nNOS-CREB、NRG1/ErbB4、Sirt1/Nrf2/HO-1 等信号通路调节 γ -氨基丁酸、5-羟色胺、多巴胺等神经递质的含量

表 2 沉香的药理活性
Tab. 2 Pharmacological activity of agarwood

药理活性 Pharmacological activity	提取物/化合物 Extracts / Compounds	给药途径 Administration route	作用与机制 Function and mechanism	文献 Ref.
抗焦虑 (抑制应激性焦虑)	AEO: 10、20、40 mg/kg; 阳性药物: 地西洋 2.5 mg/kg	腹腔注射	在 EPM、LDE 和 OF 试验中, 40 mg/kg AEO 与阳性药物地西洋 (2.5 mg/kg) 效果相当 作用机制: 抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴过度活动	[9]
抗抑郁药 (抑制应激性抑郁)	AEO: 10、20、40 mg/kg; 阳性药物: 帕罗西汀 10 mg/kg	腹腔注射	40 mg/kg AEO 与 10 mg/kg 帕罗西汀的效果相当	[9]
镇静作用	苯丙酮: 4×10^{-4} 、 4×10^{-3} 、 4×10^{-2} 、 4×10^{-1} 、4 mg	吸入给药	显著降低自主运动活动 4×10^{-4} mg 具有最强的镇静效果	[62]
中枢神经系统抑制活性	沉香苯提取物: 400 mg/kg; 阳性药物: 曲西洋 10 mg/kg	腹腔注射	可减少六巴比妥酸诱导的自发运动, 增加睡眠时间, 且 400 mg/kg 提取物作用强度大于 10 mg/kg 曲西洋	[63]
抗抑郁	沉香颗粒: 1.0 g/kg; 阳性药物: 氟西汀 0.01 g/kg	灌胃给药	可明显减少小鼠悬尾和强迫游泳时的不动时间 作用机制: 可能与增加小鼠海马体中 5-HT 含量, 抑制小鼠海马体中 s1c6a4 和 HTR1A mRNA 表达, 改善中枢 5-HT 系统功能和兴奋性有关	[64]
镇静催眠	AEO: 50 μ L 和 100 μ L, 80 $^{\circ}$ C, 30 min	吸入给药	可显著提高小鼠睡眠率、睡眠时间和缩短睡眠潜伏期 作用机制: 通过调节 GABA 受体基因表达和改善 GABA 受体功能发挥镇静催眠作用	[65]
抗焦虑促睡眠	沉香颗粒: 0.4、1.2、3.6 g, 150 $^{\circ}$ C, 20 min	吸入给药	在 EPM、LDE 和 OF 测试中, AEO 表现出显著的抗焦虑活性, 并显著缩短睡眠潜伏期, 同时增加睡眠时间	[66]
促进睡眠	沉香: 0.3 g 和 0.5 g	吸入给药	对小鼠失眠有改善作用 作用机制: 与沉香吸入对 Glu/GABA 的调节作用有关	[67]
促进睡眠	沉香: 0.5 g	吸入给药	沉香吸入可显著改善失眠患者的睡眠质量和失眠严重程度, 以及焦虑、抑郁等情绪障碍	[68]

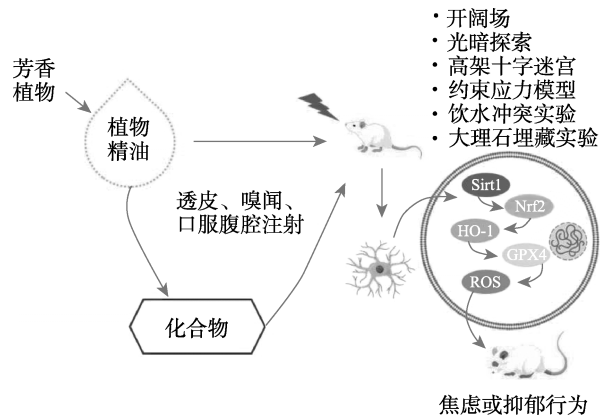


图 1 抗抑郁和抗焦虑功效机制
Fig. 1 Mechanisms of antidepressant and anxiolytic efficacy

及表达水平, 从而有效改善焦虑症状^[74-75]。

慢性约束应激 (chronic restraint stress, CRS) 是一种常用的诱导心理和生理应激反应的方法, 可引起神经系统和内分泌系统的一系列行为和生理变化, 最终诱导焦虑的产生^[76]。LEE 等^[77]利用反复约束应激造成海马氧化损伤动物模型, 发现沉香可有效抑制细胞中活性氧和促炎细胞因子及

应激激素的释放, 对神经系统具有显著保护作用。WANG 等^[9]采用十字高架迷宫 (EPM)、光暗探索 (LDE) 和开阔场 (OF) 等一系列行为学试验方法, 并通过检测抑制应激诱导小鼠焦虑症状来判断其抗焦虑活性。结果显示, AEO 给药组能够剂量依赖性地改善小鼠的焦虑症状, 并显著增加 EPM 实验中小鼠张开双臂的时间、距离和进入时间; 在 LDE 试验中增加了小鼠在光室中的停留时间; 40 mg/kg AEO 的效果与 2.5 mg/kg 地西洋 (阳性药物) 相当。以上结果证明 AEO 具有显著改善焦虑症状的作用。弓宝等^[78]采用香薰试验发现 AEO 能有效提高焦虑和抑郁模型动物的海马体中对谷氨酸系统代谢、谷氨酸受体和囊泡谷氨酸转运蛋白的表达, 表现出显著地抗焦虑和抗抑郁作用, 且其作用机制可能与调控神经递质分泌、受体及转运体蛋白的表达有关, 这与 WANG 等^[79]得到的吸入 AEO 对于焦虑症和抑郁症有很大缓解作用的结果一致。值得关注的是, 布格呋喃 (buagafuran) 是一种抗广泛性焦虑障碍的 I 类新药物, 它是通过从沉香中分离的沉香呋喃类化合

物进行结构修饰而获得的。在多种动物试验中布格呋喃显示出抗焦虑作用,并且毒副作用低,目前已经完成了二期临床试验^[80]。以上说明从沉香中分离得到的 AEO 和一些单体化合物及其衍生物具有潜在的抗焦虑活性,是开发抗焦虑预防保健品和药物的良好来源。

3.2 抗抑郁

抑郁症是一种常见的心理障碍,会伴有焦虑、睡眠障碍等不同程度的心理和躯体症状,且有反复发作的倾向,其发病率正在逐年上升,已经成为一个严峻的社会问题,全世界约有 15%~18% 的人受到抑郁症的困扰。据 WHO 预测,到 2030 年,抑郁症将超过心脑血管疾病成为人类第一大疾病^[81]。抑郁症的发病机制与多种因素有关,脑内单胺能神经(如 5-HT、NA)功能低下可能是抑郁症的病因之一。目前临床使用的抗抑郁药主要有单胺再摄取抑制剂、单胺氧化酶抑制剂等,但数据表明约有一半的抑郁症患者在首次用药治疗后无明显效果,在后续用药治疗中同样收效甚微^[82]。因此,寻找挖掘天然、高效、低毒的抗抑郁药仍是需要攻克的难关。

WANG 等^[9]通过现代药理学实验对应激小鼠进行悬尾(TS)和强迫游泳(FS)试验,发现在 TS 和 FS 试验中,20 mg/kg 和 40 mg/kg 剂量下的 AEO 与 10 mg/kg 的帕罗西汀具有相似的疗效,能显著缩短小鼠不动时间,由此推测 AEO 具有良好的抗抑郁作用的潜力。汪风华等^[64]在 TS 和 FS 实验中,通过观察二十味沉香丸对绝望小鼠的行为变化,同样发现二十味沉香微丸能缩短小鼠的不活动时间,缓解小鼠的抑郁症状。此外,黄国尧等^[83]将 40 例抑郁症患者随机分为 2 组,对照组采用心理指导加抗抑郁药物治疗,治疗组则采用沉香芳香疗法。2 组均在此基础上每日点香 2 次,2 周为 1 个疗程,治疗 2 个疗程。结果显示,沉香芳香疗法能降低抑郁量表(CES-D)和汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分,治疗组总有效率为 85%,对照组总有效率为 55%。以上说明芳香疗法能有效改善抑郁症患者的临床症状,具有良好的临床效果。

3.3 促进睡眠

睡眠是一个活跃的过程,主要发生在中枢神经系统及其相关的神经递质和细胞因子。由于这一生理过程涉及多种因素,因此失眠的原因是极

其复杂的。目前,失眠的发病机制主要有 2 种学说:(1)由于应激等因素引起下丘脑-垂体-肾上腺皮质系统(hypothalamic-pituitary-adrenal cortex system, HPA)功能障碍和神经内分泌系统失调;

(2)与睡眠-觉醒效应相关的中枢神经递质失调。其中,多巴胺(DA)和去甲肾上腺素(NE)是促进和维持觉醒的神经递质,而 5-HT 和 GABA 是具有镇静催眠功能的抑制性神经递质^[21]。镇静催眠药物是一类对中枢神经系统具有抑制作用的药物,主要有苯二氮卓类、巴比妥类及其他类药物。此外,长期使用镇静安眠类药物除了存在副作用,还会出现抗药性和成瘾等问题。而沉香和 AEO 作为一种传统的镇静安眠剂,尚未发现有耐药性^[8],可辅助治疗睡眠障碍。

王师等^[65]使用沉香的不同提取物(水提取物、乙醇提取物和精油)协同戊巴比妥钠进行催眠实验发现,与空白组相比,沉香提取物和 AEO 能显著增加小鼠的睡眠率和延长睡眠时间,并有效缩短小鼠的睡眠潜伏期,说明沉香提取物和 AEO 具有较强的镇静催眠作用。梁宇等^[67]采用正常小鼠和经 300 mg/kg PCPA 诱导的失眠小鼠为研究模型,发现吸入沉香能显著促进正常小鼠的睡眠,显著改善失眠小鼠的生活质量和运动能力。雷莉等^[68]将 120 例失眠障碍患者进行随机分组治疗,实验组每晚睡前接受沉香熏蒸,对照组接受不影响睡眠的丙醇熏蒸,发现沉香熏蒸治疗显著改善了失眠障碍患者的睡眠质量,降低了失眠的严重程度,并能改善焦虑、抑郁等情绪障碍。上述研究表明 AEO 的芳香疗法具有显著的镇静催眠作用,且不良反应少,无明显耐药性,是一种有效的失眠替代治疗方法。

3.4 神经退行性疾病

神经退行性疾病主要是由于神经元和(或)其髓鞘的丧失而出现的神经性功能障碍。其发病机制与多种因素有关,乙酰胆碱被胆碱酯酶快速水解,从而阻断神经信号传递可能是发病的原因之一。杨洋^[23]发现从沉香中分离的倍半萜类和色酮类化合物能有效抑制乙酰胆碱酯酶活性。LI 等^[21]发现从沉香中分离出的 69 种化合物具有不同程度乙酰胆碱酯酶抑制活性。可见,沉香中含有大量的天然乙酰胆碱酯酶抑制剂,具有治疗神经退行性疾病的潜力。以上研究表明沉香是一种很有前景的神经保护候选药物,其或将成为未来的研究热点。

4 讨论与展望

自 20 世纪 50 年代以来,国内外对沉香的化学成分进行了大量研究,发现 AEO 主要由倍半萜类、色酮类、芳香族类、脂肪酸类等化合物组成。其中,倍半萜类和(2-苯乙基)色酮类作为 AEO 的特征组分,备受关注。截至目前,从沉香中已经分离并命名了超过 210 种倍半萜类、240 种色酮类化合物。然而,沉香的来源(包括品种、产地、树龄、结香方式及时间)和精油提取方法均会影响 AEO 的化学组成,同时影响 AEO 品质质量。因此,沉香精油的化学成分组成具有潜在鉴定沉香真伪和指导 AEO 提取工艺改进的作用,如在健康的白木香中脂肪酸含量高达 59%,而经损伤形成的沉香中脂肪酸成分减少,倍半萜类和 2-(2-苯乙基)色酮类化合物明显增加^[33];HD 得到的 AEO 中主要为倍半萜类化合物,而 SFE 得到的 AEO 中含有更多的(2-苯乙基)色酮类化合物。除此之外,化学成分也可用于鉴别沉香的来源,如白木香变种“Chi Nan”沉香和普通白木香沉香提取的 AEO 成分有明显不同。目前,AEO 尚无明确的规范分级,市场“云龙混杂”,品质参差不齐,极大地影响着沉香产业的发展。在此背景下,我国应进一步推进沉香及 AEO 的规范分级和质量检测标准的制定,促进沉香产业高质量发展。

此外,沉香作为一种名贵的香料和重要的中药,除了具有独特的香味外,还具有镇静、安神的传统功效,如今仍是芳香疗法中舒缓身心的常用精油之一,常用于缓解焦虑、抑郁、治疗失眠和中枢退行性疾病等精神障碍。现代药理学认为,AEO 可能通过抑制 HPA 轴过度反应、抑制海马 nNOS 蛋白水平、降低大脑皮质和海马 CRF 基因表达、降低血清 ACTH 和 CORT 水平以及调节 5-HT、DA、NE 等神经递质,发挥抗焦虑、抗抑郁、镇静促进睡眠的作用。目前,AEO 尚未在国内外得到广泛应用,市场上除了香薰精油产品外,大部分 AEO 都是作为香水和香氛水的原料。AEO 在神经保护作用方面的独特的药理优势尚未被挖掘,这可能与早期 AEO 价格昂贵以及对其药理疗效和作用机制的研究不够深入有关。值得关注的是,通过多年培育和发展,沉香产业不断扩大且日渐成熟,涉及种植业、加工业和服务业,初步形成全产业链,呈现出良好发展态势和巨大的发展潜力,使得市售 AEO 的价格大幅度下降且稳定,使 AEO 的功能活性研究有了更好的物质基

础。因此,针对 AEO 对神经保护功效的科学内涵和应用,探明其功效活性与核心功能因子的研究将是当前研究的重点方向,具有良好的应用前景。同时,本文对 AEO 化学成分的现有研究进行了初步梳理,希望对未来 AEO 等级的分类提供一定的参照依据。不足之处在于,目前对各类沉香精油的研究主要是基于化学成分和药理活性的比较研究,尚不足以证明不同来源的沉香木何种更佳,也不足以证明何种 AEO 提取方式得到的精油中功能活性更好。

参考文献

- [1] GNATTA J R, KUREBAYASHI L F S, TURRINI R N T, SILVA M J P D. Aromatherapy and nursing: historical and theoretical conception[J]. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 2016, 50(1): 127-133.
- [2] GONG M, DONG H, TANG Y, HUANG W, LU F. Effects of aromatherapy on anxiety: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Journal of Affective Disorders*, 2020, 274: 1028-1040.
- [3] HINES S, STEELS E, CHANG A, GIBBONS K. Aromatherapy for treatment of postoperative nausea and vomiting[J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(3): CD007598.
- [4] HWANG E, SHIN S. The effects of aromatherapy on sleep improvement: a systematic literature review and meta-analysis[J]. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2015, 21(2): 61-68.
- [5] FARRAR A J, FARRAR F C. Clinical aromatherapy[J]. *Nursing Clinics of North America*, 2020, 55(4): 489-504.
- [6] FORRESTER L T, MAAYAN N, ORRELL M, SPECTOR A E, BUCHAN L D, SOARES-WEISER K. Aromatherapy for dementia[J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014, 25(2): CD003150.
- [7] TAKEMOTO H, ITO M, SHIRAKI T, YAGURA T, HONDA G. Sedative effects of vapor inhalation of agarwood oil and spikenard extract and identification of their active components[J]. *Journal of Natural Medicines*, 2008, 62: 41-46.
- [8] WANG S, WANG C, PENG D, LIU X, WU C, GUO P, WEI J. Agarwood essential oil displays sedative-hypnotic effects through the GABAergic system[J]. *Molecules*, 2017, 22(12): 2190.
- [9] WANG S, WANG C, YU Z, WU C, PENG D, LIU X, LIU Y, YANG Y, GUO P, WEI J. Agarwood essential oil ameliorates restrain stress-induced anxiety and depression by inhibiting HPA axis hyperactivity[J]. *International Journal of*

- Molecular Sciences, 2018, 19(11): 3468.
- [10] CHHIPA H, CHOWDHARY K, KAUSHIK N. Artificial production of agarwood oil in *Aquilaria* sp. by fungi: a review[J]. Phytochemistry Reviews, 2017, 16(5): 835-860.
- [11] HASHIM Y Z H-Y, KERR P G, ABBAS P, MOHD SALLEH H. *Aquilaria* spp. (agarwood) as source of health beneficial compounds: a review of traditional use, phytochemistry and pharmacology[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2016, 189(2): 331-360.
- [12] 田程飘. 广西沉香的化学成分分析及生物活性研究[D]. 南宁: 广西民族大学, 2020.
- TIAN C P. Analysis of chemical constituents and biological activities of Guangxi agarwood[D]. Nanning: Guangxi University for Nationalities, 2020. (in Chinese)
- [13] CHAMUTPONG S, CHEN C J, CHAIPRATEEP E O. Optimization ultrasonic-microwave-assisted extraction of phenolic compounds from *Clinacanthus nutans* using response surface methodology[J]. Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research, 2021, 12(2): 190.
- [14] ABDUL KADIR F A, AZIZAN K A, OTHMAN R. Datasets of essential oils from naturally formed and synthetically induced *Aquilaria malaccensis* agarwoods[J]. Data in Brief, 2020, 28: 104987.
- [15] LI W, YANG Y, DONG W, WANG H, KONG F, CAI C, MEI W, DAI H. Dimeric 2-(2-phenylethyl) chromones from the agarwood of *Aquilaria crassna* in Laos[J]. Fitoterapia, 2019, 133: 12-16.
- [16] 杨德兰, 梅文莉, 杨锦玲, 曾艳波, 戴好富. GC-MS 分析 4 种奇楠沉香中致香的倍半萜和 2-(2-苯乙基)色酮类成分[J]. 热带作物学报, 2014, 35(6): 1235-1243.
- YANG D L, MEI W L, YANG J L, ZENG Y B, DAI H F. GC-MS analysis of the fragrant sesquiterpenes and 2-(2-Phenylethyl) chromone derivatives in four types of agarwood "Qi-Nan"[J]. Chinese Journal of Tropical Crops, 2014, 35(6): 1235-1243. (in Chinese)
- [17] TAKAMATSU S, ITO M. Factors affecting 2-(2-phenylethyl) chromones in artificial agarwood[J]. Journal of Natural Medicines, 2021, 76(1): 321-330.
- [18] CHEN L, CHEN H, CAI C, YUAN J, GAI C, LIU S, MEI W, DAI H. Seven new 2-(2-phenethyl) chromone derivatives from agarwood of *Aquilaria walla*[J]. Fitoterapia, 2023, 165: 105421.
- [19] DONG W H, WANG H, GUO F J, MEI W L, CHEN H Q, KONG F D, LI W, ZHOU K B, DAI H F. Three new 2-(2-phenylethyl) chromone derivatives of agarwood originated from *Gyrinops salicifolia*[J]. Molecules, 2019, 24(3): 576.
- [20] YU Z, WANG C, ZHENG W, CHEN D, LIU Y, YANG Y, WEI J. Anti-inflammatory 5,6,7,8-tetrahydro-2-(2-phenylethyl) chromones from agarwood of *Aquilaria sinensis*[J]. Bioorganic Chemistry, 2020, 99: 103789.
- [21] LI W, CHEN H Q, WANG H, MEI W L, DAI H F. Natural products in agarwood and *Aquilaria* plants: chemistry, biological activities and biosynthesis[J]. Natural Product Reports, 2021, 38(3): 528-565.
- [22] MI C N, YUAN J Z, ZHU M M, YANG L, WEI Y M, WANG H, LONG W X, MEI W L, DAI H F. 2-(2-phenylethyl) chromone derivatives: promising α -glucosidase inhibitors in agarwood from *Aquilaria filaria*[J]. Phytochemistry, 2021, 181: 112578.
- [23] 杨洋. 柯拉斯那沉香中 2-(2-苯乙基)色酮聚合物的分离鉴定及其生物活性研究[D]. 大庆: 黑龙江八一农垦大学, 2017.
- YANG Y. Isolation and identification of 2-(2-phenethyl) chromone polymers from agarwood of *Aquilaria crassna* as well as their bioactivities[D]. Daqing: Heilongjiang Bayi Agricultural University, 2017. (in Chinese)
- [24] HUO H, GU Y, SUN H, ZHANG Y, LIU W, ZHU Z, SHI S, SONG Y, JIN H, ZHAO Y, TU P, LI J. Anti-inflammatory 2-(2-phenylethyl) chromone derivatives from Chinese agarwood[J]. Fitoterapia, 2017, 118: 49-55.
- [25] HUO H, ZHU Z, SONG Y, SHI S, SUN J, SUN H, ZHAO Y, ZHENG J, FERREIRA D, ZJAWIONY J K, TU P, LI J. Anti-inflammatory dimeric 2-(2-Phenylethyl) chromones from the resinous wood of *Aquilaria sinensis*[J]. Journal of Natural Products, 2018, 81(3): 543-553.
- [26] ZHU Z, GU Y, ZHAO Y, SONG Y, LI J, TU P. GYF-17, a chloride substituted 2-(2-phenethyl)-chromone, suppresses LPS-induced inflammatory mediator production in RAW-264.7 cells by inhibiting STAT1/3 and ERK1/2 signaling pathways[J]. International Immunopharmacology, 2016, 35: 185-192.
- [27] DAHHAM S, TABANA Y, IQBAL M, AHAMED M, EZZAT M, MAJID A, MAJID A. 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.
- [28] MA C T, LY T L, LE T H V, TRAN T V A, KWON S W, PARK J H. 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.
- [29] HUANG X L, CAI D, GAO P, WANG J G, CHENG Y X. Aquilariperoxide A, a sesquiterpene dimer from agarwood of *Aquilaria sinensis* with dual antitumor and antimalarial effects[J]. Journal of Organic Chemistry, 2023, 88(13): 8352-

- 8359.
- [30] WANG H N, DONG W H, HUANG S Z, LI W, KONG F D, WANG H, WANG J, MEI W L, DAI H F. Three new sesquiterpenoids from agarwood of *Aquilaria crassna*[J]. *Fitoterapia*, 2016, 114: 7-11.
- [31] 王云云, 侯文成, 魏建和, 刘洋洋. 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[J]. *中草药*, 2022, 53(4): 1191-1209.
- WANG Y Y, HOU W C, WEI J H, LIU Y Y. Research progress on sesquiterpenoids in *Aquilariae Lignum Resinatum* and their biological activities and predictive analysis on quality marker[J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2022, 53(4): 1191-1209. (in Chinese)
- [32] TAKAMATSU S, ITO M. Agarotetrol: a source compound for low molecular weight aromatic compounds from agarwood heating[J]. *Journal of Natural Medicines*, 2019, 73(3): 685.
- [33] CHEN H, YANG Y, XUE J, WEI J, ZHANG Z, CHEN H. 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.
- [34] LIU Y, CHEN H, YANG Y, ZHANG Z, WEI J, MENG H, CHEN W, FENG J, GAN B, CHEN X, GAO Z, HUANG J, CHEN B, CHEN H. 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.
- [35] 陈品品, 陈日忠, 吴辉煌, 林文忠, 马晓娟, 刘靓, 庄卫东. 白木香不同结香方法所得沉香的精油成分分析[J]. *热带生物学报*, 2019, 10(2): 190-196.
- CHEN P P, CHEN R Z, WU H H, LIN W Z, MA X J, LIU L, ZHUANG W D. Analysis of components of essential oil of agarwood from *Aquilaria sinensis* induced by different methods[J]. *Journal of Tropical Biology*, 2019, 10(2): 190-196. (in Chinese)
- [36] 田程飘, 宋雅玲, 许海棠, 牛思琪, 吴志鸿, 申利群. 超临界和水蒸气蒸馏提取沉香精油成分分析及抗氧化、抑菌活性对比研究[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(18): 4000-4008.
- TIAN C P, SONG Y L, XU H T, NIU S Q, WU Z H, SHEN L Q. Composition analysis, antioxidative and antibacterial activities comparison of agarwood oils extracted by supercritical and steam distillation[J]. *China Journal of Chinese materia medica*, 2019, 44(18): 4000-4008. (in Chinese)
- [37] 韩恰恰, 杨思惠, 陈晓颖, 钟兆健, 周欣, 章卫民, 高晓霞. 沉香挥发油化学组成分析及比较[J]. *中药材*, 2019, 42(7): 1566-1571.
- HAN Q Q, YANG S H, CHEN X Y, ZHONG Z J, ZHOU X, ZHANG W M, GAO X X. Analysis and comparison of chemical composition of volatile oil from agarwood[J]. *Journal of Chinese Medicinal Materials*, 2019, 42(7): 1566-1571. (in Chinese)
- [38] 易润青, 陈兴静, 杨思惠, 黄圆圆, 高晓霞, 陈晓颖. 不同水蒸气蒸馏辅助方法对马来沉香挥发油化学组成的影响[J]. *广东药科大学学报*, 2019, 35(2): 193-198.
- YI R Q, CHEN X J, YANG S H, HAUNG Y Y, GAO X X, CHEN X Y. Study on the effect of different auxiliary methods of steam distillation on the chemical composition of volatile oil of *Aquilaria malaccensis*[J]. *Journal of Guangdong Pharmaceutical University*, 2019, 35(2): 193-198. (in Chinese)
- [39] THUY D T T, TUYEN T T, THUY T T T, MINH P T H, TRAN Q T, LONG P Q, NGUYEN D C, BACH L G, CHIEN N Q. Isolation process and compound identification of agarwood essential oils from *Aquilaria crassna* cultivated at three different locations in Vietnam[J]. *Processes*, 2019, 7: 432.
- [40] PENPUN W, NAPAPORN T, JUREE C. Chemical constituents and antimicrobial activity of essential oil and extracts of heartwood of *Aquilaria crassna* obtained from water distillation and supercritical fluid carbon dioxide extraction[J]. *Silpakorn University Science and Technology Journal*, 2009, 3(1): 25-33.
- [41] 耿天佑. 沉香精油的提取与生物活性研究[D]. 重庆: 西南大学, 2020.
- GENG T Y. Study on extraction and biological activity of agarwood essential oil[D]. Chongqing: Southwest University, 2020. (in Chinese)
- [42] 王雅丽, 李薇, 曾军, 董文化, 戴好富, 梅文莉. 栽培奇楠沉香精油中致香成分的 GC-MS 分析[J]. *中国热带农业*, 2021(1): 90-97.
- WANG Y L, LI W, ZENG J, DONG W H, DAI H F, MEI W L. GC-MS analysis of the fragrant constituents in cultivated "Qi-Nan" agarwood essential oil[J]. *China Tropical Agriculture*, 2021(1): 90-97. (in Chinese)
- [43] YANG Y, ZHU J, WANG H, GUO D, WANG Y, MEI W, PENG S, DAI H. Systematic investigation of the R2R3-MYB gene family in *Aquilaria sinensis* reveals a transcriptional repressor AsMYB054 involved in 2-(2-phenylethyl) chromone biosynthesis[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2023, 244: 125302.
- [44] 刘洋洋. 通体结香技术产沉香的质量特征研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2018.
- LIU Y Y. Research on quality characteristics of agarwood produced by whole-tree agarwood-inducing technique[D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2018. (in Chinese)

- [45] 向盼, 梅文莉, 杨锦玲, 廖格, 姜北, 戴好富. 不同打洞结香法所产沉香挥发性成分的 GC-MS 分析[J]. 热带作物学报, 2016, 37(7): 1413-1418.
XIANG P, MEI W L, YANG J L, LIAO G, JIANG B, DAI H F. GC-MS analysis of volatile constituents from agarwood produced by holing methods[J]. Chinese Journal of Tropical Crops, 2016, 37(7): 1413-1418. (in Chinese)
- [46] 何欣, 张燕, 孟慧, 魏建和, 吕菲菲, 刘培卫, 李浩凌, 陈波, 黄良明, 杨云. 通体结香技术处理 30 d 产沉香的品质监测[J]. 中国现代中药, 2022, 24(6): 1074-1082.
HE X, ZHANG Y, MENG H, WEI J H, LYU F F, LIU P W, LI H L, CHEN B, HUANG M L, YANG Y. Quality monitoring of agarwood produced by whole-tree agarwood-inducing technique (Agar-WIT) within 30 days[J]. Modern Chinese Medicine, 2022, 24(6): 1074-1082. (in Chinese)
- [47] ŘEBÍČKOVÁ K, BAJER T, ŠILHA D, VENTURA K, BAJEROVÁ P. Comparison of chemical composition and biological properties of essential oils obtained by hydrodistillation and steam distillation of *Laurus nobilis* L[J]. Plant Foods for Human Nutrition, 2020, 75(4): 495-504.
- [48] AYUB M A, CHOEBKAR N, HANIF M A, ABBAS M, AIN Q U, RIAZ M, GARMAKHANY A D. Chemical composition, antioxidant, and antimicrobial activities of *P. roxburghii* oleoresin essential oils extracted by steam distillation, superheated steam, and supercritical fluid CO₂ extraction[J]. Journal of Food Science, 2023, 88(6): 2425-2438.
- [49] 权春梅, 周光皎, 朱勇, 张兴. 精油提取方法及芍花精油的研究进展[J]. 广州化工, 2016, 44(20): 16-17.
QUAN C M, ZHOU G J, ZHU Y, ZHANG X. Extracting method of essential oil and research progress on essential oil of the peony flower[J]. Guangzhou Chemical Industry, 2016, 44(20): 16-17. (in Chinese)
- [50] 张艳东, 张艳俊, 李腾飞. 植物精油的提取及其生理活性研究进展[J]. 食品研究与开发, 2023, 44(9): 203-210.
ZHANG Y D, ZHANG Y J, LI T F. Plant essential oil extraction and physiological activities[J]. Food Research and Development, 2023, 44(9): 203-210. (in Chinese)
- [51] GRAJZER M, WIATRAC B, GĘBAROWSKI T, MATKOWSKI A, GRAJETA H, RÓJ E, KULMA A, PRESCHA A. Chemistry, oxidative stability and bioactivity of oil extracted from *Rosa rugosa* (Thunb.) seeds by supercritical carbon dioxide[J]. Food Chemistry, 2021, 335: 127649.
- [52] 戴伟杰, 李一峰, 陈志韶, 郑仲沐, 阙启鑫, 曹庸. 不同溶剂及提取方式对沉香精油成分的影响[J]. 药物评价研究, 2022, 45(8): 1597-1607.
DAI W J, LI Y F, CHEN Z S, ZHENG Z M, QUE Q X, CAO Y. Effects of different solvent and extraction methods on components of agarwood essential oil[J]. Drug Evaluation Research, 2022, 45(8): 1597-1607. (in Chinese)
- [53] 李响, 王卫飞, 周璐, 杨博, 王永华. 超临界二氧化碳萃取沉香精油的工艺优化[J]. 食品工业科技, 2014, 35(20): 307-312.
LI X, WANG W F, ZHOU R, YANG B, WANG Y H. Supercritical CO₂ fluid extraction of the essential oil from Chinese eaglewood[J]. Science and Technology of Food Industry, 2014, 35(20): 307-312. (in Chinese)
- [54] 王健松, 李远彬, 王羚娜, 罗珊, 陈嘉丽, 盛楠, 温炳权, 杨良, 赖小平. 超临界和亚临界提取的沉香精油的气相色谱-质谱联用分析[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(5): 1082-1085.
WANG J S, LI Y B, WANG L L, LUO S, CHEN J L, SHENG N, WEN B Q, YANG L, LAI X P. GC-MS analysis on supercritical CO₂ fluid and subcritical fluid extractions of agarwood essential oils[J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2017, 28(5): 1082-1085. (in Chinese)
- [55] World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates [M/OL]. Geneva: WHO, 2017.
- [56] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of People's Republic of China[M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2020. (in Chinese)
- [57] 霍会霞. 沉香的化学成分分析及抗动脉粥样硬化作用机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
HUO H X. Analysis of chemical constituents of Agarwood and research on mechanism of anti-atherosclerosis action [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2019. (in Chinese)
- [58] TIAN C P, YAO X D, LU J H, SHEN L Q, WU A Q. GC-MS fingerprints of essential oils from agarwood grown in wild and artificial environments[J]. Trees-Structure and Function, 2021, 35(6): 2105-2117.
- [59] KAO W Y, HSIANG C Y, HO S C, HO T Y, LEE K T. Novel serotonin-boosting effect of incense smoke from *Kynam* agarwood in mice: the involvement of multiple neuroactive pathways[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2021, 275: 114069.
- [60] JUAN L, JIAN Y, CHAO J, JUNHUI Z, YUYANG Z, HUANG L. Volatile organic compound and endogenous phytohormone characteristics during callus browning in *Aquilaria sinensis*[J]. Industrial Crops and Products, 2021, 168: 113605.
- [61] NAEF R. The volatile and semi-volatile constituents of agarwood, the infected heartwood of *Aquilaria* species: a review[J]. Flavour and Fragrance Journal, 2011, 26(2): 73-87.

- [62] MIYOSHI T, ITO M, KITAYAMA T, ISOMORI S, YAMASHITA F. Sedative effects of inhaled benzylacetone and structural features contributing to its activity[J]. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2013, 36(9): 1474-1481.
- [63] OKUGAWA H, UEDA R, MATSUMOTO K, KAWANISHI K, KATO A. Effects of agarwood extracts on the central nervous system in mice[J]. *Planta Medica*, 1993, 59(1): 32-36.
- [64] 汪凤华, 李东勳, 王日康. 二十味沉香微丸对绝望小鼠行为及海马 5-HT 系统的影响[J]. *中成药*, 2019, 41(12): 3029-3032.
- WANG F H, LI D X, WANG R K. Effects of twenty kinds of Agarwood pellets on behavior and 5-HT system in hippocampus of desperate mice[J]. *Chinese Traditional Patent Medicine*, 2019, 41(12): 3029-3032. (in Chinese)
- [65] 王帅, 周岳, 马富超, 张泉洋, 刘洋洋, 弓宝, 郭鹏, 魏建和. 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, ZHANG Q Y, LIU Y Y, GONG B, GUO P, WEI J H. Effect of agarwood produced by whole-tree agarwood-inducing technique on hypnotic and spontaneous activity inhibition of mice[J]. *Journal of International Pharmaceutical Research*, 2016, 43(6): 1082-1087. (in Chinese)
- [66] 侯金良, 张媛媛, 张浩, 耿希文, 李自发, 齐冬梅, 邓华亮, 魏盛. 沉香片剂小鼠口鼻吸入给药抗焦虑和催眠功效实验研究[J]. *山东中医药大学学报*, 2021, 45(1): 113-119.
- HOU J L, ZHANG Y Y, ZHANG H, GENG X W, LI Z F, QI D M, DENG H L, WEI S. Experimental study on antianxiety and hypnotic effects of aquilariae lignum resinatum tablet on mice by oral and nasal inhalation[J]. *Journal of Shandong University of Traditional Chinese Medicine*, 2021, 45(1): 113-119. (in Chinese)
- [67] 梁宇, 孔德文, 周启蒙, 赵晓悦, 于子茹, 王静蓉, 李改云, 杜冠华. 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.
- LAING Y, KONG D W, ZHOU Q M, ZHAO X Y, YU Z R, WANG J R, LI G Y, DU G H. Effect of agarwood gas on the sleep of mice by regulating neurotransmitters[J]. *Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica*, 2019, 35(6): 71-77. (in Chinese)
- [68] 雷莉, 张婷, 高东, 黄庆玲. 沉香熏香疗法对失眠障碍患者的临床疗效研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2019, 36(7): 609-612.
- LEI L, ZHANG T, GAO D, HUANG Q L. The clinical effect of aromatherapy of best agarwood production in patients with insomnia[J]. *Journal of Apoplexy and Nervous Diseases*, 2019, 36(7): 609-612. (in Chinese)
- [69] BANDELOW B, SHER L, BUNEVICIUS R, HOLLANDER E, KASPER S, ZOHAR J, MöLLER H-J. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care[J]. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 2012, 16(2): 77-84.
- [70] DELL'OSSO B, BUOLI M, BALDWIN D S, ALTAMURA A C. Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) in anxiety disorders: a comprehensive review of their clinical efficacy[J]. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 2010, 25(1): 17-29.
- [71] ERRINGTON-EVANS N. Acupuncture for anxiety[J]. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2012, 18(4): 277-284.
- [72] 吴亚妮. 精油香气抗焦虑作用的代谢组学研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2013.
- WU Y N. Metabolomics research on anxiolytic effect of aerial of essential oils[D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2013. (in Chinese)
- [73] ZHANG N, YAO L. Anxiolytic effect of essential oils and their constituents: a review[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2019, 67(50): 13790-13808.
- [74] 袁付丽. 基于代谢组学和网络药理学的梔子抗焦虑作用机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- YUAN F L. Research on anxiolytic mechanism of *Gardenia jasminoides* ellis based on metabolomics and network pharmacology[D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2021. (in Chinese)
- [75] DANG R, WANG M, LI X, WANG H, LIU L, WU Q, ZHAO J, JI P, ZHONG L, LICINIO J, XIE P. Edaravone ameliorates depressive and anxiety-like behaviors via Sirt1/Nrf2/HO-1/Gpx4 pathway[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 41.
- [76] LIU W Z, ZHANG W H, ZHENG Z H, ZOU J X, LIU X X, HUANG S H, YOU W J, HE Y, ZHANG J Y, WANG X D, PAN B X. Identification of a prefrontal cortex-to-amygdala pathway for chronic stress-induced anxiety[J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 2221.
- [77] LEE H Y, LEE J S, KIM H G, KIM W Y, LEE S B, CHOI Y H, SON C G. The ethanol extract of *Aquilariae lignum* ameliorates hippocampal oxidative stress in a repeated restraint stress mouse model[J]. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2017, 17(1): 397.
- [78] 弓宝, 王灿红, 吴玉兰, 刘洋洋, 魏建和. 沉香熏香吸入抗焦虑、抗抑郁作用及其机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(4): 1023-1031.
- GONG B, WANG C H, WU Y L, LIU Y Y, WEI J H. Anxiolytic and antidepressant effects of agarwood inhalation and its mechanism [J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*,

- 2023, 48(4): 1023-1031. (in Chinese)
- [79] WANG C, GONG B, LIU Y, CHEN D, WU Y, WEI J. Agarwood essential oil inhalation exerts antianxiety and antidepressant effects via the regulation of Glu/GABA system homeostasis[J]. Biomedical Reports, 2023, 18(2): 16.
- [80] 刘倩, 王东辉, 李春, 吕岱, 王维君, 郭积玉. α -沉香呋喃衍生物的合成及中枢神经系统活性[J]. 中国药物化学杂志, 2003, 13(3): 125-130.
- LIU Q, WANG D H, LI C, LYU D, WANG W J, GUO J Y. Synthesis and CNS activities of α -agarofuran derivatives[J]. Chinese Journal of Medicinal Chemistry, 2003, 13(3): 125-130. (in Chinese)
- [81] MALHI G S, MANN J J. Depression[J]. Lancet, 2018, 392(10161): 2299-2312.
- [82] RUBERTO V L, JHA M K, MURROUGH J W. Pharmacological treatments for patients with treatment-resistant depression[J]. Pharmaceuticals, 2020, 13(6): 116.
- [83] 黄国尧. 沉香香熏改善抑郁状态的临床研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2016.
- HUANG G Y. The clinical research of tambac incense improving depressive state[D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2016. (in Chinese)