

和厚朴酚治疗妇科肿瘤的药理作用及其机制的研究进展

刘晓宁¹, 张明发^{2*}, 沈雅琴²

1. 天津市南开区中医医院, 天津 300191

2. 上海美优制药有限公司, 上海 201204

摘要: 全球女性癌症中 1/3 以上是妇科肿瘤, 1/4 以上死于妇科肿瘤。目前妇科肿瘤的治疗仍以手术和放疗为主, 并用化疗药预防复发和转移。和厚朴酚是厚朴中主要活性成分, 具有广泛的药理活性, 抗肿瘤研究受到了很大的关注。综述了和厚朴酚抗乳腺癌、抗卵巢癌、抗宫颈癌的药理作用及其机制的研究进展, 为其在防治妇科肿瘤中的研究提供参考。

关键词: 和厚朴酚; 抗肿瘤; 乳腺癌; 卵巢癌; 宫颈癌; 机制

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)06-1420-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.06.045

Research advance on pharmacologic effect and its mechanism of honokiol against gynecology cancer

LIU Xiao-ning¹, ZHANG Ming-fa², SHEN Ya-qin²

1. Nankai Traditional Chinese Medicine Hospital, Tianjin 300191, China

2. Shanghai Meiyu Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201204, China

Abstract: More than 1/3 of female cancer patients in the world are gynecological tumors, and more than 1/4 die from gynecological tumors. At present, the treatment of gynecological tumors is still mainly surgery and radiotherapy, and chemotherapy drugs are used to prevent recurrence and metastasis. Honokiol is the main active ingredient in *Magnoliae Officinalis Cortex*, which has a wide range of pharmacological activities, and its anti-tumor research has received great attention. This paper reviews the research progress of the pharmacological effects and its mechanisms of honokiol against breast cancer, ovarian cancer, and cervical cancer, and provides a reference for its research in the prevention and treatment of gynecological tumors.

Key words: honokiol; anticancer; mammary cancer; ovarian carcinoma; cervical carcinoma; mechanism

癌症是导致人类死亡的第 2 大疾病, 也是人类提高预期寿命的重要障碍。国际癌症研究机构报道 2020 年全球女性癌症新发患者 922.7 万人, 其中乳腺癌 226.1 万人(24.5%)、宫颈癌 60.4 万人(6.5%)、子宫体癌 41.7 万人(4.5%)、卵巢癌 31.4 万人(3.4%)分别占女性癌症发病率第 1、4、6、8 位, 即全球女性癌症中 1/3 以上是妇科肿瘤; 全球女性癌症死亡 442.9 万人, 其中乳腺癌 68.5 万人(15.5%)、宫颈癌 34.2 万人(7.7%)、卵巢癌 28.7 万人(4.7%)分别占女性癌症死亡的第 1、4、8 位, 即全球女性癌症患者有 1/4 以上死于妇科肿瘤。2020 年中国女性癌症新发患者数 209.3 万人, 其中乳腺癌 41.6 万人(19.9%)、宫颈癌 11.0 万人(5.2%)、子宫体癌 8.2

万人(3.9%)、卵巢癌 5.5 万人(2.6%)分别占第 1、6、9、10 位, 也就是说在中国女性癌症患者中 45% 为妇科肿瘤; 2020 年中国女性癌症死亡人数 118.3 万人, 其中乳腺癌 11.7 万人(9.9%)、宫颈癌 5.9 万人(5.0%)、卵巢癌 3.8 万人(3.2%), 即大约 20% 中国女性癌症患者死于妇科肿瘤^[1]。目前妇科肿瘤的治疗仍以手术和放疗为主, 并使用化疗药预防复发和转移。为了寻找更有效且不良反应小的治疗药物, 越来越多的研究人员将视线转向中药中的活性成分。和厚朴酚是从厚朴中提取得到的疏水性烯丙基联苯酚类化合物, 是厚朴中主要活性成分, 具有广泛的药理活性。近年来和厚朴酚的抗肿瘤研究受到了很大的关注^[2-3]。本文综述了和厚朴酚抗乳腺

收稿日期: 2022-03-21

作者简介: 刘晓宁, 主管中药师。E-mail: liuxiaoning0405@163.com

*通信作者: 张明发(1946—), 男, 研究员, 研究方向为中药药理。E-mail: 13816371915@139.com

癌、抗卵巢癌、抗宫颈癌的药理作用及其作用机制的研究进展,为和厚朴酚在防治妇科肿瘤中的研究提供参考。

1 抗乳腺癌

1.1 抗人乳腺癌 MCF-7 细胞

郭晶^[4]报道和厚朴酚作用 24 h 抑制 MCF-7 细胞的半数抑制浓度 (IC_{50}) 低于 10 mg/L。崔婧^[5]报道和厚朴酚作用 48 h 抑制 MCF-7 细胞增殖的 IC_{50} 为 10.36 mg/L, 1 mg/L 和厚朴酚或 0.5 mg/L 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TRAIL) 单用诱导 MCF-7 细胞凋亡率分别为 12.6%、6.1%, 两者联用时凋亡率提高到 47.3%, 表现出显著的协同效应。而李凌^[6]报道和厚朴酚作用 48 h 抑制 MCF-7 细胞增殖的 IC_{50} 为 25.78 mg/L, 抑制多药耐药的 MCF-7/ADR 细胞增殖的 IC_{50} 为 23.14 mg/L, 耐药倍数为 0.9, 和厚朴酚作用 24 h 抑制 MCF-7 细胞和 MCF-7/ADR 细胞的 IC_{50} 分别为 21.94、19.38 mg/L, 耐药倍数为 0.95, 即 MCF-7/ADR 细胞对和厚朴酚不耐药。吴丹^[7]报道 20 μ mol/L 和厚朴酚可诱导 MCF-7 细胞的凋亡标志性蛋白聚 ADP 核糖聚合酶 (PARP) 切割并引起细胞凋亡; 在下调孤核受体神经生长因子诱导的基因 B (Nur77) 的蛋白水平之后, 上调磷酸化 AMP 依赖的蛋白激酶 (AMPK) 的蛋白水平, 也持续激活 MAPK 家族成员 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK), 而 JNK 抑制剂 SP601125 可对抗和厚朴酚降解 Nur77 和激活 AMPK; 和厚朴酚还能对抗肿瘤坏死因子- α 上调 Nur77 和下调磷酸化 AMPK 水平, 并促进癌细胞增殖, 提示和厚朴酚是通过泛素化-蛋白酶体途径降解 Nur77, 导致 Nur77 水平下调。因此和厚朴酚可能是通过激活 JNK, 促进 Nur77 降解, 使肝激酶 B1 发生出核转运, 并磷酸化激活 AMPK, 即调控 JNK/Nur77/AMPK 信号通路, 促进肿瘤细胞凋亡。

田伟^[8]报道和厚朴酚 15、20、25、40 mg/L 浓度和时间相关性抑制 MCF-7 细胞增殖, 并诱导癌细胞从早期凋亡向程序性坏死的死亡模式转化, 即使 MCF-7 细胞发生早期凋亡 (AV^+/PI^-) 比例先增加后降低, 而发生坏死细胞 (PI^+) 比例逐渐增加, 且未见典型晚期凋亡表型, 能上调 PTEN 蛋白表达, 不影响 Bcl-2、Bcl-xl 表达。40 mg/L 和厚朴酚作用 8 h 使 MCF-7 细胞的死亡率达到 37.16%, 癌细胞死亡过程中未见明显凋亡峰和凋亡形态, 但可见胞浆比例增大、线粒体异常、出现双层膜结构的类自噬

体泡状结构^[10]。和厚朴酚浓度和时间相关性地上调亲环蛋白-D 和受体相互作用蛋白-3 (RIP3) 的表达; 线粒体外膜通透性转换 (PT) 孔阻滞剂环孢菌素 A 是通过与亲环蛋白-D 结合, 阻断 PT 孔开放, 而环孢菌素 A 能对抗和厚朴酚诱导 MCF-7 细胞的死亡, 但不能对抗和厚朴酚上调 RIP3 表达, 而敲低癌细胞内的亲环蛋白-D 可降低癌细胞对和厚朴酚的敏感性, 因此认为和厚朴酚是通过上调 RIP3 的表达, 上调其下游的亲环蛋白-D, 开放 PT 孔, 降低线粒体膜电位, 诱导 MCF-7 细胞程序性坏死^[6, 8-9]。

徐栋^[10]报道 5.2 mg/L (约 20 μ mol/L) 和厚朴酚时间相关性地下调多药耐药的 MCF-7/ADR 细胞表达 P-糖蛋白, 作用 12、24、48、72 h 的 P-糖蛋白表达分别下降 17%、28%、43%、46%; 也能浓度相关性地下调 P-糖蛋白表达, 和厚朴酚在 1.3、3.9、6.5 mg/L 时 P-糖蛋白表达分别下降 12%、41%、48%, 多药耐药基因-1 表达分别下降 26%、38%、47%; 和厚朴酚能促进 MCF-7/ADR 细胞内的 Rh-123 外排, 降低细胞内 Rh-123 浓度; 5.2 mg/L 和厚朴酚预处理可降低 MCF-7/ADR 细胞对阿霉素的耐药性, 使阿霉素对癌细胞的 IC_{50} 由原来的 17.7 mg/L 降至 6.2 mg/L; 预先加入和厚朴酚 12.5、13.5 mg/L 可使阿霉素对 MCF-7 细胞的 IC_{50} 由原来的 55 μ g/L 分别降为 19、8 μ g/L, 降低指数分别为 2.89、6.8, 预先加入和厚朴酚 11.5、12.5 mg/L 可使阿霉素对 MCF-7/ADR 的 IC_{50} 由原来的 43.1 mg/L 分别降为 20.8、5.4 mg/L, 降低指数分别为 2.07、7.98; 给接种 MCF-7/ADR 细胞 10 d 的裸鼠连续 18 d 用和厚朴酚 2 mg/只或阿霉素 0.1 mg/只或二者联用, 移植瘤平均体积由对照组的 3.00 cm^3 分别降为 2.87、2.13、1.67 cm^3 , 联合用药组瘤体积较单用和厚朴酚减少 21.71%, 荷瘤裸鼠的平均生存时间由对照组的 18.33 d 分别延长至 19.61、24.00、27.33 d, 延长率分别为 7.27%、30.91%、40.09%; 预先加入和厚朴酚 12.5、13.5 mg/L 可使紫杉醇对 MCF-7 细胞的 IC_{50} 由原来的 0.99 mg/L 分别降为 0.26、0.09 mg/L, 降低指数分别为 3.81、11.00, 预先加入和厚朴酚 11.5、12.5 mg/L 对 MCF-7/ADR 细胞的 IC_{50} 由原来的 3.87 mg/L 分别降为 2.09、1.10 mg/L, 降低指数分别为 1.85、3.52; 预先加入和厚朴酚 12.5、13.5 mg/L, 和厚朴酚并不增强依托泊苷对 MCF-7 细胞增殖的抑制: 对 MCF-7 细胞的 IC_{50} 由原来的 8.54 mg/L 分别变为 10.22、7.30 mg/L, 降低指数分别为-1.20、1.17, 但预先加

入和厚朴酚 11.5、12.5 mg/L 可使依托泊苷对 MCF-7/ADR 细胞的 IC_{50} 由原来的 124.34 mg/L 分别降为 20.54、7.18 mg/L, 降低指数分别为 6.05、17.32。田伟^[8]进一步报道 100 mg/L 依托泊苷轻度抑制 MCF-7/ADR 细胞增殖, 但与 40 mg/L 和厚朴酚联用时可导致 MCF-7/ADR 细胞发生一种复合(凋亡和坏死)死亡模式, 这种死亡模式同时可被半胱天冬酶抑制剂 α -VAD-FMK 和亲环蛋白抑制剂环孢菌素 A 所逆转, 说明和厚朴酚主要是以诱导耐药癌细胞发生程序性坏死的模式增强耐药癌细胞对各种化疗药的敏感性。

1.2 抗小鼠乳腺癌 4T1 细胞

曾敏^[11]报道和厚朴酚浓度和时间相关性地抑制小鼠乳腺癌 4T1 细胞增殖, 作用 24、48、72 h 的 IC_{50} 分别为 33.48、21.95、16.66 μ mol/L; 也浓度相关性地上调裂解的半胱天冬酶-3 蛋白表达, 并诱导细胞凋亡; 给小鼠静脉接种 4T1 细胞后次日每天 ig 和厚朴酚 200 mg/kg, 可显著延长 4T1 细胞肺转移小鼠的生存期: 模型组小鼠在接种 4T1 细胞第 10 天开始死亡, 在第 14 天死亡开始增多, 第 18 天时全部死亡, 而和厚朴酚组小鼠在接种第 24 天才有 1 只死亡, 第 40 天后开始连续死亡, 中位生存期为 58 d。

周行^[12]报道给皮下接种 4T1 细胞移植瘤 11 d 的小鼠连续 2 周、每天 ip 和厚朴酚 5、20、50 mg/kg 或每周 1 次 ip 阿霉素 5 mg/kg 或 ip 和厚朴酚 20 mg/kg 联合阿霉素 5 mg/kg, 结果各给药组荷瘤小鼠的中位生存时间由模型组的 40.5 d 分别延长至 43.5、51.5、42.5、51.5、60 d 以上(由于只观察到 60 d, 联合治疗组中 75% 荷瘤小鼠生存时间超过 60 d); 5、50 mg/kg 和厚朴酚不显著抑制移植瘤生长和降低肿瘤组织中微血管密度; 20 mg/kg 和厚朴酚组、阿霉素组和联合治疗组都能显著抑制 4T1 细胞瘤生长和降低肿瘤组织微血管密度: 使模型组的平均肿瘤体积 1 166 mm³ 分别降至 606、540、228 mm³, 微血管密度由 49.60% 分别降至 21.6%、27.6%、14.20%, 并可见到肿瘤细胞大量坏死。以上这些作用均是联合治疗组更显著, 说明和厚朴酚联用阿霉素可产生协同抗肿瘤作用。

由于和厚朴酚为疏水性联苯酚类结构, 导致其水溶性差, 且易被氧化, 限制了其药理作用的发挥。为了能充分发挥和厚朴酚的药理作用, 邱瀚弘等^[13]采用分枝状聚乙二醇化聚合物 G2 将和厚朴酚制备

成纳米粒, 测得药载比为 4:1 时, 和厚朴酚-分枝状聚乙二醇聚合物 G2 纳米粒抗 4T1 细胞作用最强, 作用 48 h 抑制 4T1 细胞增殖的 IC_{50} 为 3.83 mg/L, 是和厚朴酚二甲基亚砷溶液(7.82 mg/L)的 1/2, 即抗 4T1 细胞作用提高了 1 倍。张宇等^[14]报道和厚朴酚脂质体作用 48 h 抑制 4T1 细胞增殖的 IC_{50} 为 17.65 mg/L, 可使 4T1 细胞周期滞留在 G₀/G₁ 期、S 期和 G₂/M 期细胞数减少, 并抑制细胞周期蛋白-D1 表达; 和厚朴酚脂质体质量浓度为 10、12、14 mg/L 时可使阿霉素抑制 4T1 细胞增殖的 IC_{50} 由原来的 0.78 mg/L 分别降了 50%、75%、94%, 呈协同增强效应。国瑞琪等^[15]报道和厚朴酚脂质体对 4T1 细胞增殖的 IC_{50} 为 12.52 mg/L, 远低于和厚朴酚二甲基亚砷溶液的 43.74 mg/L; 给皮下接种 4T1 细胞 7 d 的荷瘤小鼠隔天 1 次、连续 9 次 ig 和厚朴酚悬浮液 60 mg/kg 或 ip 和厚朴酚脂质体 20、40、60 mg/kg 均能抑制 4T1 细胞在小鼠体内生长: 肿瘤质量抑瘤率分别为 46.20%、37.83%、60.95%、85.19%, 和厚朴酚脂质体呈剂量相关性地抑制肿瘤在小鼠体内生长, 可是 ip 和厚朴酚脂质体 40、60 mg/kg 能显著抑制荷瘤小鼠的体质量增长。

1.3 抗其他乳腺癌细胞

刘红梅等^[16]报道和厚朴酚作用 48 h 抑制人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖的 IC_{50} 为 13.12 μ mol/L, 将和厚朴酚糖基化后提高了其水溶性, 使对 MDA-MB-231 细胞的 IC_{50} 下降至 9.41 μ mol/L, 增强了抗癌作用。Hou 等^[17]报道从厚朴中提取到的和厚朴酚作用 24 h, 抑制 MDA-MB-231 细胞生长的 IC_{50} 为 23 μ mol/L, 田伟^[8]报道为 19.71 mg/L。转染乳腺癌抗性蛋白(BRCP)的 MDA-MB-231 细胞对和厚朴酚的抗药性达到了 3 倍^[18]。

田伟^[8]还报道和厚朴酚作用 24 h 抑制人乳腺癌 Bcap37 细胞和多药耐药的 Bcap37/ADR 细胞增殖的 IC_{50} 分别为 21.94、21.04 mg/L, 作用 48 h 的 IC_{50} 分别为 29.41、25.32 mg/L, 即 Bcap37/ADR 细胞对和厚朴酚不耐药^[6]。

石嵩^[19]报道和厚朴酚 40、50、60 μ mol/L 浓度相关性地抑制人乳腺癌 SK-BR-3 细胞增殖并诱导凋亡, 使细胞周期滞留在 G₀/G₁ 期, 下调细胞周期蛋白-D1、增殖细胞核抗原、半胱天冬酶-3、Bcl-2、波形蛋白、基质金属蛋白酶-2、 β -连环蛋白(β -catenin)、c-myc、磷酸化糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)和磷酸化细胞外信号调节激酶(ERK)的表达,

不影响 GSK-3 β 和 ERK 的表达,上调裂解的半胱天冬酶-3、Bax,因此也能抑制 SK-BR-3 细胞迁移和侵袭;Wnt 激动剂 WAY-262611 和 ERK 激动剂 Ro67-7476 都可部分逆转和厚朴酚对增殖、迁移和侵袭的抑制作用,说明和厚朴酚是通过阻滞 Wnt/ β -catenin 和 MAPK/ERK 信号通路产生抗癌作用。

田伟^[8]还报道和厚朴酚作用 24 h 抑制 SK-BR-3 细胞、乳腺癌 T47D 细胞增殖的 IC₅₀ 分别为 20.71、18.67 mg/L,对临床分离得到的 9 株耐药人乳腺癌原代细胞,作用 6 h 的增殖抑制的 IC₅₀ 为 15.18~39.13 mg/L,平均 IC₅₀ 为 25.41 mg/L。

2 抗卵巢癌

边策^[20]报道和厚朴酚 15 mg/L 作用人卵巢癌 SKOV3 细胞 6 h,采用蛋白质组学技术测得和厚朴酚表达上调的蛋白包括不均一核糖核蛋白家族、碳酸还原酶家族、钙结合蛋白家族、磷脂酰乙醇胺结合蛋白、角蛋白家族,表达下调的蛋白包括膜联蛋白、LIM 和 SH3 家族、丙酮酸激酶家族,提示和厚朴酚可能通过影响这些蛋白质的表达参与细胞 RNA 的代谢、细胞分化、细胞转化、迁移等过程,发挥抗 SKOV3 细胞的作用;和厚朴酚抑制 SKOV3 细胞增殖的 IC₅₀ 为 4.3 mg/L^[21]。

刘屹^[22]报道和厚朴酚脂质体 1、5、10、15 mg/L 作用 48 h 对 SKOV3 细胞增殖的抑制率分别为 19.8%、59.0%、74.8%、79.0%,其中 5 mg/L 和厚朴酚脂质体诱导 SKOV3 细胞的凋亡率为 35.0%,明显高于对照组的 5.1%,使细胞周期滞留在 G₁ 期、S 期细胞数减少。给皮下接种 SKOV3 细胞 7 d 的裸鼠连续 30 d、每天 ip 和厚朴酚脂质体 25、50、100 mg/kg,能剂量相关性抑制肿瘤质量增大;给腹腔接种 SKOV3 细胞的裸鼠连续 30 d、每天 ip 和厚朴酚脂质体 20 mg/kg 或顺铂 ip 5 mg/kg,1 次/4 d,共 4 次,或二者联用,结果都能抑制腹腔移植瘤的生长,平均肿瘤体积抑瘤率分别为 64.6%、52.1%、90.9%,平均肿瘤质量抑瘤率分别为 60.4%、57.0%、89.7%;均能降低腹腔移植瘤组织微血管密度和增加凋亡细胞数,其中和厚朴酚脂质体组的微血管密度明显低于顺铂,二药联用组可进一步提高单用时的上述所有作用,且无明显的不良反应,显示出二药联用的协同效应。

3 抗宫颈癌

杨光丽等^[23]报道和厚朴酚能够浓度和时间相关性抑制人宫颈癌 HeLa 细胞增殖,作用 24、48、

72 h 对 HeLa 细胞增殖抑制的 IC₅₀ 分别为 21.0、15.1、11.6 mg/L,并出现明显的凋亡形态;和厚朴酚 10、20 mg/L 作用 24 h 后细胞凋亡率分别为 22.5%、62.2%,明显高于对照组。谢雷等^[24]认为和厚朴酚是通过激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 的信号通路,活化半胱天冬酶,上调聚腺苷二磷酸核糖聚合酶切割蛋白水平,诱导 HeLa 细胞凋亡。

徐雅杰等^[25]报道和厚朴酚 5、10、15 mg/L 浓度相关性抑制 HeLa 细胞增殖和侵袭,并认为和厚朴酚是通过上调微小 RNA-99a (miR-99-a) 和微小 RNA-99b (miR-99b) 的表达,下调细胞周期蛋白-D1 和基质金属蛋白酶-7 的表达,抑制 HeLa 细胞增殖和侵袭。

陈佳权等^[26]报道和厚朴酚 5、10、15 mg/L 浓度相关性抑制宫颈癌 Siha 细胞增殖、迁移和侵袭,并下调基质金属蛋白酶-9 表达和黏着斑激酶 (FAK) 的基因、蛋白表达,上调血小板反应蛋白-2 (THBS2) 的基因、蛋白表达;转染造成 FAK 过表达的 Siha 细胞可对抗和厚朴酚上调 THBS2 蛋白表达,下调基质金属蛋白酶-9 蛋白表达,并抑制细胞增殖、迁移和侵袭的作用,提示和厚朴酚是通过下调 FAK 和上调 THBS2 的信号通路抑制宫颈癌增殖、迁移和侵袭。

4 结语

和厚朴酚能防治乳腺癌 4T1 细胞移植瘤在小鼠体内生长和肺转移,也能增强阿霉素抑制乳腺癌 MCF-7/ADR 细胞和 4T1 细胞移植瘤在小鼠体内生长,延长荷瘤小鼠的生存时间。和厚朴酚也能抑制卵巢癌 SKOV3 细胞,增强顺铂抑制 SKOV3 细胞在小鼠体内生长。和厚朴酚在体外能浓度相关性抑制乳腺癌 MCF-7、MCF-7/ADR、4T1、MDA-MB-231、Bcap37、Bcap37/ADR、SK-BR-3、T47D、卵巢癌 SKOV3、宫颈癌 HeLa、Siha 细胞的增殖,诱导凋亡和程序性坏死。和厚朴酚联用化疗药可提高化疗药抗妇科肿瘤的药效。和厚朴酚可通过上调亲环蛋白-D 表达,开放线粒体外膜通透性转换孔,诱导癌细胞程序性坏死,也可通过调控 JNK/Nur77/AMPK、Wnt/ β -catenin 和 MAPK/ERK 的信号通路诱导癌细胞凋亡,还可通过下调 FAK 和上调 THBS2 信号通路抑制癌细胞增殖、迁移和侵袭。

未见有关和厚朴酚抗子宫内膜癌的研究报道,子宫内膜癌也是妇科肿瘤中的一大种类,希望能加

强和厚朴酚抗子宫内膜癌的研究。和厚朴酚具有抗肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭的作用,但未见和厚朴酚的毒性研究报道。王春艳等^[27]报道给 Beagle 犬连续 4 周、每天 iv 和厚朴酚脂质体 4、12、40 mg/kg 的首次与末次给药的血药达峰浓度比值分别为 0.77、1.22、0.70,药时曲线下面积比值分别为 0.99、1.25、0.70,说明和厚朴酚在犬体内无蓄积现象,提示和厚朴酚长期用药毒性很小。建议新药开发企业和生产企业可以把开发重点放在口服和厚朴酚制剂上,用于妇科肿瘤患者手术或放化疗后防治复发和转移的长期用药上。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘宗超,李哲轩,张阳,等. 2020 年全球癌症统计报告解读 [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-14.
- [2] 秦洁,李晓庆,赵春娟,等. 厚朴酚与和厚朴酚抗鼻咽癌作用机制研究 [J]. 中草药, 2015, 46(2): 226-230.
- [3] 张明发,沈雅琴. 和厚朴酚及厚朴酚抗结直肠癌和胃癌药理作用及其机制的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(4): 810-816.
- [4] 郭晶. 基于抗氧化活性的厚朴有效组分的研究 [D]. 上海: 华东理工大学, 2012.
- [5] 崔婧. 和厚朴酚联合 TRAIL 对人乳腺癌细胞株 NCF-7 效应的实验研究 [J]. 医学信息, 2011, 14(7): 3321-3322.
- [6] 李凌. Honokiol 作为一种具有新的抗肿瘤机制的小分子药物的研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2008.
- [7] 吴丹. 和厚朴酚抑制 TNF α 诱导的 Nur77/AMPK 信号通路促进肿瘤细胞凋亡 [D]. 厦门: 厦门大学, 2014.
- [8] 田伟. 和厚朴酚诱导乳腺癌细胞程序性坏死, 协同、致敏 Etoposide 抗肿瘤机制研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2013.
- [9] 顾颖. 和厚朴酚诱导人白血病 HL-60 细胞系产生线粒体相关程序性死亡的研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2006.
- [10] 徐栋. 和厚朴酚逆转 P-gp 介导的肿瘤多药耐药性及协同、增敏化疗药物杀伤肿瘤细胞的体内药效研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2007.
- [11] 曾敏. 和厚朴酚对乳腺癌 4T1 细胞小鼠肺转移模型的影响 [J]. 西南国防医药, 2018, 28(12): 1157-1159.
- [12] 周行. 和厚朴酚联合阿霉素抗肿瘤的实验研究 [D]. 成都: 四川大学, 2006.
- [13] 邱瀚弘,朱志军,张雪洁,等. 药载比对和厚朴酚-分支状聚乙二醇聚合物 G2 纳米粒形态及体外抗肿瘤活性的影响 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(11): 1951-1957.
- [14] 张宇,白海昕,邵永祥,等. 和厚朴酚脂质体联合阿霉素抑制 4T1 细胞增殖的机制研究 [J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(6): 983-985.
- [15] 国瑞琪,王秋红,王向涛,等. 和厚朴酚脂质体的制备及其体内抗乳腺癌作用研究 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(1): 48-53.
- [16] 刘红梅,李静,靳伟,等. 新木脂素的酶法糖基化及抗肿瘤活性 [J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(11): 1570-1574.
- [17] Hou X F, Yuan X L, Zhang B, et al. Screening active anti-breast cancer compounds from *Cortex Magnolia officinalis* by 2D LC-MS [J]. *J Separation Sci*, 2013, 36(4): 706-712.
- [18] Mohamed S, Victor K, Onat K, et al. Cytotoxicity of the bisphenolic honokiol from *Magnolia officinalis* against multiple drug-resistant tumor cells as determined by pharmacogenomics and molecular docking [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(12): 1525-1533.
- [19] 石嵩. 和厚朴酚对乳腺癌 SK-BR-3 细胞的抑制作用及机制研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2021.
- [20] 边策. 和厚朴酚作用卵巢癌细胞株的蛋白质组学研究 [D]. 成都: 四川大学, 2006.
- [21] 李宗友. 日本厚朴茎皮中的细胞毒成分 [J]. 国外医学: 中医中药分册, 2000, 22(3): 181.
- [22] 刘屹. 和厚朴酚脂质体治疗卵巢癌的实验研究 [D]. 成都: 四川大学, 2007.
- [23] 杨光丽,侯文礼,付阿富,等. 和厚朴酚对人宫颈癌细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2008, 39(4): 558-562.
- [24] 谢雷,秦斌,张晓坤,等. 和厚朴酚调控 p38 信号通路诱导人宫颈癌 HeLa 细胞凋亡的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(12): 2958-2960.
- [25] 徐雅杰,张志强,于鹤. 和厚朴酚通过上调 miR-99a/b 抑制 HeLa 细胞增殖和侵袭 [J]. 医学研究杂志, 2018, 47(11): 101-106.
- [26] 陈佳权,赵欢,武晓萌,等. 和厚朴酚抑制宫颈癌细胞增殖、迁移和侵袭的机制 [J]. 中成药, 2021, 43(1): 214-218.
- [27] 王春艳. 和厚朴酚脂质体 4 周毒代动力学及大鼠肾脏中代谢产物研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2015.

[责任编辑 解学星]