

厚朴提取物、厚朴酚及和厚朴酚的抗炎作用及其机制研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201204

摘要: 厚朴系木兰科植物厚朴 *Magnolia officinalis* 或凹叶厚朴 *M. officinalis* var. *biloba* 的干燥干皮、根皮及枝皮, 具有燥湿消痰、下气除满的功效。厚朴提取物、厚朴酚及和厚朴酚是厚朴抗炎的主要活性成分, 其抗炎机制有: 阻滞磷脂酰肌醇-3激酶/蛋白激酶B (PI3K/Akt)、细胞外调节蛋白激酶/丝裂原活化蛋白激酶 (ERK/MAPK) 和把受体-2/丝裂原活化蛋白激酶 (TLR/MAPK) 信号通路, 抑制炎症细胞因子表达; 还可通过直接抑制诱导型一氧化氮合酶 (iNOS)、环氧化酶-2 (COX-2)、5-脂氧化酶 (5-LO) 的酶活性, 阻滞炎症介质一氧化氮、前列腺素 (PGs)、白三烯 (LTs) 的合成和释放, 以及抑制组织胺释放等, 产生广谱的抗炎作用。厚朴提取物、厚朴酚及和厚朴酚的抗氧化活性也是其抗炎作用的主要机制之一。厚朴为常用的非毒性中药, 可以把研究重点放在防治慢性的或退行性疾病的微炎症方面。

关键词: 厚朴; 厚朴酚; 和厚朴酚; 抗炎; 磷脂酰肌醇-3激酶/蛋白激酶B; 蛋白激酶/丝裂原活化蛋白激酶; 把受体-2/丝裂原活化蛋白激酶

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2021) 12-2739-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.12.029

Research advances on anti-inflammation and their mechanisms of extract, magnolol and honokiol from *Magnoliae Officinalis Cortex*

ZHANG Mingfa, SHEN Yaqin

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

Abstract: *Magnolol Officinalia Cortex* is dry cortex of trunk, root and branch from *Magnolia officinalis* Rehd. et Wils. or *M. officinalis* Rehd. et Wils. var. *biloba* Rehd. et Wils., and have the efficiency of drying dampness to eliminate phlegm, and descending qi to expel fullness. Magnolol and honokiol are principal active compositions against inflammation in *Magnoliae Officinalis Cortex*. Their mechanisms are: blocking these signaling pathways of PI3K/Akt, ERK/MAPK and TLR/MAPK, to inhibit the expression of inflammatory cytokines; and blocking biosynthesis and release of inflammatory mediators nitric oxide, prostaglandins and leukotrienes by direct inhibition enzymic activity of iNOS, COX-2 and 5-LO; and blocking histamine release; so to produce broad-spectrum anti-inflammation. Antioxidation of *Magnoliae Officinalis Cortex*, magnolol and honokiol are among the major mechanisms in anti-inflammation too. *Magnolol Officinalia Cortex* is a medicinal herb most in use and low toxic, researching focal point should be to prevent and treat for microinflammation in chronic or degenerate diseases.

Key words: *Magnoliae Officinalis Cortex*; magnolol; honokiol; anti-inflammation; PI3K/Akt; ERK/MAPK; TLR/MAPK

厚朴 (*Magnoliae Officinalis Cortex*) 为常用的非毒性中药, 来源于木兰科木兰属植物厚朴 *Magnolia officinalis* Rehd. et Wils. 或凹叶厚朴 *M. officinalis* Rehd. et Wils. var. *biloba* Rehd. et Wils. 的干燥干皮、根皮及枝皮, 历版《中国药典》记载厚朴具有燥湿消痰、下气除满的功效, 主治湿滞伤中、脘痞吐泻、食积气滞、腹胀便秘、痰饮喘咳。在许多中医古方中厚朴作为主药应用, 如《备急千金要方》中

的厚朴汤、《金匱要略》中的厚朴大黄汤和厚朴三物汤、《景岳全书》中的抑扶煎和佐关煎, 现代药理研究提示厚朴有抗炎作用^[1]。厚朴酚 (magnolol) 及其同分异构体和厚朴酮 (honokiol) 在厚朴药材中是含量较高的有效成分, 已成为厚朴药材的重要质量标志物。因此笔者对厚朴提取物、厚朴酚、和厚朴酮的抗炎作用及机制一并进行综述, 以期对抗炎新药研发提供参考。

收稿日期: 2021-10-04

第一作者: 张明发 (1946—), 男, 研究员, 研究方向为中药药理。Tel: 13816371915 E-mail: 13816371915@139.com

1 抗炎作用

1.1 厚朴粗提物

张明发等^[1]在中药药性研究过程中对20味中药的75%乙醇提取物进行过抗炎实验,发现厚朴具有强大的抗炎作用:连续3 d给小鼠ig厚朴75%乙醇提取物5、15 g生药/kg,能剂量相关地抑制二甲苯致小鼠耳肿胀,作用可持续4 h以上,4 h耳肿胀(厚度法)平均抑制率分别为54.5%和62.5%,是20味中药中最强的;抑制角叉菜胶致小鼠足跖肿胀的作用可持续5 h,4 h足跖肿胀(厚度法)平均抑制率分别为23.1%和30.4%,作用强度与苍术相当;抑制醋酸提高小鼠腹腔毛细血管通透性,抑制率分别为29.3%和36.2%,在20味中药中排列在第6位。

张小丽等^[2]报道给小鼠连续4 d每天ig厚朴水提物1.06、2.13 g/kg,相当于厚朴生药量10、20 g/kg,能剂量相关地抑制二甲苯致小鼠耳肿胀,对二甲苯致炎20 min时的耳肿胀(质量法)抑制率分别为31.8%和54.5%;抑制角叉菜胶致小鼠足跖肿胀作用可持续6 h以上,6 h足跖肿胀(厚度法)平均抑制率分别为21.7%和43.3%;抑制乙酸提高小鼠腹腔毛细血管通透性的作用不强,抑制率分别为29.8%和12.9%,大剂量作用不明显;给足跖sc弗氏完全佐剂制作的佐剂性关节炎模型小鼠连续24 d每天ig厚朴水提物1.06、2.13 g/kg,仅在给药第20 d时能明显减轻模型小鼠足跖肿胀厚度;不能明显抑制小鼠腋下滤纸肉芽肿形成。

Shin等^[3]报道厚朴水提物0.01~1 g/kg剂量相关地降低化合物48/80诱导大鼠发生全身性过敏反应,并降低血浆组织胺水平,也能显著抑制免疫球蛋白IgE介导的局部被动皮肤过敏反应。胡冬根等^[4]报道给小鼠连续5 d每天ig厚朴根皮水煎剂5、15 g生药/kg,对二甲苯所致的小鼠耳肿胀的抑制率分别为40.38%和40.82%,而相同剂量的厚朴枝皮水煎剂抑制率分别为20.57%和33.52%,厚朴干皮水煎剂分别为27.42%和31.45%,厚朴叶水煎剂分别为20.57%和29.49%,厚朴花水煎剂分别为23.65%和32.45%,以厚朴根皮水煎剂作用最佳。

曹迪等^[5]给小鼠连续5 d每天ig厚朴挥发油10、20、40 mg/kg,能剂量相关地降低乙酸致小鼠腹腔毛细血管通透性升高,抑制率分别为14.5%、25.2%、32.8%;对二甲苯致小鼠耳肿胀的抑制率分别为1.9%、23.1%和49.6%;也能剂量相关地抑制角叉菜胶致小鼠足跖肿胀,降低炎症足组织中的前列腺素E₂(PGE₂)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死

因子- α (TNF- α)的含量。

1.2 厚朴酚及和厚朴酚

Wang等^[6-8]报道在用钙离子载体A₂₃₁₈₇制作小鼠胸膜炎模型前30 min,ip厚朴酚10、30 mg/kg,可剂量相关地减轻模型小鼠胸膜炎,减少蛋白、白细胞和多形核白细胞渗漏到胸膜腔内,胸膜腔内的多形核白细胞数分别减少62.1%和88.6%;厚朴酚30 mg/kg组还能降低胸膜炎小鼠胸膜液中的PGE₂和白三烯B₄(LTB₄)水平,而10 mg/kg组没有此作用;还能剂量相关地抑制被动皮肤反应,组织胺、5-羟色胺、化合物48/80、缓激肽、P物质引起的小鼠耳肿胀,能剂量和时间相关地抑制组织胺和化合物48/80诱导小鼠背部皮肤水肿,厚朴酚10 mg/kg组的抑制作用就可持续3 h,其中最大抑制作用可持续1 h;厚朴酚也能抑制角叉菜胶、化合物48/80、多黏菌素B以及反向被动实验性局部过敏反应引起的小鼠足跖肿胀,显著降低肿胀足跖中的髓过氧化物酶的活性;在摘除肾上腺小鼠中仍能抑制肿胀;还能降低内毒素攻击引起的小鼠死亡率,认为厚朴酚的抗炎作用是非选择性的。

Taniguchi等^[9]报道ig厚朴酚100 mg/kg能显著抑制氯化苦味酸(picryl chloride)诱导小鼠耳肿胀,抑制率为23.6%,能显著降低盲肠结扎穿孔大鼠脓毒症发作时的肺通透性增加,提高模型大鼠的成活率^[10]。莫斯喻等^[11]给小鼠预先连续7 d每天ig厚朴酚50 mg/kg能明显抑制ip脂多糖引起的小鼠全身炎症反应。付云贺^[12]在给鼻腔滴注脂多糖制作急性肺炎模型前1 h,ip厚朴酚5、10、20 mg/kg,能剂量相关地降低肺泡灌洗液中炎性细胞总数和中性粒细胞、巨噬细胞数以及TNF- α 、IL-1 β 、IL-6水平,降低小鼠肺脏湿干质量比及肺组织髓过氧化物酶活性,减轻肺组织炎性细胞浸润和肺泡壁增厚。在给乳腺导管注射脂多糖制作泌乳母小鼠乳腺炎模型前1 h和后12 h,ip厚朴酚5、10、20 mg/kg,能剂量相关地降低模型小鼠乳腺组织髓过氧化物酶活性及TNF- α 、IL-1 β 、IL-6的蛋白表达水平,减轻乳腺组织的发红、充血、肿胀及炎性细胞浸润和乳腺腺泡壁增厚^[13]。

李春年^[14]报道给采用钢丝结扎法制作成功牙周炎模型小鼠,连续8周ig厚朴酚300 mg/kg,可使牙周袋深度由模型对照组的(0.71 $\pm$ 0.19)mm显著降至(0.47 $\pm$ 0.16)mm;牙周组织学检查可见牙周袋变浅、结缔组织内炎性细胞浸润减轻,牙槽骨内骨吸收停止、成骨细胞增多、破骨细胞减少;上调牙周

组织中骨保护因子表达、下调破骨细胞核因子- κ B(NF- κ B)受体活化因子配体表达。Chen等^[15]报道ip厚朴酚5、10、20 mg/kg能剂量相关地减少葡聚糖硫酸钠致溃疡性结肠炎小鼠结肠组织的炎症细胞因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-6水平,并改善结肠病理改变,对抗模型小鼠结肠长度缩短和体质量下降。

周宏宇^[16]报道ip 4-甲氧基和厚朴酚(4-methoxyhonokiol)20、100 mg/kg,均能抑制乙酸致小鼠腹腔毛细血管通透性升高,抑制率分别为37.2%和37.4%;能抑制角叉菜胶致小鼠足跖肿胀,20 mg/kg组抑制足跖肿胀作用短暂,仅持续2 h,100 mg/kg组作用可持续5 h以上;也能抑制ip脂多糖诱发的全身性急性炎症小鼠的血浆一氧化氮生成,生成抑制率分别为49.6%和54.7%。

2 抗炎机制

药理研究表明厚朴酚是一种糖皮质激素样非选择性抗炎药。Wang等^[17]采用大鼠原代肾上腺细胞,探讨厚朴酚对糖皮质激素产生的影响,发现厚朴酚浓度相关地促进肾上腺细胞分泌皮质酮(17-去羟基氢化可的松),浓度为40 μ mol/L时促分泌作用达到峰值,使胞浆中脂滴数和总面积减少,脂滴染色可见原本清晰的脂滴囊变得不清晰,去囊百分率由对照组的20%增加到80%,说明厚朴酚使脂滴中储存的胆固醇酯被大量利用,利用率提高,由于环己酰亚胺能抑制厚朴酚诱导皮质酮生成,提示厚朴酚促进类固醇激素合成需要有新的蛋白合成参与;进一步研究发现厚朴酚促进类固醇激素合成不是通过传统的促皮质肾上腺激素-环磷酸腺苷-蛋白激酶A通路或蛋白激酶C介导的;在厚朴酚诱导类固醇生成中也不涉及钙或钙调蛋白依赖性蛋白激酶II,提示厚朴酚在低浓度时能刺激肾上腺细胞合成糖皮质激素,促进糖皮质激素分泌也许是其抗炎机制之一。

高浓度时厚朴酚能抑制乙酰辅酶A、胆固醇酰基转移酶和11 β -羟基类固醇脱氢酶活性。Homma等^[18]报道厚朴酚抑制大鼠肝匀浆中11 β -羟基类固醇脱氢酶活性的半数抑制浓度(IC₅₀)为180 μ mol/L,且为非竞争性抑制剂。可是Horigome等^[19]报道厚朴酚在抗炎剂量时虽然抑制小鼠11 β -羟基类固醇脱氢酶活性,但并不升高,甚至降低皮质酮的血浓度,也不引起胸腺细胞凋亡,深入研究发现厚朴酚抑制肾脏和胸腺中的11 β -羟基类固醇脱氢酶活性,不抑制肝脏的11 β -羟基类固醇脱氢酶活性。11 β -羟基类固醇脱氢酶可分为2种类型,其中I型属氧化酶型,

II型属还原酶型。肝脏中I型11 β -羟基类固醇脱氢酶占优势,而肾脏和胸腺中以II型占优势,由于抑制肾脏和胸腺中的II型还原酶,并不能升高从血液进入胸腺和肾脏的激素浓度,因此不会引起胸腺细胞凋亡,皮质酮血浓度也不会超过对照组水平。

赵欣等^[20]报道大脑中动脉栓塞小鼠长期处在不可预见的温和应激的孤独环境时会产生脑卒中后抑郁性神经炎,此时的模型小鼠脑组织TNF- α 、IL-1 β 、IL-6过表达,下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴呈现应激性刺激状态,如果在造模同时连续28 d每天ig厚朴酚20 mg/kg,能明显降低模型小鼠炎症细胞因子的表达,降低下丘脑升高的促肾上腺皮质激素释放激素、垂体升高的促肾上腺皮质激素及肾上腺和血清糖皮质激素的含量,改善脑神经炎症反应。莫斯喻等^[11]报道厚朴酚在对抗脂多糖致小鼠炎症反应时并不会降低模型小鼠的脾脏指数和胸腺指数,而地塞米松组会降低。摘除肾上腺并不影响厚朴酚的抗炎作用,厚朴酚也不增加肝糖原^[8]。综上所述,厚朴酚对糖皮质激素系统有影响,但不是其抗炎的主要机制。

2.1 对吞噬细胞和淋巴细胞的影响

Wang等^[21]报道厚朴酚浓度相关地抑制佛波醇酯诱导大鼠中性粒细胞聚集,IC₅₀为(24.2 $\pm$ 1.7) μ mol/L,也能抑制大鼠脑和中性粒细胞中的蛋白激酶C活性,由于厚朴酚不影响佛波醇酯诱导的胞浆蛋白激酶C_a和蛋白激酶C_s的膜易位或胰蛋白酶处理过的大鼠脑蛋白激酶C的活性,但能阻滞佛波醇酯与中性粒细胞胞浆蛋白激酶C结合,认为厚朴酚是通过阻滞蛋白激酶C的调节区,直接抑制蛋白激酶C活性,对抗佛波醇酯诱导中性粒细胞聚集,抑制吞噬细胞聚集可能是厚朴酚抗炎机制之一。

李杰萍等^[22]报道厚朴酚1、10、100 μ mol/L浓度相关地对抗趋化三肽激活的大鼠中性粒细胞释放 β -葡萄糖苷酸酶和溶菌酶,进一步促进趋化三肽激活的中性粒细胞释放超氧阴离子,抑制溶酶体释放溶菌酶有可能是厚朴酚抗炎机制之一。

符吴英^[23]报道厚朴酚1、10、20、40 μ mol/L可浓度相关地增强人源U937巨噬细胞的吞噬功能,浓度在40 μ mol/L时对细胞的吞噬功能增强近50%。Chen等^[15]报道厚朴酚10、20、40 μ mol/L也浓度相关地增强U937细胞的吞噬功能,并显著下调IL-1 β 和TNF- α 的基因和蛋白表达,认为厚朴酚是通过下调JNK、p38、NF- κ B抑制蛋白 α (I κ B α)和NF- κ B p65的磷酸化,发挥其抗炎作用。Tse等^[24]报道厚朴酚增

强 TNF- α 诱导 U937 细胞凋亡性死亡。张玲等^[25]报道厚朴酚能显著增强巨噬细胞的活性和吞噬猪链球菌能力,显著下调氧化应激强度和炎性细胞因子的表达,并认为厚朴酚是通过增强对细菌的吞噬能力和阻滞把受体-2(TLR2)/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/NF- κ B 通路,抑制猪链球菌诱导炎症反应和细胞损伤。

Wang 等^[26]报道厚朴酚能浓度相关地促进大鼠中性粒细胞的钙离子内流和内钙离子释放,提高中性粒细胞内游离钙离子浓度。趋化三肽或环匹阿尼酸能对抗厚朴酚诱导中性粒细胞内游离钙离子浓度升高,由于百日咳毒素不能阻滞厚朴酚引起的钙离子内流,认为厚朴酚是通过百日咳毒素不敏感的三磷酸肌醇信号通路,提高细胞内钙离子浓度,从而增强吞噬细胞活性。

符吴英^[23]报道厚朴酚 1、10、20 μ mol/L 能明显降低人外周血淋巴细胞的存活,浓度在 1 μ mol/L 时明显抑制 T 淋巴细胞增殖,但在 10、20 μ mol/L 时反而促进 T 细胞增殖。李秦剑^[27]报道厚朴酚作用于 B 淋巴瘤 IM9 细胞和 Raji 细胞 24 h 时的增殖 IC_{50} 分别为 15.27 μ mol/L 和 7.39 μ mol/L,但对正常 B 淋巴细胞,厚朴酚浓度达到 25 μ mol/L 时也不抑制细胞增殖;5、15、25 μ mol/L 的厚朴酚能浓度相关地诱导 IM9 和 Raji 细胞凋亡,使细胞周期滞留在 G_1/G_2 期, G_2/M 期和 S 期细胞数减少,细胞内活性氧爆发,线粒体膜因脂质过氧化而遭到破坏。Taniguchi 等^[9]报道厚朴酚和 8,9-二羟基二氢厚朴酚均能浓度相关地抑制刀豆蛋白 A 诱导的淋巴细胞母细胞化。以上这些结果可能是厚朴酚抗变态反应性炎症的机制之一。

2.2 抑制炎性细胞因子表达

Park 等^[28]报道厚朴酚及和厚朴酚均能抑制痤疮丙酸杆菌诱导 THP-1 人单核细胞分泌 IL-8 和 TNF- α 。10 μ mol/L 厚朴酚及和厚朴酚对 IL-8 生成的抑制率分别为 42.7% 和 20.3%,对 TNF- α 生成的抑制率分别为 20.3% 和 39.0%;15 μ mol/L 厚朴酚及和厚朴酚对环氧化酶-2(COX-2)活性的抑制率分别为 45.8% 和 66.3%。厚朴酚及和厚朴酚对 NF- κ B 活性的抑制率分别为 44.8% 和 42.3%^[29]。研究报道厚朴酚浓度相关地对抗脂多糖诱导小鼠 RAW264.7 细胞的炎症反应,抑制炎性细胞因子[如诱导型一氧化氮合成酶(iNOS)、COX-2、NF- κ B、IL-1、IL-6 等]表达,认为厚朴酚及和厚朴酚是通过阻滞磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)、细胞外信号调

节激酶(ERK)/MAPK 和激活核因子红细胞系相关因子-2(Nrf2)/血红素氧合酶(HO-1)的抗氧化通路,抑制吞噬细胞的炎性细胞因子表达,其中和厚朴酚的作用强于厚朴酚^[30-37]。张玲等^[25]报道厚朴酚是通过阻滞把受体-2(TLR2)/MAPK/NF- κ B 通路,对抗猪链球菌诱导巨噬细胞的炎性细胞因子表达。而 Kim 等^[38]报道和厚朴酚是通过阻滞 PI3K/Akt 通路对抗脂多糖诱导吞噬细胞、脾淋巴细胞表达炎性细胞因子。周宏宇^[16]报道 4-甲氧基和厚朴酚 1、5、10、30 μ mol/L 可浓度相关地对抗脂多糖诱导 RAW264.7 细胞过表达 iNOS、COX-2、一氧化氮、PGE₂,抑制脂多糖诱导的 NF- κ B 转录活性,认为 4-甲氧基和厚朴酚是通过抑制 JNK 和 p38MAPK 的磷酸化、I κ B α 的磷酸化和降解,抑制 NF- κ B 转录炎性细胞因子和炎症介质生成的。

厚朴提取物、厚朴酚及和厚朴酚也能抑制器官组织细胞的炎性细胞因子表达,产生抗炎作用。曹迪等^[5]报道小鼠 ig 厚朴挥发油 10、20、40 mg/kg,在剂量相关地抑制角叉菜胶致小鼠足跖肿胀同时降低足组织 PGE₂、TNF- α 和 IL-1 β 含量。

江晨镒等^[36]报道在给大鼠膝关节腔内注射碘乙酸单钠制作骨关节炎模型前 3 d,连续 8 周 ig 厚朴酚 5、10、20 mg/kg,能剂量相关地抑制模型大鼠血清过表达 IL-6、IL-1 β 、COX-2 基因,膝关节过表达 IL-1 β 、IL-6、COX-2、基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9 的基因,减轻关节中的炎性细胞浸润、水肿、蛋白多糖降解和软骨结构损伤。Liu 等^[39]报道厚朴酚可通过上调人软骨细胞 SIRT1/AMPK/PGC-1 α 的表达,对抗 IL-1 β 诱导的软骨细胞线粒体功能障碍和炎症反应。

Shih 等^[10]报道厚朴酚能降低脓毒症大鼠和失血性休克大鼠的血浆和肺组织中 TNF- α 水平,改善肺损伤。给脂多糖诱导炎症模型小鼠 ip 厚朴酚 5、10、20 mg/kg 能剂量相关地降低肺泡灌注液中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平,减轻急性肺炎;降低乳腺组织中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的水平,并认为厚朴酚是通过阻滞 TLR4/NF- κ B/MAPK 信号通路,对抗脂多糖上调小鼠乳腺上皮细胞 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的表达,减轻乳腺炎症反应的^[12-13]。

Walker 等^[40]报道人咀嚼厚朴提取物咀嚼胶可提高口腔上皮细胞的抗炎能力,在咀嚼 10 min 时能抑制牙龈卟啉单胞菌脂多糖诱导的 IL-8 释放(43.8 $\pm$ 17.1)%;咀嚼 2 周能抑制脂多糖诱导人口腔上皮细胞释放 TNF- α (73.4 $\pm$ 12.0)%,即厚朴提取

物能增强口腔上皮细胞对脂多糖诱导炎症的抵抗力。莫斯喻等^[11]给小鼠预先连续7 d每天ig厚朴酚50 mg/kg能显著对抗ip脂多糖升高小鼠血清TNF- α 、IL-1、IL-22水平,上调胸腺IL-17、TNF- α 和NF- κ B p65的蛋白表达。唐蟠^[41]报道给尾椎穿刺致椎间盘退变模型大鼠连续4周ip和厚朴酚30 mg/kg,能显著减轻椎间盘髓核退变、炎性小体表达,使髓核组织细胞外基质表达上调、髓核细胞数增多;离体实验发现和厚朴酚2.5、5 μ mol/L能抑制H₂O₂诱导髓核细胞凋亡、促进细胞增殖,下调H₂O₂诱导NOS、IL-6、MMP-3、MMP-9、MMP-13、Bax的表达,认为和厚朴酚是通过阻滞NF- κ B的活化和炎性小体的激活,抑制后续炎性细胞因子表达,保护髓核细胞。

2.3 抑制炎症介质合成和释放

厚朴酚及和厚朴酚均能通过下调iNOS表达,抑制脂多糖诱导巨噬细胞合成炎症介质一氧化氮的IC₅₀分别为16.8、6.4 μ mol/L,和厚朴酚作用较厚朴酚强,但二者对iNOS的酶活性抑制作用较弱^[23,30,34-36]。周宏宇^[16]报道给小鼠ip 4-甲氧和厚朴酚20、100 mg/kg,可抑制脂多糖诱导小鼠血浆一氧化氮生成,生成抑制率分别为49.6%和54.7%。

Shin等^[3]报道厚朴水提物0.001~1 g/L可浓度相关地抑制化合物48/80或抗二硝基苯IgE诱导腹腔肥大细胞释放组织胺;ig厚朴水提物0.01~1 g/kg能剂量相关地降低化合物48/80诱导大鼠升高血浆组织胺水平。厚朴酚也能对抗化合物48/80升高小鼠耳中的组织胺含量^[7]。Ikarashi等^[42]报道厚朴酚及和厚朴酚抑制化合物48/80诱导大鼠腹腔肥大细胞释放组织胺的IC₅₀分别为1.04、2.77 mg/L,厚朴酚抑制组织胺释放的作用强于和厚朴酚。

5-脂氧化酶(5-LO)和COX(尤其是COX-2)可将花生四烯酸代谢成白三烯类(LTs)和前列腺素类(PGs)炎症介质。厚朴酚是5-LO和COX的双重抑制剂^[6,43-44]。梁统等^[43]报道厚朴酚5.5、7.41、10.0、13.5 μ mol/L能浓度相关地对抗钙离子载体A₂₃₁₈₇诱导大鼠中性粒细胞大量产生LTB₄,生成抑制率分别为20.5%、31.5%、57.1%、77.7%;可是对于破碎的中性粒细胞,厚朴酚浓度需要大于10 μ mol/L才能抑制5-LO活性,使花生四烯酸难以转化成LTs的前体化合物5-羟二十碳四烯酸(5-HETE),在15、20 μ mol/L浓度时分别使5-HETE的合成下降44%和69%,浓度达到40 μ mol/L时完全抑制5-HETE合成;厚朴酚浓度达到20、40 μ mol/L时才能抑制白三烯A₄(LTA₄)水解酶活性,使LTA₄难以转化成LTB₄,说

明完整的中性粒细胞中的5-LO对厚朴酚更敏感;破碎的中性粒细胞中的COX对厚朴酚的敏感性更低,厚朴酚浓度达到100 μ mol/L时对6-酮-PGF_{1 α} 生物合成的抑制率仅为47.4%。可是Wang等^[6]报道厚朴酚浓度为3.7 μ mol/L时能抑制A₂₃₁₈₇诱导大鼠中性粒细胞中LTB₄和血栓烷2(TXB2)形成,但浓度降为1.1 μ mol/L时仅能抑制TXB2生成,不抑制LTB₄形成,似乎厚朴酚抑制COX活性的作用强于对5-LO的作用。ip厚朴酚10、30 mg/kg均能对抗A₂₃₁₈₇引起胸膜炎,但只有30 mg/kg组能抑制胸腔液中PGE₂和LTB₄生成。Hsu等^[44]也报道厚朴酚抑制COX活性的作用较抑制5-LO更强,且认为厚朴酚10 μ mol/L抑制A₂₃₁₈₇诱导大鼠中性粒细胞合成TXB2和LTB₄的作用达到峰值。进一步研究发现之所以厚朴酚浓度超过10 μ mol/L时直接抑制COX和5-LO活性的作用下降的原因是厚朴酚达到30 μ mol/L时能升高细胞内钙离子浓度,从而促进磷脂酶A₂磷酸化,并将5-LO和磷脂酶A₂易位到膜上,引起花生四烯酸释放,反而增加了COX和5-LO的底物所致。

可是李杰萍等^[45]报道厚朴酚1、10、100 μ mol/L并不影响静息状态中性粒细胞内钙离子浓度,反而浓度相关地降低趋化三肽升高细胞内钙离子浓度,并报道厚朴酚对5-HETE和LTB₄生物合成的IC₅₀分别为3.1、8.5 μ mol/L。Hamasaki等^[46]报道厚朴酚浓度相关地抑制由IgE或A₂₃₁₈₇诱导大鼠嗜碱性粒细胞白血病细胞株RBL-2H3合成LTC₄和LTB₄,能对抗IgE升高细胞内钙离子浓度,抑制钙离子依赖性酶磷脂酶A₂和5-LO活性,从而抑制花生四烯酸释放,认为厚朴酚可通过抑制磷脂酶A₂、5-LO、LTC₄合成酶和LTA₄水解酶(需要高浓度),抑制LTs合成和释放。Niitsuma等^[47]报道厚朴酚0.01~10 mg/L浓度相关地抑制A₂₃₁₈₇促进正常人和哮喘患者的多形核白细胞释放LTB₄和LTC₄。江晨镒等^[36]报道厚朴酚5、10、20 μ mol/L浓度相关地对抗脂多糖诱导小鼠RAW264.7巨噬细胞过表达COX-2、PGE₂、IL-6、iNOS和一氧化氮。低糖+氰化钾+脂多糖的培养液可使皮质神经元-星形细胞PGE₂和一氧化氮生成增加以及乳酸脱氢酶活性提高,100 μ mol/L厚朴酚可抑制这种增加,起到神经保护作用^[48]。

翁福海等^[49]报道厚朴提取物(含厚朴酚30%)浓度在5.9、59 mg/L时对A₂₃₁₈₇诱导腹腔巨噬细胞合成5-EHTE的抑制率均为100%,对合成LTB₄的抑制率分别为(97.3 $\pm$ 0.2)%和(99.8 $\pm$ 0.5)%,即能对抗A₂₃₁₈₇促进钙离子内流激活5-LO活性。吴宛滢等^[50]

报道以亚油酸为底物时厚朴水提液对 5-LO 酶活性抑制的 IC_{50} 为 22.38 g/L。

3 结语

厚朴酚及和厚朴酚是厚朴的主要活性成分^[51], 其抗炎作用机制是阻滞 PI3K/Akt、ERK/MAPK 和 TLR/MAPK 信号通路, 抑制炎症细胞因子表达, 还可通过直接抑制 iNOS、COX-2、5-LO 的酶活性, 阻滞一氧化氮、TGs、LTs 的合成和释放, 以及抑制组织胺释放等, 产生广谱的抗炎作用。炎症是绝大多数疾病的基本病理过程, 其中微炎症是慢性疾病的基本病理过程, 笔者将会在后续综述厚朴及其有效成分防治各种脏器组织细胞的药理作用时提到抗炎症或抗微炎症作用。厚朴及其有效成分抗急性炎症作用可能不如化学合成的抗炎药, 但厚朴属于常用的非毒性中药, 建议把研究重心放在防治慢性的或退行性疾病的微炎症方面。

体内自由基过表达会引起器官组织细胞氧化应激性炎症反应。厚朴提取物、厚朴酚及和厚朴酚可激活 Nrf2/HO-1 信号通路^[31], 上调超氧化物歧化酶活性^[29,39], 清除活性氧等自由基; 也能对抗 IL-1 β 诱导人软骨细胞的氧化应激性炎症反应^[39]; 也能对抗 H₂O₂ 诱导髓核细胞^[41]和人晶状体上皮细胞^[52]的氧化应激性炎症反应。因此抗氧化也是厚朴提取物、厚朴酚及和厚朴酚抗炎的主要机制之一, 后续笔者将对它们的抗氧化作用及其机制进行深入总结和分析。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张明发, 沈雅琴, 王红武, 等. 辛温(热)合归脾胃经中药药性研究(III)抗炎作用 [J]. 中药药理与临床, 1998, 14(6): 12-16.
Zhang M F, Shen Y Q, Wang H W, et al. Study of Chinese herbs property about pungent, warm and channel tropism of the Pi and Wi (3) anti-inflammatory effect [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 1998, 14(6): 12-16.
- [2] 张小丽, 张明发, 杨智锋, 等. 祛风湿中药镇痛抗炎的药性研究 [J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(11): 2386-2396.
Zhang X L, Zhang M F, Yang Z F, et al. A study on the anti-inflammation and analgesic effects of nature of anti-rheumatism traditional Chinese medicine [J]. Chin Arch Trad Chin Med, 2008, 26(11): 2386-2396.
- [3] Shin T Y, Kim D K, Chae B Y, et al. Antiallergic action of *Magnolia officinalis* on immediate hypersensitivity reaction [J]. Arch Pharm Res, 2001, 24(3): 249-255.
- [4] 胡冬根, 黄芳辉, 梁生林. 厚朴皮、叶、花水提液抗炎作用比较 [J]. 中国医学创新, 2015, 12(33): 14-17.
Hu D G, Huang F H, Liang S L, et al. Comparative study on the anti-inflammatory effects of *Magnolia officinalis* bark, leaf and flower water extract in mice [J]. Med Innovation Chin, 2015, 12(33): 14-17.
- [5] 曹迪, 徐照辉, 王芳芳. 厚朴挥发油化学成分及其抗炎作用实验研究 [J]. 中国中医药科技, 2015, 22(6): 647-649.
Cao D, Xu Z H, Wang F F. Chemical composition and anti-inflammatory effects of essential oil from Houpo (*Magnolia officinalis* Bark) [J]. Chin J Trad Med Sci Technol, 2015, 22(6): 647-649.
- [6] Wang J P, Ho T F, Chang L C, et al. Anti-inflammatory effect of magnolol, isolated from *Magnolia officinalis*, on A₂₃₁₈₇-induced pleurisy in mice [J]. J Pharm Pharmacol, 1995, 47(10): 857-860.
- [7] Wang J P, Raung S L, Chen C C, et al. The inhibitory effect of magnolol on cutaneous permeability in mice is probably mediated by a nonselective vascular hyporeactivity to mediators [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 1993, 348(6): 663-669.
- [8] Wang J P, Hsu M F, Raung S L, et al. Anti-inflammatory and analgesic effects of magnolol [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 1992, 346(6): 707-712.
- [9] Taniguchi C, Homma M, Takano O, et al. Pharmacological effects of urinary products obtained after treatment with saiboku-to, a herbal medicine for bronchial asthma, on type IV allergic reaction [J]. Planta Med, 2000, 66(7): 607-611.
- [10] Shih H C, Wei T H, Lee C H. Magnolol alters cytokine response after hemorrhagic shock and increases survival in subsequent intraabdominal sepsis in rats [J]. Shock, 2003, 20(3): 264-268.
- [11] 莫斯喻, 钟淇滨, 蔡肇栩, 等. 厚朴酚对 LPS 致炎小鼠抗炎效应的初步研究 [J]. 海南医学院学报, 2019, 25(5): 335-338, 342.
Mo S Y, Zhong Q B, Cai Z X, et al. Preliminary study on the anti-inflammatory effect of magnolol on LPS-induced mice [J]. J Hainan Med Univ, 2019, 25(5): 335-338, 34.
- [12] 付云贺. 厚朴酚抗炎作用及机制研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2013.
Fu Y H. Anti-inflammatory activity and mechanism of magnolol [D]. Changchun: Jilin University, 2013.
- [13] Wang W, Liang D J, Song X J, et al. Magnolol inhibits the inflammatory response in mouse mammary epithelial cells and a mouse mastitis model [J]. Inflammation, 2015, 38(1): 16-26.
- [14] 李春年. 厚朴酚对大鼠实验性牙周炎骨吸收抑制作用的研究 [J]. 实用口腔医学杂志, 2018, 34(3): 341-344.
Li C N. Inhibitory effect of magnolol on alveolar bone

- resorption in rats with experimental periodontitis [J]. J Pract Stomatol, 2018, 34(3): 341-344.
- [15] Chen H C, Fu W Y, Chen H Y, et al. Magnolol attenuation the inflammation and enhances phagocytosis through the activation of MAPK, NF- κ B signal pathways *in vitro* and *in vivo* [J]. Mol Immunol, 2019, 105: 96-106.
- [16] 周宏宇. 基于报告基因和核因子- κ B信号通路的抗炎化合物筛选及三个活性化合物的抗炎作用及机理研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2008.
- Zhou H Y. Studies on screening of anti-inflammatory compounds and mechanisms of 3 anti-inflammatory compounds based on reporter gene and NF- κ B signaling pathway [D]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University, 2008.
- [17] Wang S M, Lee L J, Huang Y T, et al. Magnolol stimulates steroidogenesis in rat adrenal cells [J]. Br J Pharmacol, 2000, 131(6): 1172-1178.
- [18] Homma M, Oka K, Niitsuma T, et al. A novel 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor contained in saiboku-to, herbal remedy for steroid-dependent bronchial asthma [J]. J Pharm Pharmacol, 1994, 46(4): 305-309.
- [19] Horigome H, Homma M, Hiran T, et al. Magnolol from *Magnolia officinalis* inhibits 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase without increases of corticosterone and thymocyte apoptosis in mice [J]. Planta Med, 2001, 67(1): 33-37.
- [20] 赵欣, 姬孟艳, 董强. 厚朴酚对脑卒中后抑郁小鼠神经炎及HPA轴的影响 [J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(11): 645-647.
- Zhao X, Ji MY, dong Q. Effect of magnolol on neuritis and HPA axis in post-stroke depression mice [J]. Neural Injury Func Reconstr, 2020, 15(11): 645-647.
- [21] Wang J P, Lin P L, Hsu M F, et al. Possible involvement of protein kinase C inhibition in the reduction of phorbol ester-induced neutrophil aggregation by magnolol in rat [J]. J Pharm Pharmacol, 1998, 50(10): 1167-1172.
- [22] 李杰萍, 梁统, 周克元. 厚朴酚对趋化三肽激活的大鼠中性粒细胞功能的影响 [J]. 中国药科大学学报, 2003, 34(3): 260-263.
- Li J P, liang T, Zhou K Y. Effects of magnolol on the functions of rat neutrophils activated by fMLP *in vitro* [J]. J Chin Pharm Univ, 2003, 34(3): 260-263.
- [23] 符吴莼. 厚朴酚的免疫抗炎作用及其对相关信号转导通路的调控 [D]. 广州: 广东药科大学, 2016.
- Fu W Y. Immune and anti-inflammatory effects of magnolol and its mechanism [D]. Guangzhou: Guangdong Pharmaceutical University, 2016.
- [24] Tse A K W, Wan C K, Zhu G Y, et al. Magnolol suppresses NF- κ B activation and NF- κ B regulated gene expression through inhibition of Ikappa B kinase activation [J]. Mol Immunol, 2007, 44(10): 2647-2658.
- [25] 张玲, 李敬双, 王金莉, 等. 厚朴酚调节TLR2和NF- κ B位点对猪链球菌2型诱导巨噬细胞炎症反应的影响 [J]. 中国兽医学报, 2020, 40(5): 947-952.
- Zhang L, Li J S, Wang J L, et al. Effect of magnolol on 2 type *Streptococcus suis*-induced inflammation in macrophages by regulating site of NF- κ B and TLR2 [J]. Chin J Vet Sci, 2020, 40(5): 947-952.
- [26] Wang J P, Chen C C. Magnolol induces cytosolic-free Ca^{2+} elevation in rat neutrophils primarily via inositol trisphosphate signaling pathway [J]. Eur J Pharmacol, 1998, 352(2/3): 329-334.
- [27] 李秦剑. 厚朴醇和氢分子在异常增殖B淋巴细胞系的药理学研究 [D]. 北京: 北京工业大学, 2018.
- Li Q J. Pharmacological study on the abnormal proliferation of B-lymphocyte in the magnolol and hydrogen molecules [D]. Beijing: Beijing University of Technology, 2018.
- [28] Park J, Lee J, Jung E, et al. *In vitro* antibacterial and anti-inflammatory effects of honokiol and magnolol against *Propionibacterium* sp [J]. Eur J Pharmacol, 2004, 496(1/3): 189-195.
- [29] Lee J, Jung E, Park J, et al. Anti-inflammatory effects of magnolol and honokiol are mediated through inhibition of the downstream pathway of MEKK-1 in NF- κ B activation signaling [J]. Planta Med, 2005, 71(4): 338-343.
- [30] Li M H, Chang I Y, You H J, et al. Magnolol inhibits iNOS, p38 kinase, and NF- κ B/Rel in murine macrophages [J]. Toxicol Res, 2006, 22(3): 293-299.
- [31] Lu S H, Hsu W L, Chen T H, et al. Activation of Nrf2/HO-1 signaling pathway involves the anti-inflammatory activity of magnolol in *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide-stimulated mouse RAW264.7 macrophages [J]. Intern Immunopharmacol, 2015, 29(2): 770-778.
- [32] 仲伟婷, 霍美霞, 郭维霄, 等. 厚朴酚在体外对LPS诱导细胞因子释放及ERK通路激活的影响 [J]. 中国兽医学报, 2012, 32(1): 79-82.
- Zhong W T, Huo M X, Guo W X, et al. Magnolol inhibits LPS-induced cytokine releases and the activation of ERK pathway *in vitro* [J]. Chin J Vet Sci, 2012, 32(1): 79-82.
- [33] Chiu K C, Shih Y H, Wang T H, et al. *In vitro* antimicrobial and antipro-inflammation potential of konokiol and magnolol against oral pathogens and macrophages [J]. J Formosan Med Assoc, 2021, 120(2): 827-837.
- [34] Matsuda H, Kageura T, Oda M, et al. Effects of constituent

- from the bark of *Magnolia obovata* on nitric oxide production in lipopolysaccharide-activated macrophages [J]. Chem Pharm Bull, 2001, 49(6): 716-720.
- [35] Son HJ, Lee HJ, Yun-Choi HS, et al. Inhibitors of nitric oxide synthesis and TNF- α expression from *Magnolia obovata* in activated macrophages [J]. Planta Med, 2000, 66(5): 469-471.
- [36] 江晨镒, 李世政. 厚朴酚对骨关节炎的抗炎和软骨保护作用 [J]. 免疫学杂志, 2020, 36(5): 416-421.
- Jiang C D, Li S Z. Anti-inflammatory and cartilage protective effects of magnolol against osteoarthritis [J]. Immunol J, 2020, 36(5): 416-421.
- [37] Lai C S, Lai Y S, Kuo D H, et al. Magnolol potently suppressed lipopolysaccharide-induced iNOS and COX-2 expression via downregulating MAPK and NF- κ B signaling pathways [J]. J Funct Foods, 2011, 3(3): 198-206.
- [38] Kim B H, Cho J Y. Anti-inflammatory effect of honokiol is mediated PI3K/Akt pathway suppression [J]. Acta Pharmacol Sin, 2008, 29(1): 113-122.
- [39] Lin Z L, Zhang H, Wang H L, et al. Magnolol alleviates IL-1 β -induced dysfunction of chondrocytes through repression of SIRT1/AMPK/PGC-1 α signaling pathway [J]. J Interf Cytok Res, 2020, 40(3): 145-151.
- [40] Walker J, Imbaeck J M, Walker J M, et al. *Magnolia officinalis* L. fortified gum improves resistance of oral epithelial cells against inflammation [J]. Am J Chin Med, 2016, 44(6): 19-22.
- [41] 唐 蟠. 和厚朴酚在椎间盘髓核退变中的作用及其机制研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2018.
- Tang P. The function and regulative mechanism of honokiol in nucleus pulposus degeneration [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2018.
- [42] Ikarashi Y, Yuzurihara M, Sakakibara I, et al. Effects of the extract of the bark of *Magnolia obovata* and its biphenolic constituent magnolol and honokiol on histamine release from peritoneal mast cells in rats [J]. Planta Med, 2001, 67(8): 709-713.
- [43] 梁 统, 周克元, 李杰萍, 等. 厚朴酚对大鼠中性白细胞花生四烯酸代谢酶的影响 [J]. 中国药科大学学报, 2003, 34(2): 151-154.
- Liang T, Zhou K Y, Li J P, et al. Effect of magnolol on the arachidonic acid metabolizing enzymes in rat neutrophils *in vitro* [J]. J Chin Pharm Univ, 2003, 34(2): 151-154.
- [44] Hsu M F, Lu M C, Tsao L T, et al. Mechanisms of the influence of magnolol on eicosanoid metabolism in neutrophils [J]. Biochem Pharmacol, 2004, 67(5): 831-840.
- [45] 李杰萍, 梁 统, 周克元. 厚朴酚对大鼠白细胞 5-脂氧合酶活性和细胞内钙离子浓度的影响 [J]. 广东医学院学报, 2002, 20(3): 177-178.
- Li J P, Liang T, Zhou K Y, et al. Effect of magnolol on the activity of 5-lipoxygenase and the level of intracellular Ca²⁺ in rat leukocytes [J]. J Guangdong Med Coll, 2002, 20(3): 177-178.
- [46] Hamasaki Y, Kobayashi I, Zaitu M, et al. Magnolol inhibits leukotriene synthesis in rat basophilic leukemia-2H3 cells [J]. Planta Med, 1999, 65(3): 222-226.
- [47] Niitsuma T, Morita S, Hayashi T, et al. Effects of absorbed components of saiboku-to on the release of leukotrienes from polymorphonuclear leukocytes of patients with bronchial asthma [J]. Methods Find Exp Clin Pharmacol, 2001, 23(2): 99-104.
- [48] Lee M M, Huang H M, Hsieh M T, et al. Anti-inflammatory and neuroprotective effects of magnolol in chemical hypoxia in rat cultured cortical cells in hypoglycemic media [J]. Chin J Physiol, 2000, 43(2): 61-67.
- [49] 翁福海, 胡 萍, 焦建杰. 中药抗炎作用与对大鼠腹腔巨噬细胞产生白三烯 B₄ 及 5-HETE 的影响 [J]. 天津医科大学学报, 1996, 2(1): 1-3, 7.
- Weng F H, Hu P, Jiao J J. Anti-inflammatory action of Chinese herbs and the effects on synthesis of LTR4 and 5-HETE of peritoneal macrophages in rats [J]. J Tianjin Med Univ, 1996, 2(1): 1-3, 7.
- [50] 吴宛滢, 陶 新, 徐子伟. 桂枝等 18 种中药材水提液对 5-脂氧化酶(5-LOX)活性的抑制作用 [J]. 浙江农业学报, 2017, 29(1): 31-36.
- Wu W Y, Tao X, Xu Z W. Inhibitory effects of 18 traditional Chinese medicine aqueous extracts on 5-lipoxygenase activity [J]. Acta Agric Zhejiangensis, 2017, 29(1): 31-36.
- [51] 杨 岩, 肖佳妹, 易子漾, 等. 厚朴超临界 CO₂ 提取工艺优化及提取物抗氧化活性研究 [J]. 中草药, 2020, 50(2): 381-386.
- Yang Y, Xiao J M, Yi Z Y, et al. Optimization of supercritical CO₂ extraction process of *Magnoliae Officinalis Cortex* and anti-oxidant activities of extracts [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 50(2): 381-386.
- [52] Yaok K, Zhang L, Ye P P, et al. Protective effect of magnolol against hydrogen peroxide-induced oxidative stress in human len epithelial cells [J]. Am J Chin Med, 2009, 37(4): 785-796.

[责任编辑 李红珠]