

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

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201204

摘要: 和厚朴酚及厚朴酚是疏水性联苯酚类结构的同分异构体。和厚朴酚能防治结直肠癌CT26细胞或RKO细胞移植瘤在小鼠体内生长, 并延长荷瘤小鼠的生存时间。体外实验发现和厚朴酚及厚朴酚能浓度相关地抑制结直肠癌SW480细胞、SW620细胞、LoVo细胞、LS180细胞、CT26细胞、RKO细胞、Caco-2细胞、COLO-205细胞、HCT-8细胞、HCT15细胞、HCT116细胞增殖, 并诱导细胞凋亡。在HCT116细胞中, hMLH1错配修复缺失型细胞对和厚朴酚的敏感性高于完整型细胞。和厚朴酚是通过调控JNK/Nur77/AMPK、TGF- β 1/p38MAPK/Hippo、BMP7/TGF- β 1/p53和BMP7/PTEN/AKT 4条信号转导通路诱导结直肠癌细胞凋亡, 还通过抑制血管内皮生长因子的表达, 阻滞肿瘤内新生血管形成, 抑制结直肠癌生长。和厚朴酚及厚朴酚还能抑制胃癌MGC-803细胞和SGC-7901细胞的增殖。

关键词: 和厚朴酚; 厚朴酚; 抗肿瘤; 结直肠癌; 胃癌; 作用机制

中图分类号: R287.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2022) 04-0810-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.04.027

Research advances in pharmacologic effects and mechanism of honokiol and magnolol against colorectal cancer and gastric carcinoma

ZHANG Mingfa, SHEN Yaqin

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

Abstract: Honokiol and magnolol are hydrophobic isomer of biphenol-type structure. Honokiol has the effects in the prophylaxis and treatment for growth of transplantation tumor of colorectal cancer CT26 cells or RKO cells in mice and prolong survival time in mice with bearing tumor. Honokiol and magnolol inhibit proliferation and induce apoptosis in association with dosage on colorectal cancer SW480 cells, SW620 cells, LoVo cells, LS180 cells, TC26 cells, RKO cells, Caco-2 cells, COLO-205 cells, HCT-9 cells, HCT15 cells, and HCT116 cells *in vitro*. In HCT116 cells, sensibility of hMLH1 mismatch repair defective HCT116 cells to honokiol is higher than hMLH1 mismatch repair proficient HCT116 cells. Honokiol induces colorectal cancer cells apoptosis by regulating four signaling pathways of JNK/Nur77/AMPK, TGF- β 1/p38MAPK/Hippo, BMP7/TGF- β 1/p53, and BMP7/PTEN/AKT. Honokiol inhibits too growth of colorectal cancer cells by down-regulating the expression of VEGF and decreasing tumor angiogenesis. Honokiol and magnolol inhibit proliferation of gastric carcinoma MGC-803 cells and SGC-7901 cells.

Key words: honokiol; magnolol; anticancer; colorectal cancer; gastric carcinoma; active mechanism

在全球范围内癌症是导致人类死亡的第2大原因,也是提高预期寿命的重要障碍。2020年全球约有1 930万新发癌症病例和近1 000万癌症死亡病例,其中结直肠癌和胃癌的发病率分别占10.0%和5.6%,分别排在发病率的第3位和第5位;结直肠癌和胃癌的癌症死亡率分别为9.4%和7.7%,分别排在癌症死亡率的第2位和第4位^[1]。在中国,2020年癌症新发病例456.9万,其中结直肠癌和胃癌发病率分别占12.2%和10.5%,分别排在第2位和第3

位;2020年中国癌症死亡人数300.3万,其中结直肠癌和胃癌分别占9.5%和12.4%,分别排在癌症死亡率的第5位和第3位,中国结直肠癌和胃癌的发病率均超过世界平均水平^[1]。中国2020年胃癌和结直肠癌的新发病例分别为478 789例和555 477例,均列世界第1,分别占世界相应癌症的43.94%和28.76%;死亡病例数分别为373 789例和286 162例,也均列世界第1^[2],说明中国治疗胃癌和结直肠癌的方案仍需提高,仍需研发新的治疗药物。

收稿日期: 2022-02-18

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

目前胃癌和结直肠癌的治疗以化疗和手术治疗为主,且手术后复发率高。为了寻找更有效且毒性小的治疗药物,越来越多的研究人员将视线转向来自于中药的单体成分。和厚朴酚(honokiol)及厚朴酚(magnolol)是从中药厚朴(来源于厚朴 *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)中提取到的木脂素类化合物,是疏水性的联苯酚类结构的同分异构体,也是厚朴的主要活性成分,具有广泛的药理活性,如抗菌、抗炎等^[3-4]。近年来和厚朴酚及厚朴酚的抗肿瘤研究受到关注,已有大量的科研论文发表,笔者将按照肿瘤侵袭器官系统的不同分别进行综述,本文就和厚朴酚及厚朴酚抗结直肠癌和胃癌的药理作用及其机制作一综述,以期为其在防治结直肠癌和胃癌的深入研究及新药研发提供参考。

1 抗结直肠癌

和厚朴酚与厚朴酚抗结直肠癌的药理作用研究较多,有的深入到分子水平。

1.1 和厚朴酚

1.1.1 抗结直肠癌 SW480 细胞 陈菲^[5]报道和厚朴酚作用于结直肠癌 SW480 细胞 68 h 时抑制肿瘤细胞增殖的半数有效浓度(IC_{50})为 $12.98 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。谭茵等^[6]报道和厚朴酚作用于 SW480 细胞 24、48、72 h 的 IC_{50} 分别为 54.36 、 44.72 、 $36.20 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,也能浓度相关地使 SW480 细胞周期滞留在 G_0/G_1 期,细胞核出现典型的凋亡小体,并激活细胞内的半胱天冬酶-3、半胱天冬酶-8 和半胱天冬酶-9。李红梅等^[7]报道和厚朴酚作用于 SW480 细胞 48 h 抑制增殖的 IC_{50} 为 $14.15 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,而水溶性高的和厚朴酚-4'-*O*- β -D-吡喃型葡萄糖的 IC_{50} 却提高到 $93.36 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,说明提高和厚朴酚的水溶性反而会降低其抑制 SW480 细胞增殖的活性。李沁^[8]和马妍^[9]也报道和厚朴酚 $20 \sim 35 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度和时间相关地抑制 SW480 细胞增殖。

吴丹^[10]报道和厚朴酚 $20 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 诱导 SW480 细胞的凋亡标志蛋白聚 ADP 核糖聚合酶(PARP)切割并引起细胞凋亡;在下调孤儿核受体神经生长因子诱导的基因 B(Nur77)的蛋白水平后,上调磷酸化 AMP 依赖的蛋白激酶(AMPK)蛋白水平,也持续激活丝裂原活化蛋白激酶(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 (TNF- α)上调 Nur77 和下调磷

酸化 AMPK 水平,并认为是通过泛素化-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。

1.1.2 抗结直肠癌 SW620 细胞 刘荣兴^[11]报道和厚朴酚 2 、 3 、 4 、 5 、 $6 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度和时间相关地抑制结直肠癌 SW620 细胞增殖,上调增殖细胞核抗原(PCNA)、Bad、p53、磷酸化 p53 和骨形态发生蛋白-7(BMP7)的表达,使细胞周期滞留在 S 期,而 G_1 和 G_2 期细胞数减少,并诱导肿瘤细胞凋亡。

李沁^[8]通过实验发现和厚朴酚 20 、 25 、 $30 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度和时间相关地抑制 SW620 细胞增殖,使细胞周期滞留在 G_0/G_1 期,并抑制集落形成,下调增殖细胞核抗原(PCNA)和 Bcl-2 的表达,上调 Bad 表达并诱导凋亡;和厚朴酚还能上调 BMP7 的基因和蛋白表达,促进转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)表达并活化 p53;由于过表达 BMP7 可削弱和厚朴酚的上调 TGF- $\beta 1$ 和 p53 的蛋白水平作用,TGF- $\beta 1$ 选择性抑制剂 LY364947 可对抗和厚朴酚上调磷酸化 p53 表达;在和厚朴酚作用于过表达 BMP7 的 SW620 细胞或作用于沉默 BMP7 表达的 SW620 细胞时,LY364947 下调磷酸化 p53 蛋白的作用分别被削弱或增强,说明和厚朴酚是通过激活 BMP7 并上调 TGF- $\beta 1$ 的表达,即通过非经典的 TGF- $\beta 1$ 信号转导通路激活 p53 的表达,发挥抑制癌细胞增殖并诱导其凋亡。

马妍^[9]报道和厚朴酚 $10 \sim 35 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度和时间相关地抑制结直肠癌 SW620、SW480、LoVo、Caco-2、HT29、HCT116 细胞增殖,其中 SW620 细胞对和厚朴酚最敏感,因此选择 15 、 20 、 $25 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和厚朴酚对 SW620 细胞做进一步研究,发现和厚朴酚也浓度相关地抑制 SW620 细胞的集落形成,使细胞周期滞留在 G_1 期,并上调 PCNA(而李沁报道的是下调)和 Bad 的基因和蛋白表达,下调 Bcl-2 的基因和蛋白表达,并诱导细胞凋亡;也浓度相关地上调 BMP7 的基因和蛋白表达,过表达 BMP7 或沉默 BMP7 表达可分别促进或部分逆转和厚朴酚对 PCNA、Bad、Bcl-2 的调控作用;也能浓度相关地下调 BMP7 对非经典通路的蛋白激酶 B(Akt)1/2/3 信号的磷酸化水平,不影响其经典的 BMP/Smad1/5/8 蛋白水平,而过表达 BMP7 或沉默 BMP7 表达也可分别增强或部分逆转和厚朴酚对 Akt1/2/3 的磷酸化,认为和厚朴酚是通过上调 BMP7 表达,增强磷酸

酶和张力蛋白同源基因(PTEN)的功能,抑制磷脂酰肌醇-3激酶PI3K/Akt信号转导,产生抗肿瘤作用。

刘晓璐等^[12]报道和厚朴酚15~35 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度和时间相关地抑制SW620细胞增殖和集落形成,使细胞周期滞留在G₁期,促进细胞凋亡;上调PCNA、Bad、TGF- β 1的蛋白表达,不影响Smad2/3蛋白水平及其磷酸化,但能增加磷酸化p38 MAPK水平和Hippo信号通路下游的转录共激活因子相关蛋白(YAP)的磷酸化,而过表达TGF- β 1或TGF- β 1抑制剂LY364947能分别增强或减弱和厚朴酚对p38和YAP磷酸化的调控作用,认为和厚朴酚也可通过上调TGF- β 1的表达,激活p38 MAPK信号通路,促进Hippo下游的YAP磷酸化而诱导SW620细胞凋亡。即和厚朴酚可通过调控TGF- β 1/p38 MAPK/Hippo、BMP7/TGF- β 1/p53和BMP7/PTEN/AKT共3条信号转导通路促进SW620细胞凋亡。

1.1.3 抗结直肠癌HCT116细胞 和厚朴酚浓度和时间相关地抑制结直肠癌HCT116细胞增殖并诱导凋亡^[8-8, 13-14]。刘荣兴等^[13]报道和厚朴酚0.5~2.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 可浓度和时间相关地抑制HCT116细胞增殖,而抑制SW620、LoVo细胞增殖的浓度需要2~6 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$;也能上调HCT116细胞的PCNA、Bad、p53、磷酸化p53和BMP7的表达,使细胞周期滞留在S期、而G₁期和G₂期细胞数减少,并诱导细胞凋亡;p53外源性过表达腺病毒能增强和厚朴酚而p53抑制剂(PFT)能部分对抗和厚朴酚对HAT116细胞的增殖抑制作用和上调p53和磷酸化p53表达作用;BMP7外源性过表达腺病毒能增强而BMP7的抗体能部分对抗和厚朴酚的增殖抑制作用,提示和厚朴酚可能是通过上调BMP7和p53的表达诱导结直肠癌凋亡。

贺志云^[14]报道和厚朴酚均能浓度和时间相关地抑制hMLH1错配修复基因缺失型HCT116细胞、HCT116-CH2细胞(系转染染色体2的hMLH1仍然缺失的细胞)和HCT116-CH3细胞(系转染染色体3的hMLH1完整型细胞)增殖和集落形成并诱导凋亡,使细胞周期滞留在G₀/G₁期,和厚朴酚对前2种hMLH1缺失型细胞的抑制作用强于对hMLH1完整型HCT116-CH细胞;和厚朴酚作用48 h对前2种缺失型细胞增殖的IC₅₀均为35 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,对hMLH1完整型HCT116-CH3细胞增殖的IC₅₀为45 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$;和厚朴酚能激活hMLH1缺失型HCT116细胞内的半胱天冬酶系统和上调磷酸化p53的蛋白表达、促

凋亡基因Bax,下调抑凋亡基因Bcl-2、细胞周期蛋白-B1、细胞周期蛋白-D1的表达;和厚朴酚对hMLH1完整型HCT116-CH3细胞也具有上述作用,除了不能激活p53(即不能使p53磷酸化,反而能对抗 γ -射线升高磷酸化p53水平的作用)外。和厚朴酚能显著增强各种HCT116细胞对 γ -射线的敏感性,但增强 γ -射线对hMLH1缺失型HCT116细胞增殖抑制和诱导凋亡的作用强于对完整型HCT116细胞,这可能与hMLH1基因抑制抑癌蛋白p53的功能活性有关。Mohamed等^[15]报道HCT116p53^{-/-}细胞对和厚朴酚无抗药性。

1.1.4 抗其他结直肠癌细胞 马妍^[9]和刘荣兴^[11]均报道和厚朴酚浓度和时间相关地抑制结直肠癌LoVo细胞增殖,并诱导其凋亡、上调BMP7、p53和磷酸化p53的表达。吴柯等^[16]报道和厚朴酚10、15、20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度和时间相关地抑制LoVo细胞增殖、PCNA蛋白表达和荧光素酶活性,上调半胱天冬酶-3蛋白表达,认为和厚朴酚是通过抑制Wnt信号通路中的 β -连环蛋白(β -catenin)/T细胞因子-4(Tcf4)转录活性,诱导LoVo细胞凋亡。

陈菲^[5]报道和厚朴酚5~15 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度相关地抑制结直肠癌LS180细胞增殖,作用68 h时抑制增殖的IC₅₀为11.16 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。马妍^[9]还报道和厚朴酚10~35 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 可浓度和时间相关地抑制结直肠癌HT29细胞、Caco-2细胞增殖。而和厚朴酚抑制结直肠癌HCT15细胞增殖的IC₅₀为3.0 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

袁铸^[17]报道和厚朴酚作用24 h抑制结直肠癌CT26细胞增殖的IC₅₀为12 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。PNAS-4是DNA损伤的早期应答蛋白,可诱导癌细胞凋亡,CT26肿瘤细胞转染上PNAS-4基因可增强和厚朴酚对CT26细胞增殖抑制和凋亡的诱导作用。给小鼠接种CT26结肠癌细胞后第10天开始连续28 d每天ip和厚朴酚15 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,可显著减慢肿瘤在小鼠体内生长,使荷瘤小鼠的生存期明显延长,这是因为和厚朴酚使荷瘤小鼠肿瘤周围及内部新生血管形成明显减少、微血管密度明显降低、肿瘤组织凋亡细胞数增多的原因。在和厚朴酚治疗肿瘤的同时加用PNAS-4基因治疗,则和厚朴酚的上述作用被进一步增强。

陈菲^[5]报道给已经建立起结直肠癌RKO细胞实体瘤或腹水瘤模型裸鼠,连续21 d隔天ig和厚朴酚5 mg,能显著抑制肿瘤生长,实体瘤平均生长率为90.1%,明显低于模型对照组的162.6%,使RKO细胞腹水瘤裸鼠的平均寿命由模型对照组的22.1 d

显著延长至50.9 d;离体实验发现和厚朴酚 $5\sim 15\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度相关地诱导RKO细胞凋亡,上调促凋亡因子Bid、下调抑凋亡因子Bcl-XL以及激活线粒体依赖的半胱天冬酶通路,但不影响p53、Bcl-2和Bax的基因与蛋白表达。由于和厚朴酚对3种不同p53表达类型的结直肠癌RKO、SW480和LS180细胞表现出同等程度的增殖抑制作用(68 h的 IC_{50} 分别为 10.33 、 12.98 、 $11.16\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$),可见上调p53在其抗结直肠癌的机制中不起主导作用;和厚朴酚高浓度($5\sim 15\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$)诱导RKO细胞凋亡的同时急速增加活性氧生成,在低于诱导凋亡的浓度($0.1\sim 5.0\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$)时反而抑制活性氧生成,并认为高浓度时产生的大量活性氧抑制了MAPK磷酸化,导致RKO细胞凋亡,表现为细胞周期滞留在 G_0/G_1 期、S期和 G_2/M 期细胞数减少;由于和厚朴酚低浓度($0.1\sim 1.0\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$)时浓度相关地下调氯化钴致低氧引起的缺氧诱导因子-1 α 的蛋白积聚及其下游血管内皮生长因子(VEGF)的基因和蛋白表达,也能下调诱导型一氧化氮合酶和热休克蛋白-70的基因和蛋白表达,认为低浓度和厚朴酚通过抑制活性氧生成,阻滞PI3K/Akt通路,下调缺氧诱导因子-1 α 及其下游的VEGF的表达,抑制肿瘤组织的血管形成。王嘉等^[18]也报道和厚朴酚抑制RKO细胞增殖的 IC_{50} 为 $42\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,而抑制人脐静脉内皮细胞和人成纤维细胞增殖的 IC_{50} 分别为 14.5 、 $150\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,说明血管内皮细胞对和厚朴酚敏感;每只动物给予和厚朴酚 0.1 、 $0.2\text{ }\mu\text{g}$ 时显著抑制鸡胚尿囊膜新生血管形成,抑制率分别为58%和86%;和厚朴酚浓度在 10 、 $20\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 也能显著抑制RKO细胞内VEGF-A的基因和蛋白表达,证实和厚朴酚在低浓度即可抑制血管形成。

1.2 厚朴酚

Lin等^[19-20]报道 $100\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 厚朴酚可诱导结直肠癌COLO-205细胞凋亡,但不引起人脐静脉内皮细胞凋亡。厚朴酚 $3\sim 10\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度相关地抑制COLO-205细胞增殖和DNA合成,但不影响人脐静脉内皮细胞、角质形成细胞和成纤维细胞增殖,即对正常细胞无毒性;厚朴酚上调COLO细胞表达p21,抑制DNA合成(阻滞 ^3H 胸苷掺入),使细胞周期滞留在 G_0/G_1 期;给皮下接种COLO细胞形成实体瘤的裸鼠每天ip厚朴酚可抑制肿瘤生长,并可见肿瘤组织凋亡和p21蛋白水平升高。

Park等^[21]报道厚朴酚浓度和时间相关地抑制HCT116细胞增殖,并诱导细胞凋亡, $50\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 厚

朴酚作用24 h可使HCT116细胞的凋亡率达到76.1%,认为厚朴酚是通过激活AMPK信号通路,引起线粒体细胞色素C释放,激活半胱天冬酶-3,上调p53和Bax的表达和下调Bcl-2的表达,导致HCT116细胞凋亡并抑制肿瘤迁移和侵袭。Chei等^[22]认为厚朴酚是通过抑制TGF- β 信号转导,下调磷酸化细胞外调节蛋白激酶(ERK)、糖原合成酶激酶-3p、Smad以及间充质标志物N-钙黏蛋白、TWIST1、蛞蝓状蛋白(Slug)、蜗牛状蛋白(Snail)的表达,上调上皮标志物E-钙黏蛋白、紧密连接蛋白-1(ZO-1)、封闭蛋白(claudin),有效阻滞HCT116细胞的上皮间质转化,从而抑制肿瘤细胞迁移。

何胜利等^[23]报道厚朴酚 $25\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 能抑制人结肠癌HCT-8细胞增殖,并诱导其凋亡,上调分泌型卷曲蛋白-4(SFRP4)、但下调 β -连环蛋白表达的作用不显著;与 $1\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的5-氟尿嘧啶联用,较单用5-氟尿嘧啶的上述作用进一步增强,并使下调 β -连环蛋白表达的作用更显著,使细胞周期滞留在 G_0/G_1 期、使S期和 G_2/M 期细胞显著下降。厚朴酚抑制结直肠癌HCT15细胞增殖的 IC_{50} 为 $4.0\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,高于和厚朴酚的 $3.0\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。李红梅等^[7]报道厚朴酚作用48 h,抑制SW480细胞增殖的 IC_{50} 为 $93.36\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,高于和厚朴酚的 $14.15\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,说明在离体实验中厚朴酚抗结直肠癌的作用弱于和厚朴酚。

2 抗胃癌

罗斯满等^[24]报道厚朴酚 20 、 40 、 $80\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度和时间相关地抑制胃癌SGC-7901细胞增殖,均能浓度相关地使SGC-7901细胞滞留在 G_1 期、S期和 G_2 期细胞数减少;下调细胞周期蛋白-D1、细胞周期蛋白-E、细胞周期依赖性蛋白激酶-2和Bcl-2的表达,上调Bax和裂解的半胱天冬酶-3的表达,提高SGC-791细胞的早期和晚期凋亡率。

王春玲等^[25]报道和厚朴酚 $20\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 作用2 h,对人胃癌MGC-803细胞具有快速而不可逆的杀伤作用;和厚朴酚或青蒿素作用48 h,抑制MGC-803细胞增殖的 IC_{50} 分别为 3.96 、 $64.85\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$; $3.5\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 和厚朴酚与低浓度(7.5 、 10.0 、 $12.5\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$)青蒿素联用对体外MGC-803细胞增殖的抑制呈相加作用,交互效应值分别为 1.12 、 1.04 、 1.05 ;与较高浓度(15 、 20 、 $30\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$)青蒿素联用则呈协同作用,交互效应值分别为 1.24 、 1.31 、 1.21 ; $2\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 和厚朴酚分别与 7.5 、 10 、 12.5 、 15 、 20 、 $30\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 青蒿素联用,抑制MGC-803细胞增殖呈协同作用,交互效应值分别为 1.25 、 1.16 、 1.39 、 1.32 、 1.28 、 1.27 ,说明小于 IC_{50} 的低

浓度和厚朴酚与小于 IC_{50} 的青蒿素联用对 MGC-803 细胞产生协同的抑制增殖作用。

3 结语

厚朴首载于《神农本草经》，具有燥湿消痰、下气除满的功效，在中成药与经典名方中有广泛应用，如厚朴温中汤、半夏厚朴汤等，有人用系统药理学方法揭示了厚朴对肠动力、炎症、糖尿病、血栓和癌症的药理机制^[26]。现阶段对厚朴有效成分研究最多的单体化合物是和厚朴酚及厚朴酮，其对直肠癌和胃癌细胞有抑制作用，在阐明这两个化合物的作用靶点与毒理学的前提下，极具开发为新药的潜力。

和厚朴酚能防治结直肠癌 CT26 细胞或 RKO 细胞移植瘤在小鼠体内生长，并延长荷瘤小鼠的生存天数。体外实验发现和厚朴酚及厚朴酮能浓度相关地抑制结直肠癌 SW480 细胞、SW620 细胞、LoVo 细胞、LS180 细胞、CT26 细胞、RKO 细胞、Caco-2 细胞、COLO-205 细胞、HCT-8 细胞、HCT15 细胞、HCT116 细胞的增殖，并能诱导凋亡。在 HCT116 细胞中，hMLH1 错配修复缺失型细胞对和厚朴酚的敏感性高于完整型细胞。和厚朴酚是通过调控 JNK/Nur77/AMPK、TGF- β 1/p38 MAPK/Hippo、BMP7/TGF- β 1/p53 和 BMP7/PTEN/AKT 4 条信号转导通路诱导结直肠癌细胞凋亡。和厚朴酚还通过抑制 VEGF 的表达，阻滞肿瘤内新生血管形成，抑制结直肠癌生长。和厚朴酚及厚朴酮还能抑制胃癌 MGC-803 细胞和 SGC-7901 细胞增殖。

结直肠癌和胃癌在中国高发，2020 年分别排在恶性肿瘤的前第 2 和第 3 位，而死亡率分别排在前第 5 和第 3 位，说明胃癌也是导致我国癌症患者死亡的主要原因之一。但是，目前关于和厚朴酚及厚朴酮抗胃癌的药理研究比较少，有关机制研究更是凤毛麟角，因此加强和厚朴酚及厚朴酮抗胃癌的研究是必要而现实的。同时，和厚朴酚抗癌作用的研究报道多于厚朴酚，可能与有些报道认为和厚朴酮抗癌作用强度高于厚朴酚，导致许多研究者把注意力集中到和厚朴酚有关。实际上，和厚朴酮抗肿瘤作用是否强于厚朴酚尚无定论。在抗菌方面，厚朴酮的抗菌作用强于和厚朴酚^[3]；在抗炎方面，厚朴酮的作用相同于和厚朴酚^[4]，因此建议今后可加强厚朴酮及和厚朴酮抗肿瘤作用的比较研究。

另外，厚朴酚在厚朴药材中的含量往往高于和厚朴酮，有的甚至高出 6~7 倍^[27]。而厚朴酮的毒性很低，小鼠 ig 厚朴酮的急性毒性半数致死量 (LD_{50})

为 $4\,241\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、ip 给药的 LD_{50} 为 $616\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，大鼠 ig 给药的 LD_{50} 为 $4\,553\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ；给大鼠连续 60 d 每天 ig 厚朴酚 50、500、1 500 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的亚急性毒性实验发现 50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组无毒副作用；500 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组的部分大鼠出现腹泻、消瘦、体质量增长减慢；1 500 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组大鼠有 9 只死亡，死亡原因系长期腹泻、中毒性肠炎及肠梗阻；中、高剂量组大鼠肝脏、肾脏系数明显增大并出现轻微浊肿和水样变性，对其他脏器无明显影响，也不影响血常规的各项参数^[28]。提示厚朴酮毒性较低，加之植物来源丰富，生产提取率高，值得新药研发人员对厚朴酮抗肿瘤作用进行深入探讨。有关和厚朴酮的毒性研究至今未见报道，后续在清楚其毒性情况下再决定是否开展抗肿瘤研究。

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.
Liu Z C, Li Z X, Zhang Y, et al. Interpretation on the report of global cancers statistics 2020 [J]. J Multidisc Cancer Man Elec Ver, 2021, 7(2): 1-14.
- [2] 周家琛, 郑荣寿, 王少明, 等. 2020 年中国和世界部分国家主要消化道肿瘤负担比较 [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 26-32.
Zhou J C, Zheng R S, Wang S M, et al. Comparison between the burden of major digestive tract cancers in China and 19 countries in the world in 2020 [J]. J Multidisc Cancer Man Elec Ver, 2021, 7(2): 26-32.
- [3] 张明发, 沈雅琴. 中药厚朴及其成分厚朴酚与和厚朴酮体外抗各种球菌的药理作用研究进展 [J]. 抗感染药学, 2021, 18(9): 1241-1244.
Zhang M F, Shen Y Q. Research progress in anti-coccus effects of *Magnoliae Officinalis Cortex*, magnolol and honokiol on various coccus *in vitro* [J]. Anti Infect Pharm, 2021, 18(9): 1241-1244.
- [4] 张明发, 沈雅琴. 厚朴提取物、厚朴酚及和厚朴酮的抗炎作用及其机制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(12): 2739-2746.
Zhang M F, Shen Y Q. Research advances on anti-inflammation and their mechanism of extract, magnolol and honokiol from *Magnoliae Officinalis Cortex* [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(12): 2739-2746.
- [5] 陈菲. 和厚朴酮多途径抗肿瘤机制研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2004.
Chen F. Study on the anticancer activities of honokiol in human colorectal cancer RKO cell [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2004.

- [6] 谭茵, 莫立乾, 蔡玉婷, 等. 和厚朴酚对结肠癌细胞生长影响及Caspase凋亡途径相关蛋白的表达研究[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(14): 2509-2511.
Tan Y, Mo L Q, Cai Y T, et al. Effects of honokiol on the proliferation and the apoptosis related protein expression of caspase pathway in human colorectal carcinoma cell line SW480 *in vitro* [J]. J Pract Med, 2011, 27(14): 2509-2511.
- [7] 李红梅, 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.
Li H M, Li J, Jin W, et al. Transglycosylation of neolignans by enzymatic synthesis and evaluation of their antitumor activity [J]. J South Med Univ, 2015, 35(11): 1570-1574.
- [8] 李沁. 和厚朴酚抑制结肠癌SW620细胞增殖与BMP7/TGF- β 1/p53信号传导的关系研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2020.
Li X. Investigation on the relationship between anti-proliferation effect of honokiol on human colon cancer SW620 cells and BMP7/TGF- β 1/p53 signaling pathway [D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2020.
- [9] 马妍. 和厚朴酚抑制结肠癌SW620细胞增殖与BMP7/PTEN/AKT信号传导的关系研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2019.
Ma Y. Study on the relationship between anti-proliferative effect of honokiol on human colon cancer cell line SW620 and BMP7/PTEN/AKT signalling pathway [D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2019.
- [10] 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.
Wu D. The mechanism of honokiol induced cancer cell apoptosis via antagonizing TNF- α induced Nur77/LKB1 survival signaling pathway [D]. Xiamen: Xiamen University, 2014.
- [11] 刘荣兴. BMP7调节和厚朴酚抗结肠癌细胞增殖作用与p53的关系研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2018.
Liu R X. BMP7 mediates the anticancer effect of honokiol by upregulating p53 in HCT116 cells [D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2018.
- [12] 刘晓璐, 马妍, 刘荣兴, 等. 和厚朴酚抑制结肠癌SW620细胞增殖与TGF- β 1/p38MAPK/Hippo信号传导的关系[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(11): 1577-1584.
Liu X L, Ma Y, Liu R X, et al. Inhibitory growth effect of honokiol and TGF- β 1/p38MAPK/Hippo signaling pathway in human colon cancer cells [J]. Chin Pharmacol Bull, 2021, 37(11): 1577-1584.
- [13] 刘荣兴, 胡培, 马妍, 等. 和厚朴酚抑制结肠癌细胞增殖与骨形态发生蛋白7关系的研究[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(7): 1012-1019.
Liu R X, Hu P, Ma Y, et al. Inhibitory growth effect of honokiol and BMP7 in human colon cancer cells [J]. Chin Pharmacol Bull, 2018, 34(7): 1012-1019.
- [14] 贺志云. 和厚朴酚对人结肠癌细胞放疗增敏的实验研究——错配修复缺陷的调控作用[D]. 兰州: 兰州大学, 2012.
He Z Y. Honokiol radiosensitizes colorectal cancer cells: enhanced activity in cells with mismatch repair defects [D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2012.
- [15] 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.
- [16] 吴柯, 薛莱, 韩萍. 和厚朴酚对人结肠癌细胞及Wnt信号通路的影响及调控作用[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(12): 1643-1645, 1649.
Wu K, Xue L, Han P. Effect of honokiol on human colon cancer cells and Wnt signaling pathway [J]. Lab Med Clin, 2019, 16(12): 1643-1645, 1649.
- [17] 袁铸. 小鼠PNAS-4基因的克隆、特征及其对顺铂和和厚朴酚抗肿瘤效果的增强作用[D]. 成都: 四川大学, 2007.
Yuan Z. Cloning, characteristics of mouse PNAS-4 gene and its function about enhancing the antineoplastic effects of cisplatin and honokiol [D]. Chengdu: Sichuan University, 2007.
- [18] 王嘉, 王弢, 王自强, 等. 和厚朴酚抗血管生成作用的实验研究[J]. 肿瘤, 2007, 27(7): 527-530.
Wang J, Wang T, Wang Z Q, et al. The experimental study on the anti-angiogenic effect of honokiol [J]. Tumor, 2007, 27(7): 527-530.
- [19] Lin S Y, Chang Y T, Liu J D, et al. Molecular mechanism of apoptosis induced by magnolol in colon and liver cancer cells [J]. Mol Carcinog, 2001, 32(2): 73-83.
- [20] Lin S Y, Liu J D, Chang H C, et al. Magnolol suppresses proliferation of cultured human colon and liver cancer cells by inhibiting DNA synthesis and activating apoptosis [J]. J Cell Biochem, 2002, 84(3): 532-544.
- [21] Park J B, Lee M S, Cha E Y, et al. Magnolol-induced apoptosis in HCT-116 colon cancer cells is associated with the AMP-activated protein kinase signaling pathway [J]. Pharm Bull, 2012, 35(9): 1614-1620.
- [22] Chei S, Oh H J, Song J H, et al. Magnolol suppresses TGF- β -induced epithelial-to-mesenchymal in human colorectal cancer cells [J]. Front Oncol, 2019, 9: 752. doi: 10.3389/fonc.2019.00752.

- [23] 何胜利, 沈 婕, 徐选福, 等. 厚朴酚联合 5-FU 对人结肠癌 HCT-8 细胞增殖和 SFRP-4 表达的影响 [J]. 肿瘤, 2014, 34(12): 1097-1101.
He S L, Shen J, Xu X F, et al. Effects of magnolol in combination with 5-FU on cell proliferation and SFRP-4 expression of human colon cancer HCT-8 cells [J]. Tumor, 2014, 34(12): 1097-1101.
- [24] 罗斯满, 杜 刚, 泽郎哈姆, 等. 厚朴酚对胃癌细胞增殖及凋亡的影响及机制研究 [J]. 中华普外科手术学杂志: 电子版, 2019, 13(3): 259-261.
Lou S M, Du G, Ze L H M, et al. Mechanism investigation of magnolol on proliferation and apoptosis of gastric cancer cells [J]. Chin J Oper Proc Gen Surg: Elec Ed, 2019, 13(3): 259-261.
- [25] 王春玲, 赖小平, 吴安国. 和厚朴酚与青蒿素体外抗人胃癌 MGC-803 细胞的作用研究 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(2): 407-410.
Wang C L, Lai X P, Wu A G. Anti-tumor effect of honokiol and its combination with artemisinin on MGC-803 cells [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2012, 23(2): 407-410.
- [26] 王艳艳, 王团结, 丁琳琳, 等. 基于系统药理学的厚朴药理作用机制探究 [J]. 中草药, 2019, 50(24): 6024-6031.
Wang Y Y, Wang T J, Ding L L, et al. Exploring pharmacological mechanism of *Magnoliae Officinalis Cortex* based on systems pharmacology [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(24): 6024-6031.
- [27] 斯金平, 童再康, 曾燕如. 厚朴质量的研究 [J]. 中国中药杂志, 2000, 25(8): 466-469.
Si J P, Tong Z K, Zeng Y R. A study on bark quality of *Magnolia officinalis* Rehd. et Wils. [J]. Chin J Chin Mater Med, 2000, 25(8): 466-469.
- [28] 高 崎, 卢广玉, 徐冠申. 厚朴酚的毒性研究 [J]. 中药药理与临床, 1985, 1(1): 208.
Gao Q, Lu G Y, Xu G S. Study on toxicity of magnolol [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 1985, 1(1): 208.

[责任编辑 李红珠]