

和厚朴酚及厚朴酚抗肝癌、胆囊癌和胰腺癌的药理作用及机制研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201204

摘要: 和厚朴酚及厚朴酚是疏水性烯丙基联苯类结构的同分异构体。和厚朴酚能防治肝癌 HepG2、H22 细胞, 胆囊癌 SGC-996、GBC-SD 细胞, 胰腺癌 PANC-1 细胞移植瘤在裸鼠体内生长或肺部转移。厚朴酚能防治胰腺癌 PANC-1 细胞移植瘤在裸鼠体内生长。体外实验发现和厚朴酚及厚朴酚能浓度相关地抑制肝癌 HepG2 细胞、Hep3B 细胞、SMMC-7721 细胞、HCCLM3 细胞、H22 细胞、7703 细胞, 胆囊癌 SGC-996 细胞、GBC-SD 细胞、N02 细胞、OCUG-1 细胞, 胰腺癌 PANC-1 细胞、SW1990 细胞、Miapaca 细胞、CFPAC-1 细胞、ASPC-1 细胞、MIAPa Ca-2 细胞增殖并诱导其凋亡。和厚朴酚及厚朴酚可能是通过活化 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号、抑制核因子- κ B (NF- κ B) 信号、调控 JNK/DR 和 JNK/Nur77/AMPK 信号通路以及下调 Wnt/ β -连环蛋白、转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)/Smad 和磷酸化磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K) /磷酸化蛋白激酶 B (AKT) 信号通路, 上调组织蛋白酶-D 的表达, 逆转上皮-间质转化, 抑制癌细胞增殖、迁移和侵袭。

关键词: 和厚朴酚; 厚朴酚; 抗肿瘤; 肝癌; 胆囊癌; 胰腺癌; 作用机制

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2022) 05-1003-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.05.026

Research advances in pharmacologic effects and mechanism of honokiol and magnolol against liver cancer, gallbladder cancer and pancreatic cancer

ZHANG Mingfa, SHEN Yaqin

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

Abstract: Honokiol and magnolol are hydrophobic isomer of propenyl biphenol-type structure. Honokiol has the effects in the prophylaxis and treatment for growth or lung metastasis of transplantation tumor of liver cancer HepG2 cells or H22 cells, gallbladder cancer SGC-996 cells or GBC-SD Cells, pancreatic cancer PANC-1 cells in nude mice. Magnolol has the prophylaxis and treatment for growth of transplantation tumor of PANC-1 cells in nude mice. Honokiol and magnolol inhibit proliferation and induce apoptosis in association with dosage on liver cancer HepG2 cells, Hep3B cells, SMMC-7721 cells, HCCLM3 cells, H22 cells, 7703 cells, and gallbladder cancer SGC-996 cells, GBC-SD cells, N02 cells, OCUG-1 cells, and pancreatic cancer PANC-1 cells, SW1990 cells, Miapaca cells, CFPAC-1 cells, ASPC-1 cells, MIAPa Ca cells *in vitro*. Honokiol and magnolol inhibit proliferation, migration and invasion by activating p38MAPK signal, and inhibiting NF- κ B signal, and regulating signaling pathway of JNK/DR and JNK/Nur77/AMPK, and down-regulating signaling pathways of Wnt/ β -catenin, TGF- β 1/Smad and PI3K/AKT, and up-regulating the expression of cathepsin D, reversing epithelial mesenchymal transition (EMT).

Key words: honokiol; magnolol; anticancer; liver cancer; gallbladder cancer; pancreatic cancer; 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。国际癌症研究机构发布了《2020年全球癌症统计报告:全球185个国家36种癌症发病率和死亡率的估计》的报告^[1],指出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,其中肝癌的发病率为4.7%,在总癌症发病率中排在第6位,但肝癌死亡率排在

第3位(为8.3%),胰腺癌死亡率为4.7%(排在第7位);在中国,2020年癌症新发病例456.9万,其中肝癌发病率为9.0%,胰腺癌发病率为2.7%,分别排在第5位和第8位,但在中国癌症死亡率中肝癌为13.0%(排在第2位),胰腺癌为4.1%(排在第6位),可见中国在防治肝癌和胰腺癌方面落后于世界平均水平。

收稿日期: 2022-02-28

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

目前消化系统肿瘤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. 的干燥树干皮、根皮及枝皮)中提取得到,是疏水性的烯丙基联苯酚类结构的同分异构体,且是厚朴的主要活性成分,具有广泛的药理活性,如抗菌、抗氧化等^[2-3]。近年来和厚朴酚及厚朴酚的抗肿瘤研究受到了很大关注,已有大量论文发表,笔者将按照不同器官或系统的肿瘤细胞分别进行综述,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的综述已经发表^[4],本文综述其抗肝癌、胆囊癌和胰腺癌的药理作用研究进展,为这两个化合物在防治消化系统肿瘤中的进一步研究提供参考。

1 抗肝癌

1.1 和厚朴酚

郭伟等^[5]报道和厚朴酚 20、40、80、160 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 可浓度和时间相关地抑制人肝癌 HepG2 细胞增殖,并激活半胱天冬酶-3、半胱天冬酶-8、半胱天冬酶-9 的活性,诱导 HepG2 细胞凋亡,使癌细胞变圆、膜皱缩、表面产生许多泡状、细胞核皱缩、裂解为碎块、出现圆形小体和 DNA 片段的凋亡形态。

张玉碧等^[6-7]报道和厚朴酚 40、80、160 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 可浓度和时间相关地抑制 HepG2 细胞增殖,并下调核因子- κB (NF- κB)基因表达;但和厚朴酚 50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 不仅不增强磷脂酰乙醇胺诱导 HepG2 细胞凋亡,反而对抗磷脂酰乙醇胺诱导 HepG2 细胞凋亡和抑制细胞增殖;作用 24 h 使磷脂酰乙醇胺诱导的凋亡率由平均 28.32% 降至 14.71%,因此认为和厚朴酚在低浓度时可通过对抗磷脂酰乙醇胺上调 NF- κB 的基因和蛋白表达和下调 NF- κB 抑制因子(I κB)的基因和蛋白表达,保护肝细胞。

吴薇薇^[8]报道和厚朴酚原粉因为水溶性差,其原粉水溶液浓度在 20、60、100 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 作用 48 h 对 HepG2 细胞生长无抑制作用,细胞存活率分别为 96.39%、94.83%、95.46%,100 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度时 HepG2 细胞凋亡率为 16.3%;但如果将其制作成具有高水溶性的和厚朴酚羟丙基- β -环糊精包合物,在相同浓度下可强烈抑制 HepG2 细胞增殖,细胞存活率分别显著降至 41.49%、0.33%、0.09%,100 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度时 HepG2 细胞的凋亡率高达 95.1%,使细胞周期滞留

在 G_0/G_1 期,也能浓度相关地下调 HepG2 细胞 Bcl-2、Bcl-XL 的基因和蛋白表达,上调 p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和半胱天冬酶-3 的基因和蛋白表达。

张瑞等^[9]报道 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 和厚朴酚可抑制 HepG2 细胞的糖酵解,增强 2.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 索拉菲尼对 HepG2 细胞增殖的抑制作用,使细胞凋亡率由原来的 18% 升高到 47%。

吴丹^[10]报道和厚朴酚 1~32 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度相关地抑制 HepG2 细胞生长,5、10、20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 能浓度和时间相关地诱导 HepG2 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 (TNF- α)上调 Nur77 和下调磷酸化 AMPK 水平并促进癌细胞增殖,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。在肝癌 7703 细胞中也观察到和厚朴酚的上述作用,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。而肖嘎等^[11]认为和厚朴酚还可通过激活 JNK 信号通路上调肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)的死亡受体 DR4 和 DR5 的表达,即上调 JNK/DR 信号通路,从而增强 TRAIL 抗肝癌 HepG2 细胞作用。

黄赞等^[12-13]报道和厚朴酚 10~40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度和时间相关地抑制肝癌 Hep3B 细胞增殖和集落形成,作用 24 h 抑制 Hep3B 细胞增殖的半数抑制浓度(IC₅₀)为 22.9 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,但抑制正常肝细胞增殖的 IC₅₀ 大于 40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,使 Hep3B 细胞滞留在 G_1 期、S 期细胞数减少,即阻滞 G_1 期向 S 期转化;下调细胞周期蛋白-D1 表达,上调细胞周期负性调控蛋白 p53、p27、p21 的表达;整体实验发现在裸鼠皮下接种 Hep3B 细胞后 10 d,连续 3 周 ip 和厚朴酚 50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,能抑制荷瘤裸鼠皮下肿瘤生长,肿瘤体积由对照组的平均 0.86 cm^3 降至 0.41 cm^3 ,肿瘤质量由平均 0.86 g 降至 0.43 g。和厚朴酚也能浓度相关地抑制 Hep3B 细胞迁移,下调磷酸化磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)、磷酸化蛋白激酶 B(AKT)、波形蛋白、神经-钙黏蛋白的蛋白表达,上调上皮-钙黏蛋白表达,即和厚朴

酚可通过抑制PI3K/AKT通路逆转上皮-间充质转化,抑制Hep3B细胞迁移和转移;动物整体实验证实了这一判断:在给裸鼠iv Hep3B细胞后1周连续5周ip和厚朴酚 $50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,荷瘤裸鼠体内肺转移瘤结节数目明显少于模型对照组。

董兵轮等^[14]报道和厚朴酚 $1、2、4\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 可浓度相关地抑制人肝癌SMMC-7721细胞增殖、下调转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)和Smad3的基因表达、上调Smad7的基因表达。魏晓等^[15]报道和厚朴酚原药及其脂质体作用24 h,对人肝癌高转移细胞HCCLM3增殖抑制的 IC_{50} 分别为 $155、35.45\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$;在浓度分别为 $15、20\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 作用24 h时,和厚朴酚原药促HCCLM3细胞凋亡率分别为10.78%和9.32%,而其脂质体分别为19.54%和46.70%,可见和厚朴酚脂质体的抗肝癌作用较其原药大为提高。郑欢等^[16]报道给皮下接种肝癌H22细胞后7 d的荷瘤小鼠每天ip和厚朴酚纳米粒 $10、20、40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 连续7 d,呈浓度相关地抑制皮下肿瘤生长,以肿瘤质量计算的抑瘤率分别为25.5%、66.3%、71.2%。

1.2 厚朴酚

李红梅等^[17]报道和厚朴酚作用48 h对人肝癌SMMC7721细胞和HepG2细胞增殖抑制的 IC_{50} 分别为 $24.92、20.51\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,而厚朴酚的 IC_{50} 则分别为 $39.06、31.75\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,厚朴酚对这2种肝癌细胞增殖的抑制作用没有和厚朴酚强;将厚朴酚及和厚朴酚糖基化后水溶性分别提高48.3倍和8.0倍,抑制SMMC7721细胞增殖的 IC_{50} 分别降为 $16.21、12.51\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,可是对HepG2细胞增殖的 IC_{50} 分别提高到 $68.67、72.77\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。然而,郭晶^[18]报道厚朴酚作用24 h抑制HepG2细胞增殖的作用强于和厚朴酚。

Lin等^[19-20]报道厚朴酚 $3\sim 10\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 可浓度相关地抑制HepG2细胞增殖和DNA合成,上调p21表达,使细胞周期滞留在 G_0/G_1 期。当浓度达到 $100\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时可观察到HepG2细胞凋亡,表现为胞浆内游离钙离子浓度升高,促进细胞色素C从线粒体易位到胞浆,激活半胱天冬酶-3、半胱天冬酶-8、半胱天冬酶-9,下调Bcl-2蛋白表达;用磷脂酶C抑制剂U73122或细胞内钙离子螯合剂BAPTA/AM预处理均能对抗厚朴酚升高细胞内钙离子浓度和激活半胱天冬酶-8、半胱天冬酶-9,从而对抗厚朴酚的凋亡诱导作用;用破坏Fas应答机制的ZB4预处理也能对抗厚朴酚激活半胱天冬酶-8和诱导凋亡的作用。厚朴酚 $3\sim 100\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 不影响人脐静脉

内皮细胞、角质形成细胞、成纤维细胞增殖,说明厚朴酚对正常细胞无毒性作用。

李海波等^[21]报道厚朴酚在低浓度时刺激HepG2细胞生长, $20\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 促进细胞增殖作用最强; $60、80、160\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时浓度和时间相关地抑制HepG2细胞增殖, $80、160\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度时引起癌细胞死亡并出现大量空泡,但很少发生癌细胞凋亡;自噬早期抑制剂3-甲基腺嘌呤可对抗厚朴酚诱导HepG2细胞出现大量空泡和抑制增殖,说明厚朴酚主要是通过细胞自噬途径,而非凋亡途径诱导癌细胞死亡。

Wang等^[22]报道厚朴酚 $10、20、30\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度相关地抑制HepG2细胞增殖、迁移、侵袭,并且其在诱导细胞凋亡的同时伴有线粒体膜电位丢失、细胞色素C释放和内质网应激,认为厚朴酚是通过调控内质网应激介导的凋亡信号通路,产生抗肿瘤作用。索拉菲尼是口服的多种激酶抑制剂,已被用于肝细胞癌的治疗,但索拉菲尼不影响AKT的蛋白水平,而厚朴酚可通过下调AKT的表达,增强索拉菲尼的抑制肝细胞癌增殖、迁移和侵袭的能力^[23]。与和厚朴酚类似^[11],厚朴酚也能通过上调活化转录因子-4(ATF4)依赖的DR5表达和下调抗凋亡蛋白细胞型Fas相关死亡域蛋白白介素-1 β 转换酶抑制蛋白(c-FLIP)和髓样细胞白血病-1蛋白(Mcl-1)的蛋白表达,增强TRAIL诱导癌细胞凋亡^[24]。

2 抗胆囊癌

2.1 和厚朴酚

边睿等^[25-26]报道和厚朴酚作用24、48、72 h对胆囊癌SGC-996细胞增殖的 IC_{50} 分别为 $34.66、23.20、18.87\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,对胆囊癌GBC-SD细胞增殖的 IC_{50} 分别为 $46.19、33.88、27.00\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,对胆囊癌N02细胞增殖的 IC_{50} 分别为 $34.98、21.87、13.71\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,对胆囊癌DCUG-1细胞增殖的 IC_{50} 分别为 $38.40、29.10、22.02\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$;和厚朴酚 $20、40、60\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 作用48 h,使SGC-996细胞的集落形成数显著减少,癌细胞凋亡率由对照组的4.7%分别显著提高到11.7%、31.9%、57.2%,细胞周期滞留在 G_0/G_1 期;上调促凋亡蛋白Bax、裂解的半胱天冬酶-9、裂解的半胱天冬酶-3和裂解的PARP的表达,下调抗凋亡蛋白Bcl-2、Bcl-2/Bax比值以及细胞周期蛋白-D1、细胞周期蛋白依赖性激酶-4、细胞周期蛋白依赖性激酶-6的表达。动物整体实验发现,给皮下接种SGC-996细胞或GBC-SD细胞成瘤成功的裸鼠,连续4周每2天ip和厚朴酚1 mg,从给药第6天开始对接种

SGC-996细胞或从给药第9天开始对接种GBC-SD细胞的裸鼠皮下肿瘤体积增大有抑制作用;实验结束时对SGC-996细胞的肿瘤质量抑瘤率为65.89%,对GBC-SD细胞的肿瘤质量抑瘤率为56.22%,均有抗胆囊癌作用,均能上调裸鼠胆囊癌组织中的Bax、裂解的半胱天冬酶-9、裂解的半胱天冬酶-3及裂解的PARP的蛋白表达,下调Bcl-2表达和Bcl-2/Bax值,但不影响半胱天冬酶-8的表达。

2.2 厚朴酚

Li等^[27]报道厚朴酚浓度和时间相关地抑制人胆囊癌GBC细胞增殖,使细胞周期滞留在G₀/G₁期并诱导线粒体相关性凋亡,即上调p53和p21的蛋白水平,下调细胞周期蛋白-D1、细胞周期蛋白依赖性激酶-2和细胞分裂周期蛋白-25A(CDC25A)的蛋白水平;用p53抑制剂pifithrin- α 预处理可对抗厚朴酚诱导胆囊癌细胞凋亡。Zhang等^[28]认为厚朴酚是通过NF- κ B信号通路下调胆管癌CCA细胞的细胞周期蛋白-D1、磷酸化I κ B α 和磷酸化p65的蛋白,也能下调细胞增殖细胞核抗原、Ki67、基质金属蛋白酶-2、基质金属蛋白酶-7、基质金属蛋白酶-9的表达,抑制CCA细胞生长、迁移和侵袭。

3 抗胰腺癌

3.1 和厚朴酚

邓俊芳^[29]报道和厚朴酚5~50 mg·L⁻¹浓度和时间相关地抑制人胰腺癌PANC-1细胞生长,作用12、24、48 h对胰腺癌细胞增殖的抑制率分别为0.88%~59.97%、3.13%~79.91%、7.66%~92.97%;浓度相关地使PANC-1细胞滞留在G₁期,S期和G₂/M细胞数减少;和厚朴酚10、20、40 mg·L⁻¹作用24 h使对照组的早期凋亡率由2.38%分别提高到7.8%、9.0%、19.4%,晚期凋亡率由对照组的1.26%分别提高到11.34%、31.23%、40.98%;也能浓度相关地降低PANC-1细胞的黏附、迁移和侵袭能力;浓度相关地下调PANC-1细胞的细胞周期蛋白-D1、细胞周期蛋白依赖性激酶-4和基质金属蛋白酶-9的表达;由于和厚朴酚不影响JNK通路和IP3K/AKT通路,能激活p38MAPK和降低细胞外信号调节激酶(ERK)的磷酸化水平,并且ERK通路抑制剂PD98059不影响和厚朴酚抑制PANC-1细胞增殖,而p38MAPK通路抑制剂SB203580则显著逆转和厚朴酚抑制PANC-1细胞增殖、活化半胱天冬酶-3、下调细胞周期蛋白-D1、细胞周期蛋白依赖性激酶-4的表达,认为和厚朴酚是通过活化p38MAPK通路,使癌细胞中的抗凋亡蛋白Bcl-2、Bcl-XL的表达减少,促凋亡蛋白Bad表

达增加,使细胞色素C释放到胞浆增多,活化半胱天冬酶-9和半胱天冬酶-3以及PARP剪切,导致癌细胞凋亡以及黏附、迁移和侵袭能力下降。动物整体实验发现,给皮下接种PANC-1细胞异种移植瘤成功的裸鼠,每2天1次共15次ip和厚朴酚100 mg·kg⁻¹,能使皮下肿瘤体积由对照组的平均4.456 cm³降至2.641 cm³,肿瘤质量由2.354 g降至1.095 g,抑瘤率达到53.5%;肿瘤组织切片检查可见肿瘤细胞不同程度的退变、片状及散在点状坏死和凋亡,抑制肿瘤组织血管内皮生长因子表达,提示和厚朴酚还可通过抑制肿瘤组织内新生血管形成而抑制肿瘤生长和转移。

杨庆龙^[30]报道和厚朴酚20、40、80 μ mol·L⁻¹能浓度和时间相关地抑制胰腺癌SW1990细胞增殖,作用24 h使SW1990细胞的晚期凋亡率分别达到15.25%、25.75%、60.19%(对照组仅为2.1%),也能抑制SW1990细胞迁移和侵袭;能浓度相关地下调波形蛋白、生存素、 β -连环蛋白(β -catenin)、c-myc、Bcl-xL的基因和蛋白表达,上调Bax、上皮-钙黏蛋白、半胱天冬酶-3的基因和蛋白表达,并认为和厚朴酚可能是通过下调Wnt/ β -catenin信号通路中关键蛋白 β -连环蛋白的表达,阻滞上皮-间质转化,抑制SW1990细胞增殖、迁移和侵袭的。

王立文等^[31]报道和厚朴酚还可通过抑制NF- κ B p65蛋白进入细胞核、I κ B α 磷酸化和I κ B α 蛋白降解,逆转吉西他滨激活NF- κ B,下调生存素的表达、上调Bcl-2的表达,从而提高Bax/Bcl-2值,增强吉西他滨抑制胰腺癌BXPC3细胞增殖和诱导凋亡的作用。

3.2 厚朴酚

张宁^[32]报道厚朴酚浓度低于15 μ mol·L⁻¹时促进胰腺癌PANC-1细胞和Miapaca细胞生长,浓度高于15 μ mol·L⁻¹时可浓度和时间相关地抑制这2种胰腺癌细胞增殖;厚朴酚30、40、50 μ mol·L⁻¹作用48 h可使PANC-1细胞的早期凋亡率由对照组的平均5.35%分别提高到8.70%、15.95%、19.65%,晚期凋亡率由6.60%分别提高到13.95%、23.40%、26.40%,可使Miapaca细胞的早期凋亡率由7.20%分别提高到17.95%、38.25%、51.50%,晚期凋亡率由11.85%分别提高到25.70%、27.70%、31.15%;也能浓度相关地使这2种胰腺癌细胞周期滞留在G₁期,G₂期细胞比例降低,但使PANC-1细胞周期中的S期细胞比例升高,而降低Miapaca的S期细胞比例;也能浓度相关地下调细胞周期蛋白-D1、半胱天冬酶-3、Bcl-2

的表达,上调 p21 和 Bax 的表达,使 Bcl-2/Bax 的比值显著降低;给裸鼠皮下接种 PANC-1 细胞异种移植瘤后 7 d,每天 ip 厚朴酚 4.5、9 mg·kg⁻¹,连续治疗 14 d,可使皮下肿瘤平均体积由模型对照组的 2.54 cm³ 分别降为 0.95、0.42 cm³,肿瘤平均质量由 1.48 g 分别降至 0.99、0.45 g,抑瘤率分别为 33.11% 和 69.59%。

余成静^[33]报道厚朴酚 20~120 μmol·L⁻¹ 浓度和时间相关地抑制 4 种胰腺癌细胞增殖,作用 24、48、72 h 对 PANC-1 细胞增殖的 IC₅₀ 分别为 96.48、91.32、84.55 μmol·L⁻¹,对 CFPAC-1 细胞增殖的 IC₅₀ 分别为 58.89、55.67、53.24 μmol·L⁻¹,对 ASPC-1 细胞增殖的 IC₅₀ 分别为 79.84、79.54、38.24 μmol·L⁻¹,对 MIAPa Ca 细胞增殖的 IC₅₀ 分别为 79.85、79.54、37.23 μmol·L⁻¹;促进这 4 种胰腺癌细胞凋亡,使细胞周期滞留在 S 期,G₀/G₁ 期细胞数减少;细胞黏附实验、细胞划痕实验和细胞侵袭实验证实厚朴酚具有抑制这 4 种胰腺癌细胞黏附、侵袭和转移的作用,并认为厚朴酚是通过上调组织蛋白酶-D 的表达,活化半胱天冬酶-3,诱导胰腺癌细胞凋亡的。

Chen 等^[34]也报道厚朴酚浓度相关地抑制胰腺癌 PANC-1 细胞和 ASPC-1 细胞增殖、迁移和侵袭,并认为厚朴酚是通过阻滞 TGF-β1/Smad 通路抑制神经-钙黏蛋白和波形蛋白的表达以及促进上皮-钙黏蛋白的表达,从而阻断上皮-间质转化,抑制胰腺癌细胞增殖、迁移和侵袭。

4 结语

和厚朴酚及厚朴酚是疏水性烯丙基联苯类结构的同分异构体,其抗肿瘤药理作用值得深入研究。和厚朴酚能防治肝癌 HepG2 细胞或 H22 细胞移植瘤在裸鼠体内生长和肺部转移。体外实验发现和厚朴酚及厚朴酚能浓度和时间相关地抑制 HepG2 细胞、Hep3B 细胞、SMMC-7721 细胞、HCCLM3 细胞、H₂₂ 细胞、7703 细胞增殖并诱导凋亡。和厚朴酚是通过活化 p38MAPK 信号、抑制 NF-κB 信号、调控 JNK/DR 和 JNK/Nur77/AMPK 信号通路、和阻滞 PI3K/AKT 信号通路,逆转上皮-间质转化,抑制肝癌细胞增殖、迁移和侵袭。和厚朴酚能浓度和时间相关地抑制胆囊癌 SGC-996 细胞、GBC-SD 细胞、N02 细胞、OCUG-1 细胞增殖并诱导凋亡。动物整体实验发现和厚朴酚能治疗胆囊癌 SGC-996 细胞或 GBC-SD 细胞移植瘤在裸鼠体内生长。和厚朴酚及厚朴酚也能防治胰腺癌 PANC-1 细胞移植瘤在裸鼠体内生长。和厚朴酚及厚朴酚能浓度和时

间相关地抑制 PANC-1 细胞、SW1990 细胞、Miapaca 细胞、CFPAC-1 细胞、ASPC-1 细胞、MIAPa Ca-2 细胞增殖。和厚朴酚及厚朴酚是通过活化 p38MAPK 信号、抑制 NF-κB 信号、下调 Wnt/β-catenin 和 TGF-β1/Smad 信号通路,上调组织蛋白酶-D 的表达,逆转上皮-间质转化,抑制胰腺癌细胞增殖、迁移和侵袭的。

孤核受体 Nur77 已成为抗肿瘤药物开发的重要新靶点之一。吴丹^[10]报道和厚朴酚可通过促进 Nur77 降解下调 Nur77 水平,产生抗肝癌作用。因为约 80% 的人正常胰腺组织中是检测不到 Nur77 的,而约 80% 的人胰腺癌组织过表达 Nur77,如果敲除胰腺癌细胞中的 Nur77,不仅能抑制胰腺癌生长和生存素、Bcl-2 的基因表达,并诱导凋亡^[35],因此建议在和厚朴酚及厚朴酚抗胰腺癌药理机制的研究中,增加对 Nur77 表达的探讨。

维甲酸受体相关孤核受体-α(RORα)是肝癌治疗的一个潜在靶点,65% 肝癌患者的 RORα 表达减少,RORα 低表达患者的总生存期和无病生存期均较 RORα 过表达患者短,因此 RORα 表达可能成为肝癌患者的一种新的预后标志物。RORα 可通过激活 p53、p21 抑制肝癌细胞生长,敲减 RORα 均可增强肝癌细胞在体内外实验中的增殖、迁移和转移能力^[36]。已知和厚朴酚能上调肝癌 Hep3B 细胞 p53、p21 的表达^[11],厚朴酚能上调肝癌 HepG2 细胞、结肠癌 COLO-205 细胞^[19]和胰腺癌细胞^[31]的 p21 表达,建议进一步探讨和厚朴酚及厚朴酚是否能上调 p21、p53 的上游信号 RORα 的表达,因为以上 2 项实验对临床治疗胰腺癌和肝癌具有指导意义。

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] 张明发,沈雅琴. 中药厚朴及其成分厚朴酚与和厚朴酚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 homokiol on various coccus *in vitro* [J]. Anti Infect Pharm, 2021, 18(9): 1241-1244.
- [3] 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.
- [4] 张明发, 沈雅琴. 和厚朴酚及厚朴酚抗结肠癌和胃癌药理作用及机制的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(4): 810-816.
Zhang M F, Shen Y Q. Research advances on pharmacologic effects and mechanism of honokiol and magnolol against colorectal cancer and gastric carcinoma [J]. Drug Eval Res, 2022, 45(4): 810-816.
- [5] 郭伟, 范昕建, 吴疆, 等. 和厚朴酚对肝癌 HepG2 细胞生长抑制及凋亡的作用 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2008, 24(6): 620-622.
Guo W, Fan X J, Wu J, et al. Honokiol inhibits the growth and induces apoptosis against liver cancer HepG2 cells [J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2008, 24(6): 620-622.
- [6] 张玉碧, 张辉, 吕林华, 等. 和厚朴酚对人肝癌 HepG2 细胞增殖及 NF- κ B mRNA 表达的影响 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2012, 33(12): 1562-1563.
Zhang Y B, Zhang H, Lü H, et al. Effect and mechanism of honokiol on proliferation of human liver cancer cell line HepG2 [J]. J Qiqihar Univ Med, 2012, 33(12): 1562-1563.
- [7] 张玉碧, 张辉, 吕林华, 等. NF- κ B/I κ B 在和厚朴酚对磷脂酰乙醇胺诱导肝癌 HepG2 细胞凋亡中的表达变化 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(1): 114-116.
Zhang Y B, Zhang H, Lü L H, et al. Effect on the expression of NF- κ B/I κ B in honokiol against phosphatidylethanolamine-induced apoptosis of liver cancer HepG2 cells [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2013, 24(1): 114-116.
- [8] 吴薇薇. 和厚朴酚水溶性粉体的制备与体外抗肿瘤活性研究 [D]. 哈尔滨: 东北林业大学, 2019.
Wu W W. Preparation of water-soluble powders of honokiol and its antitumor activity *in vitro* [D]. Harbin: Northeast Forestry University, 2019.
- [9] 张瑞, 陈智, 武书胜, 等. 和厚朴酚抑制糖酵解增强索拉菲尼抗肝癌细胞活性 [J]. 中华实验外科杂志, 2018, 35(1): 72-74.
Zhang R, Chen Z, Wu S S, et al. Mechanism of honokiol to improve activity of sorafenib against liver cancer [J]. Chin J Exp Surg, 2018, 35(1): 72-74.
- [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] 肖嘎, 杨瑞, 党玲, 等. 和厚朴酚通过激活 JNK 信号通路强化 TRAIL 的抗肝细胞癌 HepG2 细胞作用的机制 [J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(6): 441-445.
Xiao G, Yang R, Dang L, et al. Mechanism of honokiol to improve the action of TRAIL against hepatocarcinoma HepG2 cells by activating JNK signaling pathway [J]. Chin J Hepatol, 2018, 26(6): 441-445.
- [12] 黄赟, 李智文, 黄晖昱, 等. 和厚朴酚通过抑制 cyclin D1 影响 Hep3B 细胞增殖和周期 [J]. 中国卫生标准管理, 2019, 10(21): 116-121.
Huang Y, Li Z W, Huang X Y, et al. Honokiol inhibits the proliferation and cell cycle of Hep3B cells via regulating cyclin D1 [J]. Chin Heal Stand Manag, 2019, 10(21): 116-121.
- [13] 黄赟, 李智文, 黄晖昱, 等. 和厚朴酚通过调节 PI3K/AKT 通路介导的 EMT 抑制 Hep3B 细胞迁移和转移 [J]. 中国卫生标准管理, 2019, 10(20): 124-128.
Huang Y, Li Z W, Huang X Y, et al. Honokiol inhibits migration and metastasis in Hep3B cells by regulating PI3K/AKT pathway-mediated EMT [J]. Chin Heal Stand Manag, 2019, 10(20): 124-128.
- [14] 董兵轮, 丛威亮, 李晓明, 等. 和厚朴酚对人肝癌 SMMC-7721 细胞体外抗肿瘤活性的研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(65): 3-4.
Dong B L, Cong W L, Li X M, et al. Study on antitumor activity *in vitro* of honokiol for human hepatocellular carcinoma SMMC-7721 cells [J]. World Latest Med Inform: Elec Ver, 2016, 16(65): 3-4.
- [15] 魏晓, 杜子秀, 陆平. 和厚朴酚脂质体的制备及其体外抗肿瘤活性的研究 [J]. 老年医学与保健, 2019, 25(1): 43-47.
Wei X, Du Z X, Lu P. Preparation of honokiol liposome and their antitumor activity *in vitro* [J]. Geriatr Health Care, 2019, 25(1): 43-47.
- [16] 郑欢, 于鑫, 李之韬, 等. 高载药量和厚朴酚纳米粒的制备及其抗肿瘤作用研究 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(3): 292-296.
Zheng H, Yu X, Li Z T, et al. Preparation of honokiol nanoparticles with high drug-loading and their preliminary antitumor efficacy [J]. Drug Eval Res, 2015, 38(3): 292-296.
- [17] 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.
- [18] 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.
Guo J. Research about effective ingredients of *Magnolia officinalis* based on their antioxidant activity [D]. Shanghai: East China University of Science and Technology, 2012.
- [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] 李海波, 谷建军, 英锡相, 等. 厚朴酚通过自噬途径促进 HepG-2 细胞死亡 [J]. *长春中医药大学学报*, 2010, 26(5): 657-659.
Li H B, Gu J J, Ying X X, et al. Magnolol accelerates HepG2 cells death by autophagy pathway [J]. *J Changchun Univ Tradit Chin Med*, 2010, 26(5): 657-659.
- [22] Wang Y D, Sun X J, Yang WJ, et al. Magnolol exerts anticancer activity in hepatocellular carcinoma cells through regulating endoplasmic reticulum stress-mediated apoptotic signaling [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 5219-5226.
- [23] Chen J H, Chiang J T, Hsu F T. Protein kinase B inactivation is associated with magnolol-enhanced therapeutic efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma *in vitro* and *vivo* [J]. *Cancers*, 2019, 12(1). DOI: 10.3390/cancers12010087.
- [24] Woo S M, Min K, Kwon T K. Magnolol enhances the therapeutic effects of TRAIL through DR5 upregulation and downregulation of c-FLIP and Mcl-1 proteins in cancer cells [J]. *Molecules*, 2020, 25(19): DOI: 10.3390/molecules25194591.
- [25] 边睿, 相闪闪, 江翰, 等. 和厚朴酚体外抗胆囊癌作用及机制研究 [J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(2): 231-237.
Bian R, Xiang S S, Jiang H, et al. Inhibitory effect of honokiol against gallbladder cancer *in vitro* and its mechanism [J]. *Chin J General Surg*, 2016, 25(2): 231-237.
- [26] 边睿. 和厚朴酚抗胆囊癌作用及其机制的研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2016.
Bian R. Inhibitory effect of honokiol against gallbladder cancer and its mechanism [D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2016.
- [27] Li M L, Zhang F, Wang X, et al. Magnolol inhibits growth of gallbladder cancer cells through the p53 pathway [J]. *Cancer Sci*, 2015, 106(10): 1341-1350.
- [28] Zhang F H, Ren H Y, Shen J X, et al. Magnolol suppresses the proliferation and invasion of cholangiocarcinoma cells via inhibiting the NF- κ B signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 94: 474-480.
- [29] 邓俊芳. 和厚朴酚抗胰腺癌作用及其机制的实验研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2008.
Deng J F. Experimental study of the effect of antitumor and the molecular mechanism of honokiol [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2008.
- [30] 杨庆龙. 和厚朴酚对胰腺癌细胞株 SW1990 迁移与侵袭的抑制作用及机制的实验研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2017.
Yang Q L. Study on effect and mechanism of honokiol on the migration and invasion of pancreatic cancer cell line SW1990 [D]. Suzhou: Soochow University, 2017.
- [31] 王立文, 谢梦燕, 林莉莉. 和厚朴酚增强吉西他滨诱导胰腺癌细胞凋亡的机制研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(11): 1027-1030.
Wang L W, Xie M Y, Lin L L. Mechanism study of honokiol to improve gemcitabine-induced apoptosis of pancreatic cancer cells [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2016, 32(11): 1027-1030.
- [32] 张宁. 厚朴酚对胰腺癌细胞增殖和凋亡影响的研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2014.
Zhang N. Effects of magnolol on apoptosis and proliferation in human pancreatic cancer cells [D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2014.
- [33] 余成静. 厚朴酚抑制人胰腺癌细胞生长及转移的实验研究 [D]. 成都: 成都医学院, 2015.
Yu X J. Experimental study of the magnolol inhibits human pancreatic cancer cells growth and metastasis [D]. Chengdu: Chengdu Medical College, 2015.
- [34] Chen S, Shen J Q, Zhao J, et al. Magnolol suppresses pancreatic cancer development *in vivo* and *in vitro* negatively regulating TGF- β 1/Smad signaling [J]. *Front Oncol*, 2020, doi: 10.3389/FONC.2020.597672.
- [35] 张文歆, 吴子媚, 石焕英, 等. 孤核受体 Nur77 在肿瘤治疗中的研究进展 [J]. *上海医药*, 2021, 42(23): 3-7.
Zhang W X, Wu Z M, Shi H Y, et al. Research progress of orphan nuclear receptor Nur77 in cancer therapy [J]. *Shanghai Med Pharm J*, 2021, 42(23): 3-7.
- [36] 陈海飞, 王天笑, 石焕英, 等. 维甲酸受体相关孤核受体 α 作为肿瘤治疗潜在靶点的研究进展 [J]. *上海医药*, 2021, 42(23): 8-11, 82.
Chen H F, Wang T X, Shi H Y, et al. Research progress of retinoic acid receptor-related orphan nuclear receptor α as a potential target of tumor therapy [J]. *Shanghai Med Pharm J*, 2021, 42(23): 8-11, 82.

[责任编辑 李红珠]