

## 厚朴酚及和厚朴酚的胃肠道药理作用及其机制的研究进展

魏巍<sup>1</sup>, 张明发<sup>2\*</sup>, 沈雅琴<sup>2</sup>

1. 盈科瑞(天津)创新医药研究有限公司, 天津 300382

2. 上海美优制药有限公司, 上海 201204

**摘要:** 厚朴酚及和厚朴酚是一对疏水性烯丙基联苯酚类结构的同分异构体, 具有许多相同的药理作用, 如抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗微生物等。厚朴酚及和厚朴酚是钙离子通道阻滞剂, 能抑制胃肠道平滑肌收缩; 也能促进胃动素和胃泌素分泌, 增强胃肠道内Cajal间质细胞内质网上的三磷酸肌醇受体和兰尼碱受体的表达和受体活性, 促进内质网释放钙离子, 激活Cajal间质细胞的起搏电流, 增强胃肠道的节律性收缩。因此。厚朴酚及和厚朴酚对胃排空和胃肠推进运动产生双向调节作用: 当各种病理因子引起胃肠道运动功能低下时表现为促进胃排空和胃肠推进运动; 当各种病理因子引起胃肠运动亢进时, 表现为对抗亢进。加之它们的抗氧化和抗炎作用可保护肠黏膜免遭伤害, 提高脓毒症所致的胃肠道运动障碍, 也能对抗各种肠炎和泻药所致的腹泻。

**关键词:** 厚朴酚; 和厚朴酚; 胃排空; 胃肠道运动; 黏膜保护作用; 肠炎; 抗腹泻

**中图分类号:** R285.5, R286.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2022)09-1914-08

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.09.030

## Research advances on pharmacologic effects and mechanisms in gastrointestinal tract of magnolol and honokiol

WEI Wei<sup>1</sup>, ZHANG Mingfa<sup>2</sup>, SHEN Yaqin<sup>2</sup>

1. Increasepharm (Tianjin) Institute Co., Ltd., Tianjin 300382, China

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

**Abstract:** Magnolol and honokiol are hydrophobic isomer of propenyl biphenol-type structure. They have many identical pharmacologic actions, including anti-inflammation, antioxidation, anticancer, anti-microbe. Magnolol and honokiol are Ca<sup>2+</sup> channel blockers, to inhibit contraction of isolated gastrointestinal smooth muscle. Magnolol and honokiol promote secretion of motilin and gastrin, and increase the expression and activity of IP3R and RyR on endoplasmic reticulum in gastrointestinal interstitial cells of Cajal to accelerate Ca<sup>2+</sup> release from endoplasmic reticulum, and activate pacemaker currents of Cajal cells, and to enhance rhythmic contraction of gastrointestinal tract. Thus magnolol and honokiol have dual-directional regulation to gastric emptying and gastrointestinal propulsion movement, when various pathological factors induce hypofunction of gastrointestinal movement they show promoting gastric emptying and gastrointestinal propulsion, when various pathological factors induce hyperfunction of gastrointestinal movement they show antagonism. Additionally the antioxidation and anti-inflammation of magnolol and honokiol can induce the protection on intrastinal mucosa to improve sepsis-induced gastrointestinal motility disorders, and antagonize various enteritis- and cathartics-induced diarrhea.

**Key words:** magnolol; honokiol; gastric emptying; gastrointestinal tract movement; intestinal mucosal protection; enteritis; anti-diarrheic effect

厚朴酚(magnolol)与和厚朴酚(honokiol)是一对疏水性联苯酚类结构的同分异构体, 主要提取自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., 在厚朴药材 (*Magnoliae Officinalis Cortex*) 中是含量高的有效成分, 其含量已成为鉴定厚朴药材的重要指标。厚朴酚及和厚朴酚具有广泛的药理作用, 如抗微生物、抗肿瘤、抗

收稿日期: 2022-06-30

第一作者: 魏巍, 硕士, 高级工程师, 研究方向为药物化学。E-mail: weiweitim@163.com

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

炎、抗氧化、抗衰老、细胞保护作用、解热镇痛、抗焦虑、抗癫痫等<sup>[1-2]</sup>。

中医认为厚朴具有燥湿消痰、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,中医临床组方时将厚朴主要用于呼吸系统和消化系统疾病的治疗。以前的研究发现厚朴酚有抗水浸应激性溃疡、盐酸-乙醇性溃疡和幽门结扎性溃疡以及止吐作用<sup>[3]</sup>。因此本文综述厚朴酚及和厚朴酚的胃肠道药理作用,以证明它们是厚朴治疗消化道疾病的主要活性成分之一,也为研发治疗胃肠道疾病的新药提供参考。

### 1 抑制离体胃平滑肌收缩

Zhang等<sup>[4]</sup>报道厚朴酚浓度在10、100、1 000  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  而和厚朴酚浓度在1、10、100  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  均能浓度相关地对抗乙酰胆碱或5-羟色胺致大鼠离体胃底肌条收缩,且呈非竞争性拮抗作用并降低最大收缩效应。李梅<sup>[5]</sup>报道厚朴酚浓度在1~316  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  能浓度相关地降低豚鼠离体胃体环行肌收缩波的平均振幅和张力,但不影响其收缩频率; $\alpha$ -受体阻滞剂酚妥拉明、 $\beta$ -受体阻滞剂普萘洛尔、一氧化氮合酶(NOS)抑制剂*N*-硝基-*L*-精氨酸、环氧化酶抑制剂吲哚美辛都不影响厚朴酚抑制豚鼠胃体环行肌收缩波的振幅和张力;厚朴酚能使 $\text{CaCl}_2$ 收缩胃体环行肌的量效曲线右移、最大收缩反应降低,也能抑制 $\text{CaCl}_2$ 诱发乙酰胆碱的第二时相收缩,提示厚朴酚可能是通过电压依赖性钙通道抑制细胞外 $\text{Ca}^{2+}$ 内流,但不影响乙酰胆碱所致的细胞内的 $\text{Ca}^{2+}$ 释放,松弛平滑肌。

### 2 促进胃排空

巢蕾等<sup>[6]</sup>报道给小鼠ig厚朴酚40、80、160  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  能剂量相关地对抗阿托品或昂丹司琼对小鼠胃排空的抑制。曾红等<sup>[7]</sup>报道给小鼠ig厚朴酚15~40  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  或和厚朴酚20~40  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  均能剂量相关地对抗阿托品抑制小鼠的胃排空作用,半数有效剂量( $\text{ED}_{50}$ )分别为17.5、42.6  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,厚朴酚促进胃排空作用强于和厚朴酚。可是Zhang等<sup>[4]</sup>报道给小鼠连续7 d每天ig厚朴酚或和厚朴酚,剂量均为0.5、2、20  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,均能促进胃排空,但均无量效关系。

王振奋等<sup>[8]</sup>报道给采用不规律进食结合ip左旋精氨酸建立的功能性消化不良小鼠连续7 d每天ig厚朴酚5、10、20、40  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,能剂量相关地提高模型小鼠的进食量、饮水量、体质量、血清胃泌素和胃动素、胃窦组织中干细胞因子和酪氨酸激酶受体(c-

kit)的基因表达、以及小鼠的胃排空率和胃肠推进率。有的学术论文中将此作用称之为小肠推进率,笔者认为是不确切的,因为胃排空是对胃内容物进入小肠是有影响的。

总之,厚朴酚及和厚朴酚对胃排空能力低下的小鼠都有促进胃排空作用,但对离体的胃平滑肌都表现出抑制收缩的作用,认为厚朴酚及和厚朴酚是通过上调干细胞因子和c-kit的基因表达,使更多的干细胞因子与c-kit结合形成二聚体复合物,激活细胞内酪氨酸激酶,从而促进胃肠运动起搏细胞Cajal间质细胞增殖,以及刺激胃动素和胃泌素分泌,最终改善胃排空障碍。

### 3 调控胃肠推进运动

巢蕾等<sup>[6]</sup>报道给正常小鼠ig厚朴酚40、80、160  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  可使胃肠推进率由对照组的55.94%分别提高到59.46%、66.13%、66.30%,也能剂量相关地对抗阿托品或昂丹司琼抑制小鼠的胃肠推进率。张根水等<sup>[9]</sup>报道给小鼠ig厚朴酚20、40  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  可显著对抗大黄水浸液增快小鼠胃肠推进运动,胃肠推进率由对照组的75.3%分别降至53.2%和50.6%。给小鼠ig厚朴酚50  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  虽然不明显影响正常小鼠ig炭末胃肠推进率,但能降低ig大黄水浸液致胃肠功能亢进小鼠的胃肠推进率,由对照组的71.52%降至61.24%,也能提高阿托品致胃肠功能低下小鼠的胃肠推进率,表现出厚朴酚对胃肠推进运动的双向调节作用<sup>[10]</sup>。

曾红等<sup>[7]</sup>报道给小鼠单次ig厚朴酚15~40  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  或和厚朴酚20~40  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  均不影响肾上腺素抑制小鼠胃肠推进运动,但能抑制大黄提高的小鼠胃肠推进率,厚朴酚抑制胃肠推进运动的 $\text{ED}_{50}$ 为35.7  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,显著低于和厚朴酚的62.5  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。庞月兰<sup>[11]</sup>报道给小鼠连续3 d每天ig厚朴酚或和厚朴酚25、50、100  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  均能抑制新斯的明引起的胃肠推进运动亢进。给小鼠连续ig厚朴酚或和厚朴酚,剂量均为0.5、2、20  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,均能促进小鼠的胃肠推进运动,但无量效关系<sup>[4]</sup>。

厚朴酚及和厚朴酚促进胃肠推进运动的作用机制可能与增强胃肠道Cajal间质细胞的起搏功能有关:周丽<sup>[12]</sup>报道厚朴酚质量浓度为150  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  时可使大鼠小肠Cajal细胞起搏电流的振幅增加44.7%、频率增加24.6%。其中使电压依赖性 $\text{K}^+$ 电流的振幅增加26.38%<sup>[13]</sup>,并认为厚朴酚是通过增加大鼠小肠Cajal细胞内质网钙库上的钙离子通道受体三磷酸肌醇受体-1、-2、-3和兰尼碱受体-1、-2、-3的

基因表达,促进钙库释放钙离子,提高Cajal间质细胞内钙离子浓度,激活胃肠道的Cajal间质细胞起搏电流进而促进胃肠运动功能恢复<sup>[14]</sup>。这与Zhai等<sup>[15]</sup>报道厚朴酚及和厚朴酚通过激活三磷酸肌醇受体,促进钙库释放钙离子,提高皮质神经细胞内钙离子浓度相一致。另外杨红改<sup>[16]</sup>报道厚朴酚抑制乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶活性的半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)分别为0.56、0.25 mmol·L<sup>-1</sup>,而和厚朴酚的IC<sub>50</sub>分别为0.45、0.50 mmol·L<sup>-1</sup>,也就是说厚朴酚及和厚朴酚还可通过抑制胆碱酯酶活性,减少乙酰胆碱分解代谢,促进胃肠推进运动。

可是厚朴酚及和厚朴酚也是钙离子通道阻滞剂,并认为是通过与钙调素结合阻滞钙离子通道的<sup>[17-18]</sup>。Zhang等<sup>[4]</sup>报道厚朴酚浓度在10、100、1 000 μmol·L<sup>-1</sup>而和厚朴酚浓度在1、10、100 μmol·L<sup>-1</sup>均能浓度相关地对抗乙酰胆碱或CaCl<sub>2</sub>致豚鼠离体回肠收缩,且呈非竞争性拮抗作用并降低最大收缩效应。张志博等<sup>[19]</sup>报道厚朴酚及和厚朴酚浓度在50、100、200 μmol·L<sup>-1</sup>时能浓度相关地抑制大鼠回肠的短路电流,对短路电流的抑制效应显著高于钙通道阻滞剂维拉帕米;也能显著降低乙酰胆碱激活的短路电流的增加。因此厚朴酚及和厚朴酚也可产生抑制胃肠推进运动的作用,关于进一步的作用机制将在下文“抗腹泻作用”中探讨。

#### 4 对抗脓毒症致胃肠动力障碍

Ma等<sup>[20]</sup>以iv脂多糖(即细菌内毒素)制备的急性重症脓毒症大鼠模型,iv厚朴酚5、10、20 μg·kg<sup>-1</sup>,结果厚朴酚能剂量相关地保护脂多糖对肠黏膜屏障的损伤,改善脓毒症大鼠回肠黏膜绒毛的形态学损伤,下调脓毒症大鼠回肠和血清中升高的肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-1β(IL-1β)和白细胞介素-6(IL-6)的水平,抑制回肠中调节活化正常T细胞表达与分泌的趋化因子(RANTES)的表达和降低血清RANTES的水平;人肠上皮Caco2细胞离体实验发现厚朴酚2、5、10 μmol·L<sup>-1</sup>能浓度相关地对抗脂多糖上调的核转录因子-κB(NF-κB)激酶-β抑制因子(IKKβ)和p65的磷酸化水平、对抗脂多糖下调的NF-κB激酶-α抑制因子(IκBα)的表达,从而降低脂多糖升高Caco-2细胞的通透性的作用。认为厚朴酚是通过抑制脂多糖激活NF-κB信号通路和RANTES的过表达,因而调控免疫机制,抑制炎症反应,减轻脓毒症大鼠的黏膜屏障功能失调。

杨铁城等<sup>[21-22]</sup>报道,在给大鼠iv脂多糖前15 min或30 min iv厚朴酚10 μg·kg<sup>-1</sup>,可显著提高脓

毒症大鼠的胃肠推进运动、小肠肌条的自主收缩频率和氯化氨甲酰胆碱的收缩反应;明显增加脓毒症大鼠小肠组织超氧化物歧化酶(SOD)活性,减少丙二醛(MDA)含量,下调诱导型NOS的基因表达,降低一氧化氮(NO)含量;下调TNF-α、单核细胞趋化因子的基因表达和NF-κB的表达,上调抗炎介质白细胞介素-10(IL-10)的基因表达,认为厚朴酚是通过其抗氧化和抗炎作用拮抗脂多糖的氧化应激性炎症反应,改善脓毒症大鼠的胃肠动力障碍。

苗彬等<sup>[23-24]</sup>在iv脂多糖制备的脓毒症小鼠模型后30 min,iv厚朴酚15 μg·kg<sup>-1</sup>进行治疗,使脓毒症小鼠低下的小肠推进率由23%提高到42%;使低下的小肠肌条自主收缩频率和波幅明显提高;脓毒症对照组小鼠的小肠Cajal间质细胞数量明显减少,从正常的每平方米有235个降至113个,且残存细胞的突起变粗、长度缩短、分支减少、不能形成网络,厚朴酚治疗组每平方米Cajal间质细胞数量明显提高到211个、细胞突起长度增加并形成复杂的细胞网络;厚朴酚还能对抗脂多糖降低小肠组织的SOD活性和升高的NO、MDA水平,认为厚朴酚可能是通过下调诱导型NOS的表达,减少NO生成以及提高SOD活性,对抗脂多糖诱导氧化应激以及恢复Cajal间质细胞数量及形态结构,改善脓毒症所致的胃肠运动障碍。

王燕等<sup>[25]</sup>报道在制作重症急性胰腺炎大鼠模型前15 min,iv厚朴酚200 μg·kg<sup>-1</sup>可对抗胰腺炎大鼠血清和淋巴液中的IL-1β、白细胞介素-8(IL-8)、TNF-α、二胺氧化酶、D-乳酸、高迁移率族蛋白B1(HMGB1)、和晚期糖基化终末产物受体(RAGE),以及肺、肠组织IL-1β、IL-8、TNF-α、HMGB1和RAGE的水平升高,抑制淋巴液中把受体-4(TLR4)的过表达,认为厚朴酚是通过抑制HMGB1-TLR4/NF-κB信号转导通路,阻断肠淋巴液中炎性细胞因子对肠黏膜屏障的伤害,使肠组织的病理评分由对照组的(4.87±0.41)分降至(3.50±0.55)分,也显示出了肠黏膜保护作用。

总之厚朴酚可通过其抗氧化、抗炎作用保护肠黏膜、恢复Cajal间质细胞数量和功能,改善胃肠动力障碍。尚未见到和厚朴酚改善脂多糖致脓毒症的胃肠运动障碍的报道。但有采用小鼠盲肠结扎穿孔法建立脓毒症的方法,观察和厚朴酚抗细菌毒素致脓毒症的报道,也认为和厚朴酚是通过其抗氧化和抗炎作用的机制保护脓毒症小鼠的心、脑损伤<sup>[26-27]</sup>,推测和厚朴酚也能改善脓毒症所致的胃肠

运动障碍。

## 5 抗腹泻

肠道遭受各种伤害因子所致的氧化应激和炎症反应时会损伤肠黏膜的结构,导致肠道功能紊乱和腹泻发生。厚朴酚及和厚朴酚可通过抗氧化应激和抗炎作用,保护肠道免遭伤害,还可通过钙通道阻滞作用,抑制肠过度运动和肠分泌,产生抗腹泻效应。

邓燕莉<sup>[28]</sup>报道在 ip 产肠毒素大肠杆菌构建细菌性腹泻模型小鼠的同时 ig 厚朴酚或和厚朴酚,剂量均为 100、300、500 mg·kg<sup>-1</sup>,结果厚朴酚及和厚朴酚均能修复小鼠肠道损伤,减少炎症细胞浸润、肠绒毛脱落和棕褐色凋亡细胞数,使绒毛伸长、杯状细胞数量增多、隐窝深度加深;能对抗肠毒素过表达诱导型 NOS、NO、二胺氧化酶、环氧化酶-2、TNF、干扰素- $\gamma$ 、IL-6 以及低表达内皮型和神经元型 NOS、SOD、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶,即厚朴酚及和厚朴酚通过对抗肠道氧化应激性炎症反应,保护黏膜,维持了肠道黏膜结构完整性,明显改善腹泻症状。进一步研究发现厚朴酚及和厚朴酚是钙离子通道阻滞剂,能抑制肠道钙离子激活型钾离子通道蛋白(即小电导钾通道蛋白)表达,对钙离子依赖型钾离子通道蛋白有双向调控作用,即下调大电导钙激活型钾通道蛋白- $\alpha$ 、- $\beta$ 1、- $\beta$ 2、- $\beta$ 3 的表达,上调大电导钙激活型钾通道蛋白- $\beta$ 4 和碱性磷酸酶的表达,以及拮抗钙调素,阻滞钙离子和钠离子向细胞内流,并增强钙离子通道蛋白(兰尼碱受体蛋白-1、三磷酸肌醇受体)以及钙调蛋白(小型钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶-II、钙调蛋白-I)的基因表达和活性,抑制分泌性腹泻。

张志博<sup>[29]</sup>采用大鼠肠上皮 IEC-6 细胞进行实验,发现厚朴酚 5、10、20  $\mu$ mol·L<sup>-1</sup> 或和厚朴酚 1、5、10  $\mu$ mol·L<sup>-1</sup> 均能浓度相关地降低 IEC-6 细胞内钙离子浓度:厚朴酚的降低率分别为 12.56%、23.10%、33.48%,和厚朴酚的降低率分别为 18.75%、29.40%、35.62%;对氯化钾升高 IEC-6 细胞内钙离子浓度的抑制率,厚朴酚分别为 8.42%、16.32%、36.07%,和厚朴酚分别为 4.41%、18.16%、30.92%;对乙酰胆碱升高钙离子浓度的抑制率,厚朴酚分别为 20.04%、31.79%、49.71%,和厚朴酚分别为 20.06%、31.42%、39.59%。作用机制研究结果与先前的整体实验所报道的基本一致,即厚朴酚及和厚朴酚可通过调控钙激活的各种钾离子通道的开放和闭合、基因表达和影响受体操控型钙离子通道以及阻滞 L 型电压依

赖性钙通道和激活肠上皮细胞的质膜 Ca<sup>2+</sup>-ATP 酶,促进 Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> 交换等途径,降低肠上皮细胞内游离钙离子浓度,达到抗腹泻作用。

Chen 等<sup>[30]</sup>报道给 1 日龄小鸡每天喂厚朴酚或和厚朴酚 300 mg·kg<sup>-1</sup>(拌在饲料中),均能减轻鸡瘟沙门菌感染小鸡的各种症状和体征,对抗鸡瘟沙门菌降低小鼠体质量、升高脾脏和法氏囊质量以及血清球蛋白含量、降低肠绒毛高度和绒毛/隐窝比值;还能提高小鸡回肠细菌的多样性,增加乳酸杆菌数量,减少蓝藻数量,即厚朴酚及和厚朴酚可通过肠黏膜屏障的保护作用和恢复肠道正常菌群的作用,减轻鸡瘟沙门菌感染。

Mei 等<sup>[31]</sup>报道厚朴酚 5、10、20  $\mu$ mol·L<sup>-1</sup> 浓度相关地对抗热应激(42 °C)抑制大鼠小肠上皮 IEC-6 细胞增殖,使细胞周期被热应激滞留在 G<sub>1</sub> 期(96.5%)的现象被厚朴酚缓解,G<sub>1</sub> 期细胞比分别降至 88.8%、81.0%、73.5%,接近正常细胞的 68.9%。进一步研究发现厚朴酚是通过下调能阻滞细胞分裂于 G<sub>1</sub> 期的 p21、p27、Rb 的表达,上调能促进细胞分裂 G<sub>1</sub> 期的细胞周期蛋白-D1、细胞周期蛋白依赖激酶-4、磷酸化 Rb 的表达,解除热应激对小肠上皮细胞的伤害,产生细胞保护作用。

Xia<sup>[32]</sup>报道给小鼠连续 7 d 每天 ig 厚朴酚 100、200 mg·kg<sup>-1</sup>,在给药第 2 天开始连续 4 d 每天 ig 抗癌药伊立替康或每天 ip 5-氟尿嘧啶或奥沙利铂连续 7 d 每天 ig 厚朴酚 75、300 mg·kg<sup>-1</sup>,都能剂量相关地显著提高被这 3 种抗癌药降低的小鼠体质量,减轻腹泻程度和肠损伤;对抗结肠长度缩短、绒毛缩短、肠隐窝破坏;对抗肠紧密连接蛋白 occludin 和 ZO-1 的表达下调,发现厚朴酚是通过增强 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶的活性,降低 MDA 水平,抑制把关受体蛋白-4(TLR-4)和 NF- $\kappa$ B 的表达,下调炎症细胞因子 IL-6、TNF、环氧化酶-2、诱导型 NOS 的表达,阻滞氧化应激性损伤和肠黏膜炎发生,产生肠黏膜保护作用。另外厚朴酚还能抑制小鼠大便中的大肠杆菌  $\beta$ -葡糖醛酸糖苷酶活性,即厚朴酚可通过抑制肠腔中的  $\beta$ -葡糖醛酸糖苷酶活性,阻止伊立替康的无活性代谢物 7-乙基-10-羟基喜树碱葡糖醛酸糖苷在肠腔中水解成有肠毒性的 7-乙基-10-羟基喜树碱,因而降低伊立替康的肠毒性。

Chen 等<sup>[33]</sup>报道厚朴酚 5、10、20 mg·kg<sup>-1</sup> 能减轻葡聚糖硫酸钠诱导的溃疡性结肠炎小鼠的结肠组织病理改变,对抗葡聚糖硫酸钠缩短结肠长度和炎症细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  的过表达。以上这

些都证明厚朴酚及和厚朴酚可通过抗炎作用,保护肠黏膜,产生抗腹泻作用。

曾红等<sup>[7]</sup>报道厚朴酚 10~40 mg·kg<sup>-1</sup> 或和厚朴酚 15~40 mg·kg<sup>-1</sup> 均能剂量相关地减少番泻叶致小鼠腹泻次数, ED<sub>50</sub> 分别为 17.1、23.6 mg·kg<sup>-1</sup>, 厚朴酚抗腹泻作用强于和厚朴酚。给小鼠连续 3 d 每天 ig 厚朴酚或和厚朴酚, 剂量均为 25、50、100 mg·kg<sup>-1</sup>, 均能减少蓖麻油致小鼠的腹泻次数和腹泻指数, 但 2 药抗腹泻作用均无量效关系<sup>[11]</sup>。张根水等<sup>[9]</sup>也报道给小鼠 ig 厚朴酚 20、40 mg·kg<sup>-1</sup> 均能显著减少番泻叶或蓖麻油引起的腹泻次数。

笔者曾在研究炎症与腹泻的关系时, 提出了一个新理论, 即炎症介质是一类致泻性自体活性物质, 临床所见的大多数腹泻性疾病(包括感染性和非感染性)和泻药都是由于致病因子使肠道发生炎症, 释放出各种炎症介质所致。因此药物可以通过抗炎如抑制炎症的发生、发展或炎症介质的合成、释放或对抗炎症介质的泻下作用而产生止泻效果<sup>[34-36]</sup>。厚朴酚及和厚朴酚具有较强的抗炎作用<sup>[37]</sup>, 而厚朴酚及和厚朴酚促进胃肠运动可能会削弱它们的抗腹泻作用, 笔者认为厚朴酚及和厚朴酚的抗炎作用应该是其保护肠黏膜和抗腹泻的主要作用机制。

## 6 结语

厚朴酚及和厚朴酚是一对疏水性烯丙基联苯酚类结构的同分异构体, 具有许多相同的药理作用, 如抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗微生物等作用<sup>[37-40]</sup>。厚朴酚及和厚朴酚是钙离子通道阻滞剂, 能抑制离体胃肠道平滑肌收缩。厚朴酚及和厚朴酚也能促进胃动素和胃泌素分泌, 增强胃肠道内 Cajal 间质细胞内质网上的三磷酸肌醇受体和兰尼碱受体的表达和受体活性, 促进内质网释放钙离子, 激活 Cajal 间质细胞的起搏电流, 增强胃肠道的节律性收缩。因此对胃排空和胃肠推进运动产生双向调节作用: 当各种病理因子引起胃肠道运动功能低下时表现为促进胃排空和胃肠推进运动; 当各种病理因子引起胃肠运动亢进时, 表现为对抗亢进。加上厚朴酚及和厚朴酚的抗氧化和抗炎作用可保护肠黏膜免遭伤害, 可以提高脓毒症所致的胃肠道运动障碍, 也能对抗各种肠炎和泻药所致的腹泻。

以上综述可见, 厚朴酚及和厚朴酚的胃肠道药理作用局限在胃肠道动力学方面, 对胃肠道的消化功能和抗溃疡的研究甚少, 希望以后加强这方面的研究。最近, 梅华迪等<sup>[41]</sup>报道给断奶仔猪连续 35 d

每天喂饲含厚朴酚 0.02% 或 0.04% 的基础饲料, 含 0.02% 厚朴酚饲料组显著提高仔猪血清葡萄糖含量, 提高粪便中乳酸杆菌属数量、显著降低拟杆菌门数量, 显著提高粪便中乙酸、丙酸和总短链脂肪酸的含量, 降低粪便对甲酚、粪臭素、尸胺和总生物胺含量; 而含 0.04% 厚朴酚饲料组显著提高饲料中粗蛋白表观消化率, 显著降低仔猪血清尿素、肌酐、三酰甘油的含量, 显著提高粪便中乳酸杆菌属、双歧杆菌属、瘤胃球菌属的数量, 显著降低粪便大肠杆菌数量及粪便 pH 值, 显著提高粪便中乙酸和总短链脂肪酸的含量, 降低粪便中苯酚、对甲酚、粪臭素、腐胺、尸胺和总生物胺的含量。表明饲料中添加厚朴酚可提高断奶仔猪粗蛋白表观消化率、调节机体代谢, 同时能调控肠道微生物菌群结构, 使肠道微生物偏向碳水化合物发酵模式, 有利于促进宿主生长和肠道健康。相关的生产和研发企业可将厚朴酚或和厚朴酚作为儿童胃肠道保健的药物或保健品进行深入开发。

**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. 厚朴酚的药动学研究进展 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(7): 1453-1460.  
Zhang M F, Shen Y Q. Research advance on pharmacokinetic of magnolol [J]. Drug Eval Res, 2022, 45(7):1453-1460.
- [2] 张明发, 沈雅琴. 和厚朴酚的药动学研究进展 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(8): 1689-1696.  
Zhang M F, Shen Y Q. Research advance on pharmacokinetic of honokiol [J]. Drug Eval Res, 2022, 45(8): 1689-1696.
- [3] Kawai T, Kinoshita K, Koyama K, et al. Anti-emetic principles of *Magnolia obovata* bark and *Zingiber officinale* rhizome [J]. Planta Med, 1994, 60(1): 17-20.
- [4] Zhang W W, Li Y, Wang X Q, et al. Effects of magnolol and honokiol derived from traditional Chinese herbal remedies on gastrointestinal movement [J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(28): 4414-4418.
- [5] 李梅. 厚朴酚、大黄素及大腹皮对豚鼠胃体环形肌条收缩活动的影响 [D]. 兰州: 兰州大学, 2006.  
Li M. Effects of magnolol, emodin and Areca Peel on contraction of circular muscle strips of gastric body in Guinea pigs [D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2006.
- [6] 巢蕾, 曹雨诞, 陈佩东, 等. 厚朴对胃肠动力障碍作用的研究 [J]. 中国医药导报, 2018, 15(13): 31-34.  
Chao L, Cao Y D, Chen PD, et al. Study on the effect of

- Magnoliae Officinalia Cortex* on gastrointestinal motility disorders [J]. *Chin Med Herald*, 2018, 15(13): 31-34.
- [7] 曾红, 周秋贵, 罗婷, 等. 厚朴酚与和厚朴酚对小鼠腹泻及胃肠排空抑制的影响比较 [J]. *中药材*, 2015, 38(10): 2160-2162.
- Zeng H, Zhou Q G, Luo T, et al. Effects of magnolol and honokiol on diarrhea and inhibition of gastrointestinal emptying in mice [J]. *J Chin Med Mater*, 2015, 38(10): 2160-2162.
- [8] 王振奋, 黄平, 蔡国豪. 厚朴酚对功能性消化不良小鼠消化液分泌和胃肠运动功能的影响 [J]. *现代消化及介入诊疗*, 2020, 25(4): 454-458.
- Wang Q X, Huang P, Cai G H. Effect of magnolol on digestive fluid secretion and gastrointestinal motion function in mice with functional dyspepsia [J]. *Mod Digest Intervent*, 2020, 25(4): 454-458.
- [9] 张根水, 魏毅, 张贵平. 厚朴酚对小鼠的止泻作用研究 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2007, 16(4): 461-462.
- Zhang G S, Wei Y, Zhang G P. Study of the anti-diarrhea effect of magnolol on mice [J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med*, 2007, 16(4): 461-462.
- [10] 魏理, 罗淼珊. 厚朴酚对不同功能状态小鼠小肠运动功能的影响 [J]. *医学理论与实践*, 2007, 20(8): 869-870.
- Wei L, Luo M S. Study on small intestinal propulsive function in rat model by magnolol [J]. *J Med Theor Prac*, 2007, 20(8): 869-870.
- [11] 庞月兰. 厚朴酚与和厚朴酚抗氧化和抗腹泻功能研究 [D]. 长沙: 湖南农业大学, 2010.
- Peng Y L. Research on anti-oxidation and the anti-diarrhea function of magnolol and honokiol [D]. Changsha: Agricultural University of Hunan, 2010.
- [12] 周丽. 大承气汤和大黄素及厚朴酚对大鼠小肠Cajal间质细胞起搏电流的影响 [D]. 大连: 大连医科大学, 2008.
- Zhou L. Effect of serum after taking Da Cheng Qi Tang, emodin and magnolol on pacemaker currents of interstitial cells of Cajal in rat [D]. Dalian: Dalian Medical University, 2008.
- [13] 冯军. 大承气汤有效成分大黄素和厚朴酚对大鼠小肠Cajal间质细胞电压依赖性钾电流影响 [D]. 大连: 大连医科大学, 2009.
- Feng J. Effects of active ingredient emodin and magnolol in Da Cheng Qi Tang on voltage-gated potassium currents of intestinal cells of Cajal in rats [D]. Dalian: Dalian Medical University, 2009.
- [14] 余成建. 大承气汤动物血清、大黄素和厚朴酚对大鼠小肠Cajal间质细胞内IP3R和RyR表达的影响 [D]. 大连: 大连医科大学, 2009.
- Yu C J. Effect of serum after taking Da Cheng Tang, emodin and magnolol on IP3R and RyR expression in interstitial cells of Cajal in rat [D]. Dalian: Dalian Medical University, 2009.
- [15] Zhai H, Nakade K, Mitsumoto Y, et al. Honokiol and magnolol induce Ca<sup>2+</sup> mobilization in rat cortical neurons and human neuroblastoma SH-SY5Y cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2003, 474(2/3): 199-204.
- [16] 杨红改. 舒脑欣滴丸改善认知功能障碍和中药抑制胆碱酯酶活性研究 [D]. 天津: 天津大学, 2017.
- Yang H G. Study on the cognitive improvement of Shunaoxin dropping pill and cholinesterase inhibitory activity of Chinese materia medica [D]. Tianjin: Tianjin University, 2017.
- [17] Lu Y C, Chen H H, Ko C H, et al. The mechanism of honokiol-induced and magnolol-induced inhibition on muscle contraction and Ca<sup>2+</sup> mobilization in rat uterus [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2003, 368(4): 262-269.
- [18] 刘飞, 黄树模. 和厚朴酚与厚朴酚对钙调素及其依赖性环核苷酸磷酸二酯酶活性的影响 [J]. *南通医学院学报*, 1992, 12(4): 301-304.
- Liu F, Huang SM. Effects of honokiol and magnolol on the activities of calmodulin and its dependent cyclic nucleotide phosphodiesterase [J]. *J Nantong Univ Med Sci*, 1992, 12(4): 301-304.
- [19] 张志博, 韩雪峰, 耿梅梅, 等. 厚朴酚与和厚朴酚对大鼠回肠短路电流的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2013, 29(1): 51-54.
- Zhang Z B, Han X F, Gen M M, et al. Effect of magnolol and honokiol on short-circuit current of rat ileum [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2013, 29(1): 51-54.
- [20] Mao S H, Feng D D, Wang X, et al. Magnolol protects against acute gastrointestinal injury in sepsis by down-regulating regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted [J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(34): 10451-10463.
- [21] 杨铁城, 张淑文, 王红, 等. 脓毒症大鼠小肠动力障碍及厚朴酚干预实验研究 [J]. *首都医科大学学报*, 2009, 30(6): 849-853.
- Yang T C, Zhang S W, Wang H, et al. Magnolol attenuates sepsis induced gastrointestinal dysmotility in rats [J]. *J Capital Med Univ*, 2009, 30(6): 849-853.
- [22] Yang T C, Zhang S W, Sun L N, et al. Magnolol attenuates sepsis-induced gastrointestinal dysmotility in rats by modulating inflammatory mediators [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(48): 7353-7360.
- [23] 苗彬, 张淑文, 王红, 等. Cajal细胞在脓毒症所致胃肠动力障碍中的形态改变及厚朴酚干预的实验研究 [J]. *首都医科大学学报*, 2013, 34(2): 163-170.

- Miao B, Zhang S W, Wang H, et al. Magnolol pretreatment prevents sepsis-induced intestinal dysmotility by maintaining functional interstitial cell of Cajal [J]. *J Capital Med Univ*, 2013, 34(2): 163-170.
- [24] 苗彬, 张淑文, 王红, 等. 氧化应激在脓毒症所致胃肠动力障碍中的作用机制及厚朴酚干预作用的实验研究 [J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2015, 21(4): 369-372.
- Miao B, Zhang S W, Wang H, et al. Magnolol prevents from sepsis-induced intestinal dysmotility by corrective oxidative stress [J]. *Chin J Surg Integr Tradit West Med*, 2015, 21(4): 369-372.
- [25] 王燕, 齐文杰, 曾亚薇, 等. 厚朴酚治疗重症急性胰腺炎大鼠模型并发急性肺损伤的作用机制 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(12): 2782-2787.
- Wang Y, Qi W J, Zeng Y W, et al. Mechanism of action of magnolol in the treatment of acute lung injury in a rat model of severe acute pancreatitis [J]. *J Clin Hepatol*, 2020, 36(12): 2782-2787.
- [26] 翟蒙恩, 张彬, 李凯峰, 等. 和厚朴酚对小鼠脓毒症心肌损伤的保护作用 [J]. *西北大学学报: 自然科学版*, 2018, 48(6): 787-792.
- Zhai M E, Zhang B, Li K F, et al. Protective effects of honokiol treatment on sepsis-induced cardiac injury of mice [J]. *J Northwest Univ: Nat Sci Ed*, 2018, 48(6): 787-792.
- [27] 魏明豪, 曹屹东, 贾栋, 等. 和厚朴酚提高激活 SIRT1/FOXO1 信号通路抵抗小鼠脓毒症脑损伤 [J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(10): 1840-1844.
- Wei M H, Cao Y D, Jia D, et al. Honokiol alleviates brain injury in sepsis mice through activating SIRT1/FOXO1 signaling [J]. *Progr Mod Biomed*, 2019, 19(10): 1840-1844.
- [28] 邓燕莉. 厚朴酚与和厚朴酚抗腹泻作用及分子机理研究 [D]. 长沙: 湖南农业大学, 2012.
- Deng Y L. Studies on the anti-bacterial diarrhea and molecule mechanism of magnolol and honokiol [D]. Changsha: Hunan Agricultural University, 2012.
- [29] 张志博. 厚朴酚与和厚朴酚对肠道钙离子转运的影响及其抗腹泻机制研究探讨 [D]. 长沙: 湖南农业大学, 2013.
- Zhang Z B. Studies on effects of intestinal calcium transport and mechanisms of anti-diarrhea of magnolol and honokiol [D]. Changsha: Hunan Agricultural University, 2013.
- [30] Chen F, Zhang H, Du E C, et al. Supplemental magnolol or honokiol attenuates adverse effects in broilers infected with *Salmonella pullorum* by modulating mucosal gene expression and the gut microbiota [J]. *J Animal Sci Biotechnol*, 2021, 12(1): 87-97.
- [31] Mei C, He S S, Yin P, et al. Magnolol pretreatment attenuates heat stress-induced IEC-6 cell injury [J]. *J Zhejiang Univ-Sci B: Biomed Biotechnol*, 2016, 17(6): 413-424.
- [32] 夏婷. 胃肠安丸及其活性成分厚朴酚对伊立替康及其他化疗药引起的肠毒性的作用 [D]. 天津: 天津大学, 2019.
- Xia T. The protective effect of WCA pills and its main active constitution magnolol on irinotecan and other chemotherapeutic agents induced intestinal toxicity [D]. Tianjin: Tianjin University, 2019.
- [33] Chen H C, Fu W Y, Chen H Y, et al. Magnolol attenuates the inflammation and enhances phagocytosis through the activation of MAPK, NF- $\kappa$ B signal pathway *in vitro* and *in vivo* [J]. *Mol Immunol*, 2019, 105: 96-106.
- [34] 张明发, 赵更生. 炎症介质与腹泻性疾病 [J]. *基础医学与临床*, 1992, 12(3): 151-155.
- Zhang M F, Zhao G S. Inflammatory mediator and diarrhea [J]. *Basic Clin Med*, 1992, 12(3): 151-155.
- [35] 张明发. 泻药与炎症介质 [J]. *西北药学杂志*, 1993, 8(1): 40-42.
- Zhang M F. Laxatives and inflammatory mediator [J]. *Northwest Pharm J*, 1993, 8(1): 40-42.
- [36] 张明发. 抗炎药物的抗腹泻作用研究进展 [J]. *西北药学杂志*, 1993, 8(3): 133-136.
- Zhang M F. Research advances on anti-diarrheal effect about anti-inflammatory drugs [J]. *Northwest Pharm J*, 1993, 8(3): 133-136.
- [37] 张明发, 沈雅琴. 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 [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.
- [38] 张明发, 沈雅琴. 厚朴提取物、厚朴酚及和厚朴酚的抗氧化和抗衰老药理作用研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2022, 45(3): 596-604.
- Zhang M F, Shen Y Q. Research advances on antioxidation and anti-aging of extract, magnolol and honokiol from *Magnoliae Officinalis Cortex* [J]. *Drug Eval Res*, 2022, 45(3): 596-604.
- [39] 张明发, 沈雅琴. 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 [J]. *药物评价研究*, 2022, 45(5): 1003-1009.
- Zhang M F, Shen Y Q. Research advances in pharmacologic effects and mechanism of honokiol and

magnolol against liver cancer, gallbladder cancer and pancreatic cancer [J]. Drug Eval Res, 2022, 45(5): 1003-1009.

- [40] 张明发, 沈雅琴. 中药厚朴及其有效成分厚朴酚与和厚朴酚的抗杆菌作用研究进展 [J]. 抗感染药学, 2021, 18(11): 1557-1561.

Zhang M F, Shen Y Q. Research progress in anti-bacillus effects of *Magnoliae Officinalis Cortex*, magnolol and honokiol [J]. Anti Infect Pharm, 2021 18(11): 1557-1561.

- [41] 梅华迪, 李袁飞, 田琦, 等. 厚朴酚对断奶仔猪营养物质表观消化率、血清生化指标、粪便主要微生物数量及其代谢产物含量的影响 [J/OL]. 动物营养学报, (2022-05-20) [2022-06-21] <https://kns.cnki.net/kcms/>

detail/detail.aspx?dbcode=CAPJ&dbname=CAPJLAST&filename=DWYX2022051900Z&uniplatform=NZKPT&v=gk3RRRv4\_AYsP4WZhJqTkYmpsQK809CigxLS8Thn1Gk7fRing2ZgHa3kHRmdXBtn.

Mei H D, Li Y F, Tian Q, et al. Effects of magnolol on nutrient apparent digestibility, serum biochemical indices main fecal microorganism numbers and their metabolite contents of weaned piglets [J]. Chin J Animal Nutr, (2022-05-20) [2022-06-21] [https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?dbcode=CAPJ&dbname=CAPJLAST&filename=DWYX2022051900Z&uniplatform=NZKPT&v=gk3RRRv4\\_AYsP4WZhJqTkYmpsQK809CigxLS8Thn1Gk7fRing2ZgHa3kHRmdXBtn](https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?dbcode=CAPJ&dbname=CAPJLAST&filename=DWYX2022051900Z&uniplatform=NZKPT&v=gk3RRRv4_AYsP4WZhJqTkYmpsQK809CigxLS8Thn1Gk7fRing2ZgHa3kHRmdXBtn).

[责任编辑 李红珠]