

厚朴酚及和厚朴酚防治高血糖、高脂血症及其并发症的药理机制研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201204

摘要: 厚朴酚及和厚朴酚是来自于中药厚朴的同分异构体, 具有相同的药理活性。它们都可通过保护胰腺 β -细胞, 促进胰岛素分泌, 提高血中胰岛素水平及细胞对葡萄糖的摄取和利用, 从而降低胰岛素抵抗和血糖水平; 还能通过抑制脂质合成和促进脂质分解, 产生调血脂作用。厚朴酚及和厚朴酚可通过降血糖、调血脂及抗氧化作用, 从源头上减少氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)和晚期糖基化终末产物(AGEs)的生成, 还可通过抗氧化、抗炎及细胞保护作用, 保护心血管系统、肾脏、肝脏、胰腺等组织器官对抗高血糖、高脂血症诱导并发症的发生和发展。因此厚朴酚及和厚朴酚有开发成为治疗代谢综合征新药的潜力。

关键词: 厚朴酚; 和厚朴酚; 降血糖; 调血脂; 并发症; 代谢综合征

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)01-0225-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.01.029

Research advances on pharmacologic mechanism of magnolol and honokiol in prevention and treatment for hyperglycemia and hyperlipemia and their complications

ZHANG Mingfa, SHEN Yaqin

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

Abstract: Magnolol and honokiol are same structural isomers from *Magnoliae Officinalis Cortex*, and have same pharmacologic activity. Magnolol and honokiol decrease insulin resistance and glycemia level by protecting pancreatic β -cells, promoting secretion of insulin, increasing insulin level in blood and cell ability to take in and utilize glucose. Magnolol and honokiol have the effects of decreasing hyperlipemia by inhibiting lipidic synthesis and accelerating lipidic catabolism. Their mechanisms to prevent and treat for the complications of hyperglycemia and hyperlipemia are: the effects of magnolol and honokiol on hypoglycemia, hypolipemia and antioxidation decrease the products of AGEs and ox-LDL from source; the effects on antioxidation, anti-inflammation and cellular protection of magnolol and honokiol protect the organs of cardiovascular system, ren, liver and pancreas against development of complications induced by hyperglycemia and hyperlipemia. So magnolol and honokiol have potentiality to become drugs of treating metabolic syndrome.

Key words: magnolol; honokiol; anti-hyperglycemia; anti-hyperlipemia; complication; metabolic syndrome

厚朴酚(magnolol)与和厚朴酚(honokiol)是一对疏水性烯丙基联苯酚类结构的同分异构体, 是厚朴药材中含量高的有效成分, 已成为厚朴药材的重要质量标志物。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、抗炎、抗氧化、抗衰老、细胞保护作用、解热镇痛、抗焦虑、抗癫痫、促进胃排空和胃肠推进运动、抗腹泻等药理作用^[1-2]。

高血糖在机体内可产生高浓度的晚期糖基化

终末产物(AGEs), 高血脂在机体内可产生高浓度氧化低密度脂蛋白(ox-LDL), 这2种有毒代谢产物均能损伤组织器官。高血糖可诱发高血脂、高血脂也可诱发高血糖, 均可产生糖脂代谢综合征^[3]。厚朴酚及和厚朴酚具有的抗氧化作用^[4]和降血糖及调血脂作用, 从源头减少了AGEs和ox-LDL的生成, 也可通过它们的抗氧化、抗炎和细胞保护作用^[4-5]来防治AGEs和ox-LDL对组织器官的损伤作用。笔者

收稿日期: 2022-08-30

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

具体综述厚朴酚及和厚朴酚降血糖、调血脂和防治高血糖、高血脂引起并发症的药理作用及作用机制,为深度开发厚朴酚及和厚朴酚防治糖脂代谢综合征的新适应证提供依据。

1 厚朴酚

1.1 防治高血糖、高脂血症及其并发症

梁向艳等^[6]报道给幼年自发性高血压大鼠连续3周ig厚朴酚100 mg·kg⁻¹能对抗自发性高血压大鼠升高的空腹血糖、空腹胰岛素水平,延缓收缩压和舒张压升高;此剂量厚朴酚不影响正常大鼠的空腹血糖、空腹胰岛素、收缩压和舒张压的水平。陈雄等^[7]报道给链脲佐菌素(STZ)诱导的I型糖尿病小鼠,连续12周每天ig给予厚朴酚10、20 mg·kg⁻¹,不明显影响空腹血糖,提示厚朴酚对胰岛分泌胰岛素的功能完全丧失时无降血糖作用。但能降低I型糖尿病升高的血清肌酸激酶、肌酸激酶同工酶和乳酸脱氢酶的水平、心肌组织中白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、胶原纤维的表达,减轻心肌病理性损伤,即厚朴酚能减轻糖尿病性心肌损伤。

孙长颢等^[8]报道给高脂联合小剂量STZ制作的2型糖尿病大鼠连续4周每天ig厚朴酚140 mg·kg⁻¹,在继续喂饲高脂饲料时仍能降低糖尿病大鼠的空腹血糖,血糖由模型对照组的22.09 mmol·L⁻¹显著降至15.34 mmol·L⁻¹;口服糖耐量试验(OGTT)时血糖在30、120 min时分别为25.13、20.17 mmol·L⁻¹均明显低于模型对照组的30.08、26.77 mmol·L⁻¹,并显著提高胰岛素敏感性;血清和胰腺的胰岛素水平分别为0.81 mg·L⁻¹和24.53 mg·g⁻¹,显著高于模型对照组的0.35 mg·L⁻¹和5.45 mg·g⁻¹;胰岛形态学检查发现能改善模型对照组的胰岛细胞萎缩、排列疏松不均、胞质出现空泡,表明厚朴酚可通过改善胰岛素抵抗和保护胰岛 β 细胞,控制血糖,延缓2型糖尿病的发展。王俊俊等^[9]也采用上述2型糖尿病模型大鼠进行实验:连续10周每天ig厚朴酚25、50、100 mg·kg⁻¹均能显著降低升高的血糖、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇以及肝脏的细胞色素P450亚型酶(CYP2E1)活性和丙二醛(MDA)含量,显著提高糖尿病大鼠的糖耐量和肝脏抗氧化酶过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性,但无剂量相关性。

郭真等^[10]报道连续8周给高脂饮食性肥胖大鼠ig厚朴酚30、60 mg·kg⁻¹,厚朴酚30 mg·kg⁻¹组能显著降低肥胖大鼠的体质量,血清MDA、胰岛素、游离脂肪酸、血糖、三酰甘油水平,升高胰岛素敏感指

数;而60 mg·kg⁻¹组作用较差,仅能显著降低血清MDA、胰岛素、游离脂肪酸水平,升高胰岛素敏感指数;两组均不影响肥胖大鼠血清总胆固醇、高密度脂蛋白、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平,显示出厚朴酚能减肥和一定的调血脂作用。

张晓文等^[11]给高脂饮食诱导的动脉粥样硬化模型的大鼠连续4周每天ip厚朴酚10、20、50 mg·kg⁻¹,均能剂量相关地降低模型大鼠升高的血清总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇含量:总胆固醇含量由9.42 mmol·L⁻¹分别降至8.42、5.43、3.44 mmol·L⁻¹,三酰甘油含量由3.93 mmol·L⁻¹分别降至3.44、2.21、1.15 mmol·L⁻¹,低密度脂蛋白胆固醇含量由15.34 mmol·L⁻¹分别降至13.68、7.91、4.09 mmol·L⁻¹;也能剂量相关地升高模型大鼠中低下的血清高密度脂蛋白胆固醇,其含量由0.37 mmol·L⁻¹分别升高到0.43、1.48、2.14 mmol·L⁻¹。

Chen等^[12]报道在给兔喂饲高胆固醇饲料的同时连续6周每天im厚朴酚1 μ g·kg⁻¹,在第3周结束时行腹主动脉气囊剥脱血管再狭窄手术,结果厚朴酚在不降低血清胆固醇水平时就能显著抑制Cu²⁺诱导高胆固醇饲料兔发生低密度脂蛋白氧化反应和动脉粥样形成,使胸主动脉粥样化面积比例由模型对照组的0.33降至0.10;显著抑制受损主动脉的单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的基因和蛋白表达及内膜反应,内膜厚度由模型对照组的195.02 μ m降至88.95 μ m,内膜面积由6.427 0 $\times$ 10⁵ μ m²降至2.782 1 $\times$ 10⁵ μ m²。提示厚朴酚主要是通过抗脂质过氧化反应,抑制MCP-1表达和内膜增生,对血管形成术后再狭窄起到一定的保护作用。厚朴酚也能抑制喂饲高胆固醇饲料兔的主动脉中的内膜增生和TNF- α 、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)的蛋白表达,减少白细胞对血管的黏附^[13]。

高脂饲料加sc绒毛膜促性腺激素和胰岛素制作的大鼠多囊卵巢模型,给每只模型大鼠连续21 d每天ig厚朴酚20 mg进行治疗,能使模型大鼠苍白卵巢变红体积减小;镜下可见多个黄体及各级卵泡,卵泡囊性扩张减少或消失,颗粒细胞层数增多,优势卵泡内可见到卵泡液、卵丘;明显降低模型肥胖大鼠的体质量,由平均282.7 g降至226.4 g;显著对抗模型大鼠卵巢瘦素ob基因过表达、血清瘦素、睾酮、黄体生成素水平升高,进一步提高血清卵泡刺激素水平。并认为厚朴酚对多囊卵巢大鼠的治疗作用可能是通过降低胆固醇和低密度脂蛋白水

平,使脂肪细胞分化程度降低,使ob基因表达降低,血清瘦素水平下降,从而制约睾酮、黄体生成素水平升高^[14-15]。

泰洛沙泊是表面活性剂,可抑制脂肪酶的活性,造成小鼠肝脏大量的脂滴存在和脂质堆积以及高脂血症。田野^[16]报道ip厚朴酚10、20 mg·kg⁻¹能显著对抗泰洛沙泊引起的小鼠血液中总胆固醇和三酰甘油含量升高、肝脏空泡数量增多和脂质堆积,但此剂量厚朴酚对正常小鼠血液中总胆固醇和三酰甘油的含量无明显影响。

1.2 作用机制

朱庆亚等^[17]报道给四氧嘧啶导致的糖尿病大鼠ig厚朴酚48、96 μmol·kg⁻¹,其中96 μmol·kg⁻¹组厚朴酚能对抗糖尿病模型大鼠ig蔗糖引起的血糖升高;离体实验发现厚朴酚抑制大鼠空肠α-糖苷酶活性的半数抑制浓度(IC₅₀)为0.16 g·L⁻¹,认为厚朴酚是通过抑制α-糖苷酶活性,减少肠道对糖的吸收,产生降血糖作用。

厚朴酚还可通过保护胰岛β-细胞、改善胰岛素抵抗、提高胰岛素敏感性,调控血糖和血脂^[8,10]。

厚朴酚还可通过调控脂质代谢,产生调血脂、保护组织器官免遭高脂的伤害。Kwon等^[18]报道厚朴酚抑制大鼠肝脏酰基辅酶A:胆固醇酰基转移酶(ACAT)的IC₅₀为86 μmol·L⁻¹,也能以混合动力学方式抑制人羧酸酯酶-1、羧酸酯酶-2的活性^[19]。屈圣富等^[20]报道给断奶仔猪每天喂饲含0.04%厚朴酚基础饲料,可显著下调猪肝脂脂肪酸合成酶(FAS)、三酰甘油酯酶的基因表达,从而降低了胆固醇和高密度脂蛋白含量。张晓文等^[11]报道厚朴酚能浓度相关地下调脂质合成代谢相关蛋白固醇调节元件结合蛋白-1c(SREBP-1c)、FAS、二酰甘油酰基转移酶(DGAT-2)的表达,上调脂质分解代谢相关蛋白肉毒碱棕榈酰基转移酶-1(CPT-1)、酰基辅酶A氧化酶-1(ACOX-1)、过氧化物酶体增殖激活受体-α(PPARα)的表达,这些作用可能是通过激活蛋白激酶B(Akt)/单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)/PPARα信号通路所致^[16]。

钟艳花等^[21]也报道厚朴酚2.5、10、40 μmol·L⁻¹可浓度相关地对抗油酸+棕榈酸诱导人肝脏HepG2细胞内脂滴聚集和三酰甘油水平升高;抑制脂肪酸诱导脂质合成和转运基因、FAS、CD36、内源性氧化脂肪酸结合蛋白-1(FABP1)、氧化脂肪酸转运蛋白-2(FATP2)的基因表达,提高脂质氧化代谢基因PPARα、以及下游基因CPT-1α、ACOX的表达,

敲减HepG2细胞内的PPARα可对抗厚朴酚的上述作用,认为厚朴酚是通过Cys276、Lys358、Thr279等氢键方式与PPARα的LBD进行分子-蛋白质的相互作用,激活PPARα的信号通路,促进细胞内脂质氧化代谢和抑制脂质合成、转运,从而减少细胞内脂质蓄积。

Huang等^[22]采用胆固醇负荷的前脂肪细胞3T3-L1模型探讨厚朴酚的脂肪分解作用,观察到厚朴酚能降低3T3-L1细胞内的脂滴数和脂滴表面积,并伴有甘油释放,由于厚朴酚升高3T3-L1细胞内钙离子浓度和钙离子跨膜内流,而钙/钙调素依赖的蛋白激酶(CaMK)抑制剂可抵抗厚朴酚的脂肪分解作用;厚朴酚也能上调磷酸化细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2),而CaMK抑制剂也能阻滞厚朴酚诱导ERK1/2磷酸化;加之蛋白激酶A抑制剂KT5720不能对抗厚朴酚的脂肪分解作用,认为厚朴酚是通过激活CaMK,诱导ERK1/2磷酸化,从而活化激素敏感性酯酶,产生脂肪分解作用,因此可以防治高脂、高糖引起的肥胖。但厚朴酚对油酸致肥胖成熟脂肪细胞中的三酰甘油无促进分解作用^[23]。

解娜等^[24]报道厚朴酚能浓度相关地激活HepG2细胞和人THP1巨噬细胞的肝X受体α(LXRα)及其下游的ATP结合盒转运蛋白-A1(ABCA1)、ATP结合盒转运蛋白G1(ABCG1)的基因和蛋白表达,推断厚朴酚可通过激活LXRα降低血清高密度脂蛋白水平、提高高密度脂蛋白胆固醇水平,产生调脂作用。

厚朴酚还可通过抗氧化和抗炎作用^[4-5]防治高糖、高脂所致的各种并发症。屈圣富等^[20]报道厚朴酚能显著提高断奶仔猪肝脏中的多种抗氧化酶GSH-Px、总超氧化物歧化酶(T-SOD)、CAT的活性,上调CAT、SOD-1、GSH-Px-1、谷胱甘肽还原酶、谷胱甘肽巯基转移酶、核因子E2相关因子-2(Nrf2)、Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白-1(Keap1)的基因表达;也能抑制肝脏细胞色素P450(CYP450)中多种氧化酶亚型^[1,9]以及ox-LDL形成^[12],从而对抗高糖、高脂对肝脏和血管等的氧化应激性炎症损伤。例如厚朴酚可通过抑制丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/核转录因子-κB(NF-κB)炎症信号通路阻滞油酸引起HepG2细胞炎症反应^[16];减轻1型糖尿病模型小鼠的心肌组织炎症反应(下调心肌组织IL-6、TNF-α的表达),改善高血糖对心肌的损伤^[7]。又如厚朴酚能剂量相关地降低高脂饲料诱导的动

脉粥样硬化大鼠血清中的IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的含量和CD44阳性细胞数^[11],能抑制单核细胞与TNF- α 结合对动脉内皮细胞的刺激、抑制TNF- α 活化NF- κ B诱导VCAM-1和MCP-1的表达,厚朴酚上述抗炎作用及其抑制ox-LDL形成和抑制动脉内皮细胞的H₂O₂的生成^[12-13],共同组成了厚朴酚抗动脉粥样硬化药效。

厚朴酚能使高糖高脂培养的人脐静脉内皮细胞PPAR γ 表达增加、Tribbles同源蛋白3(TRB3)表达减少、胰岛素诱导的Akt/内皮型一氧化氮合酶(NOS)活性增强和一氧化氮(NO)生成增加,而PPAR γ 拮抗剂预处理人脐静脉内皮细胞可阻断厚朴酚的上述作用,认为在自发性高血压大鼠前期ig给予厚朴酚,可通过抑制血糖和胰岛素水平的升高,上调血管组织PPAR γ 表达和下调TRB3的表达,增强Akt和内皮型NOS的活性,提高血管胰岛素敏感性,延缓自发性高血压发生^[6],提示厚朴酚可用于高血压前期的治疗,也可用于预防糖尿病高血压的发生。郝怪隆^[25]报道厚朴酚可通过上调心肌H9c2细胞的生殖细胞核因子(GCNF)和血管生成样蛋白4(ANGPTL4)的表达,以及激活PPAR δ 的2个各自独立的正向调节GCNF-ANGPTL4信号轴和PPAR δ -ANGPTL4信号轴减轻高糖高脂对心脏的脂毒性。

2 和厚朴酚

2.1 防治高血糖、高脂血症及其并发症

王佳黎等^[26]给高脂饲料诱导的糖尿病小鼠连续30 d每天ig和厚朴酚纳米混悬剂80 mg·kg⁻¹或和厚朴酚羧甲基纤维素钠混悬剂100 mg·kg⁻¹,与高脂饲料对照组比较,和厚朴酚纳米混悬剂能显著降低小鼠体质量(即有减肥作用)、空腹血糖、胰高血糖素水平,并改善口服葡萄糖耐量(OGT),与二甲双胍对照组一样不影响血清胰岛素水平;而和厚朴酚羧甲基纤维素钠混悬剂仅能降低胰高血糖素水平,轻度降低体质量和空腹血糖。

孙婧^[27]给高糖高脂饲料加ip低剂量STZ导致的2型糖尿病模型小鼠连续8周每天ig和厚朴酚200 mg·kg⁻¹,可使糖尿病小鼠的血糖由33.06 mmol·L⁻¹降至13.14 mmol·L⁻¹,减轻体质量,但降低血清总胆固醇、三酰甘油的作用不明显。王俊俊^[28]给高脂饲料加ip低剂量STZ制作的2型糖尿病大鼠连续8周每天ig和厚朴酚25、50、100 mg·kg⁻¹,使糖尿病大鼠血糖水平降低29%~41%、总胆固醇水平降低38%~49%、三酰甘油水平降低74%~86%、低密度

脂蛋白胆固醇水平降低34%~43%,不影响高密度脂蛋白胆固醇水平,3个剂量组分别降低ig葡萄糖血糖浓度-时间曲线下面积32.7%、35.4%、27.9%,和厚朴酚的上述作用都无量效关系。焦红军等^[29]给上述糖尿病大鼠连续3周每天ig和厚朴酚50 mg·kg⁻¹能显著降低血清空腹血糖、血清胰岛素、胰岛素抵抗指数,提高糖尿病大鼠体质量、血清胰岛素敏感指数、脂肪组织PPAR γ 和磷酸化AMPK的表达,而PPAR γ 抑制剂GW9662能部分对抗和厚朴酚的上述作用,认为和厚朴酚可能是通过激活PPAR γ 介导的AMPK信号通路来改善胰岛素抵抗的。

曹晓强等^[30]采用给KK/Upj-AY小鼠喂饲高脂饲料制成自发性2型糖尿病小鼠,随后连续35 d每天ig和厚朴酚25、50、100 mg·kg⁻¹,能剂量相关地降低糖尿病模型小鼠的体质量、血糖、血清胰岛素水平、糖耐量实验中的血糖浓度-时间曲线下面积,其中25 mg·kg⁻¹和厚朴酚组还能降低血清中的总胆固醇和三酰甘油含量,50 mg·kg⁻¹组还能降低血清中总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白含量,100 mg·kg⁻¹组还能降低血清中总胆固醇含量和升高高密度脂蛋白含量以及胰腺胰岛面积。

陆少君等^[31]给ig高糖高脂乳剂导致的非酒精性脂肪肝大鼠连续6周每天上午ig给予高糖、高脂乳剂,下午ig和厚朴酚20、200 mg·kg⁻¹都能降低模型大鼠血中升高的总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇、游离脂肪酸水平,进一步升高高密度脂蛋白胆固醇水平,降低模型大鼠OGT试验时的血糖浓度-时间曲线下面积,虽然不降低空腹血清胰岛素水平,但能降低胰岛素抵抗指数及胰腺系数,也能显著降低非酒精性脂肪肝病活动度积分,总积分由模型对照组的5.73分分别降至4.50和4.40分。离体实验发现和厚朴酚能浓度相关地对抗油酸或TO901317提高HepG2细胞中的脂滴数量^[32]。提示和厚朴酚可对抗脂肪肝并发症的发生和发展。

柯培雄等^[33-34]报道给STZ导致的1型糖尿病小鼠连续2周每天ig和厚朴酚25 mg·kg⁻¹,在不影响模型小鼠的体质量和血糖、心率、左室舒张末期内径(LVIDd)、左室收缩末期内径(LVIDs)、左室舒张末期后壁厚度(LVPWd)、左室收缩末期后壁厚度(LVPWs)、左室射血分数(EF)、左室短轴缩短分数(FS),即不影响心脏的收缩功能,但能改善心脏的舒张功能障碍,使左室舒张早期E峰最大流速与左室舒张晚期A峰最大流速(E/A)比值上升,左室舒张早期E峰下降时长(MVDT)和等容舒张时

长(IVRT)缩短,并明显减轻糖尿病小鼠心肌纤维断裂、细胞结构紊乱、细胞间隙增大的心肌结构损伤和心肌间质胶原沉积。

孙如凤等^[35]给高脂、高糖加STZ导致成的2型糖尿病大鼠行结扎再开放的心脏缺血再灌注的手术,手术后连续14 d每天ip和厚朴酚2.5、5、10 mg·kg⁻¹,可剂量相关地对抗2型糖尿病大鼠心肌缺血再灌注后的心率、平均动脉压、FS、EF的下降,肌钙蛋白、肌红蛋白、肌酸激酶同工酶、MDA、活化的半胱天冬酶-3/半胱天冬酶-3、Bax/Bcl-2水平升高,SOD、还原型谷胱甘肽、c-Myc水平的下降,使心肌细胞凋亡率显著降低,减轻心肌纤维排列紊乱、坏死、断裂、炎性细胞浸润的病理损伤,认为和厚朴酚是通过抑制氧化应激及抗凋亡机制保护心脏的。

黄家喜等^[36]用和厚朴酚2.5、5、10、20 μmol·L⁻¹预处理心肌H9c2细胞,结果发现能浓度和时间相关地对抗棕榈酸抑制心肌细胞增殖,20 μmol·L⁻¹时细胞增殖恢复到正常水平,对抗棕榈酸提高H9c2细胞内活性氧水平、降低线粒体膜电位水平,促进细胞凋亡以及半胱天冬酶-3的过表达,对抗高脂诱导心肌细胞氧化应激。朱为勇等^[37]报道和厚朴酚0.1、1、10 μmol·L⁻¹浓度相关地对抗ox-LDL抑制人脐静脉内皮细胞增殖和诱导细胞凋亡。

吴芳^[38]报道和厚朴酚0~20 μmol·L⁻¹浓度相关地抑制高糖诱导人肾系膜细胞的炎性细胞因子IL-1β、IL-8、TNF-α、前列腺素E2、转化生长因子-β1、CC趋化因子配体-2、-3、-5的蛋白表达及NO表达,认为和厚朴酚可通过抗炎作用,保护肾细胞免遭高糖伤害。彭君等^[39]报道和厚朴酚浓度相关地对抗高糖诱导肾脏祖细胞凋亡、MDA含量升高、SOD活性下降,认为和厚朴酚是通过上调miR-182-5p的表达,抑制NADPH氧化酶-4表达,减轻氧化应激反应,保护肾脏祖细胞免遭高糖的氧化应激性损伤。

2.2 作用机制

和厚朴酚可通过保护胰岛β细胞、改善胰岛素抵抗和提高胰岛素敏感性,调控血糖和血脂^[30-32,36]。孙婧^[27]报道和厚朴酚竞争性可逆抑制蛋白质酪氨酸磷酸酶-1B(PTP1B)活性,IC₅₀为63.43 μmol·L⁻¹,而厚朴酚仅为747.80 μmol·L⁻¹。ig和厚朴酚还能减少2型糖尿病小鼠的PTP1B的表达,明显提高脂肪、肌肉、肝脏的酪氨酸磷酸化,认为和厚朴酚是通过增加胰岛素受体的酪氨酸磷酸化水平来激活胰岛素信号通路,进而增加胰岛素信号通路下游分子ERK1/2的酪氨酸磷酸化水平,保证信号向下游转

导,达到降血糖、调血脂药效。

和厚朴酚还能通过调控糖脂代谢,产生降血糖调血脂作用,保护组织器官免遭伤害。翟婷等^[32]报道10、20、40 μmol·L⁻¹能浓度相关地对抗油酸抑制HepG2细胞对葡萄糖的摄取。和厚朴酚通过上调肝细胞的血管生成素样蛋白-6(Angptl6)的表达^[40],激活AMPK并抑制转录因子FOXO1活性,下调糖异生关键酶磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶(PEPCK)的表达,抑制肝脏糖异生^[26]。和厚朴酚可能是通过降解孤核受体神经生长因子诱导的基因B(Nur77),释放肝激酶B1,使肝激酶B1发生核转运,磷酸化激活AMPK^[41]。

翟婷等^[32]报道和厚朴酚10、20、40 μmol·L⁻¹浓度相关地对抗TO901317或油酸诱导HepG2细胞过表达SREBP-1c、脂肪营养蛋白-3的基因和蛋白表达,抑制脂质合成,减少肝细胞中脂滴数量,和厚朴酚浓度达到40 μmol·L⁻¹时也能明显减少正常的HepG2细胞内脂滴数量和SREBP-1c、脂肪营养蛋白-3的表达。和厚朴酚还能抑制ACAT活性,IC₅₀为71 μmol·L⁻¹,抑制活性稍高于厚朴酚的86 μmol·L⁻¹^[18]。因此可以通过抑制肝细胞的脂质合成,防治脂肪肝形成。

丁亚南^[42]认为在高脂饲料中添加和厚朴酚,能降低高脂饲料喂饲小鼠体质量,附睾、腹股沟、肠系膜、肾周的白色脂肪的质量和血清总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇水平,是因为和厚朴酚能促进白色脂肪转化成棕色脂肪,提高了脂肪组织的动员和利用,其分子机制是和厚朴酚显著下调类固醇O-酰基转移酶-1(SOAT1)的基因和蛋白过表达、与SOAT1和脂肪酸合成密切相关的C/EBPα蛋白、SREBP-1c以及FAS的基因表达;上调解偶联蛋白-1(UCP1)、磷酸化AMPK/AMPK及其下游的磷酸化乙酰辅酶A羧化酶(ACC)/ACC、CPT-1A的蛋白表达和UCP1、PRDM16的基因表达,抑制白色脂肪组织中的脂肪酸合成的相关酶C/EBPα-SOAT1-SREBP-1c-FAS的表达,促进脂肪分解的相关酶AMPK-ACC-CPT1A的表达,使白色脂肪组织转化成棕色脂肪组织,从而改善脂质代谢和能量代谢失衡状态,达到调血脂和减肥作用。

和厚朴酚也可通过抗氧化和抗炎作用防治高糖、高脂所致的各种并发症。王俊俊^[28]给2型糖尿病大鼠连续8周每天ig和厚朴酚25、50、100 mg·kg⁻¹,在降血糖调血脂的同时能提高模型大鼠肝脏CAT活性15%~29%、SOD活性12%~22%、GSH-Px活

性30%~31%,降低肝脏MDA水平45%~53%;也能抑制肝脏CYP450中多种氧化酶亚型活性和表达^[2,28,32],以及ox-LDL的氧化应激性损伤^[37]。从而对抗高糖高脂对肝脏、心血管等的氧化应激性炎症损伤。朱为勇等^[37]报道和厚朴酚浓度相关地提高ox-LDL处理后的人脐静脉内皮细胞的SOD、CAT、还原型谷胱甘肽的水平,降低MDA水平及内质网应激相关蛋白磷酸化eIF2 α 、磷酸化PERK、ATF4和CHOP以及裂解的半胱天冬酶-3的表达,即和厚朴酚可通过抑制氧化应激和内质网应激保护ox-LDL诱导的血管内皮细胞损伤;和厚朴酚也能浓度相关地抑制棕榈酸诱导大鼠心肌H9c2细胞大量产生活性氧、内质网应激相关蛋白葡萄糖调节蛋白-78、CHOP、磷酸化PERK、磷酸化IRE1以及Bax、裂解的半胱天冬酶-3的过表达,对抗线粒体膜电位下降,从而对高脂引起的心肌细胞氧化应激性损伤起到保护作用^[36];和厚朴酚也可通过抑制炎症细胞因子表达的抗炎作用对抗高糖对肾脏的伤害^[38-39]。

3 结语

厚朴酚及和厚朴酚是同一化学结构的同分异构体,具有相同的药理活性。它们都可通过保护胰腺 β -细胞,促进胰岛素分泌,提高血中胰岛素水平及细胞对葡萄糖的摄取和利用,从而降低胰岛素抵抗和血糖水平。它们还能通过抑制脂质合成和促进脂质分解,产生降高血脂作用。厚朴酚及和厚朴酚可通过降血糖、调血脂及抗氧化作用,从源头上减少ox-LDL和AGEs的生成,还可通过抗氧化、抗炎及细胞保护作用,保护心血管系统、肾脏、肝脏、胰腺等组织器官对抗高血糖、高脂血症诱导并发症发生和发展。因此厚朴酚及和厚朴酚有开发成为治疗代谢综合征新药的潜力。尽管对厚朴酚及和厚朴酚降糖调脂和防治心脏、血管并发症的机制研究比较充分,但对防治肾脏并发症的研究仅仅停留在离体细胞水平、对防治眼病并发症的研究尚未开展,今后应该加强这些方面的研究。

王俊俊等^[43]报道大鼠在糖尿病病理状态下和厚朴酚的代谢加快,造成糖尿病大鼠和厚朴酚血浆最大浓度(C_{max})和药时曲线下面积(AUC)显著下降,因此如果临床上要将厚朴酚或和厚朴酚用于防治代谢综合征的治疗时,应该考虑剂量的合理选择。

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] 刘晓宁,张明发,沈雅琴.和厚朴酚治疗妇科肿瘤的药理作用及其机制的研究进展[J].现代药物与临床,2022,37(6):1420-1424.
Liu X N, Zhang M F, Shen Y Q. Research advance on pharmacologic effect and its mechanism of honokiol against gynecology cancer [J]. Drugs Clin, 2022, 37(6): 1420-1424.
- [3] 张明发,沈雅琴.苦参碱防治高血糖、高脂血及其并发症的药理机制研究进展[J].药物评价研究,2022,45(2):397-404.
Zhang M F, Shen Y Q. Research progress on pharmacologic mechanism of matrine in protection and treatment for hyperglycemia and hyperlipemia and their complications [J]. Drug Eval Res, 2022, 45(2): 397-404.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 梁向艳,邢文娟,何金孝,等.厚朴酚延缓幼年自发性高血压大鼠的高血压进展及其机制[J].中国病理生理杂志,2014,30(11):1980-1986.
Liang X Y, Xing W J, He J X, et al. Administration of magnolol postpones development of hypertension in juvenile spontaneous hypertensive rats [J]. Chin J Pathophysiol, 2014, 30(11): 1980-1986.
- [7] 陈雄,虞伟慧,龚小华,等.厚朴酚通过MAPK/NF- κ B信号通路改善I型糖尿病模型小鼠的心肌损伤[J].中草药,2017,48(22):4719-4725.
Chen X, Yu W H, Gong X H, et al. Protective effects of magnolol against cardiac injuries via attenuating of mitogen-activated protein kinase (MAPK)/nuclear factor κ B(NF- κ B)-mediated inflammatory response in type I diabetic mice [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2017, 48(22): 4719-4725.
- [8] 孙长颢,宁华,那立欣,等.厚朴酚对2型糖尿病大鼠血

- 糖的影响[J]. 卫生研究, 2014, 43(2): 313-316.
- Sun C J, Nin H, Na L X, et al. Effect of magnolol on glycemia in type 2 diabetic rats [J]. J Hygiene Res, 2014, 43(2): 313-316.
- [9] Wang J J, Zhao R, Liang J C, et al. The antidiabetic and hepatoprotective effects of magnolol on diabetic rats induced by high-fat diet and streptozotocin [J]. Acta Pharm Sin, 2014, 49(4): 476-481.
- [10] 郭真, 袁良杰, 卢霞, 等. 厚朴酚对高脂饮食性肥胖大鼠体重及胰岛素抵抗的影响[J]. 基础医学与临床, 2008, 28(9): 936-939.
- Guo Z, Yuan L T, Lu X, et al. Effects of magnolol body weight and insulin resistance of fat-rich food-fed obese rats [J]. Basic Clin Med, 2008, 28(9): 936-939.
- [11] 张晓文, 范娜, 郭耀东, 等. 厚朴酚对高脂饮食诱导的动脉粥样硬化大鼠脂代谢和免疫反应的调节作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(7): 647-650.
- Zhang X W, Fan N, Guo Y D, et al. Regulating effect of magnolol on lipid metabolism and immune response in high-fat diet-induced atherosclerotic rats [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2019, 35(7): 647-650.
- [12] Chen Y L, Li K F, Shiao M S, et al. Magnolol, a potent antioxidant from *Magnolia officinalis*, attenuates intimal thickening and MCP-1 expression after balloon injury of the aorta in cholesterol-fed rabbits [J]. Basic Res Cardiol, 2001, 96(4): 353-363.
- [13] Chen Y H, Lin S J, Chen J W, et al. Magnolol attenuates VCAM-1 expression *in vitro* in TNF- α -treated human aortic endothelial cells and *in vivo* the aorta of cholesterol-fed rabbits [J]. Br J Pharmacol, 2002, 135(1): 37-47.
- [14] 姚伊, 王华. 厚朴酚对多囊卵巢模型大鼠血清激素水平的影响[J]. 中国中医急症, 2008, 17(3): 366-367.
- Yao Y, Wang H. Effect of magnolol on serum hormone of rat model of polycystic ovarian syndrome [J]. J Emerg Tradit Clin Med, 2008, 17(3): 366-367.
- [15] 姚伊. 厚朴酚对多囊卵巢大鼠瘦素及卵巢瘦素基因表达的影响[D]. 武汉: 湖北中医学院, 2008.
- Yao Y. Effect on serum leptin and ovary ob mRNA of rat model of polycystic ovarian syndrome treated with magnolol [D]. Wuhan: Hubei College of Traditional Chinese Medicine, 2008.
- [16] 田野. 厚朴酚干预脂代谢和炎症反应的信号机制[D]. 长春: 吉林大学, 2018.
- Tian Y. The signaling mechanism of magnolol intervenes in lipid accumulation and inflammatory responses [D]. Changchun: Jilin University, 2018.
- [17] 朱庆亚, 喻凯, 王明奎. 厚朴中 α -糖苷酶抑制物的筛选及其对糖分吸收的抑制作用[J]. 华西药理学杂志, 2010, 25(3): 351-352.
- Zhu Q Y, Yu K, Wang M K. Screening α -glucosidase inhibitor from *Magnolia officinalis* and research on its inhibition of sugar absorption [J]. West Chin J Pharm Sci, 2010, 25(3): 351-352.
- [18] Kwon B M, Kim M K, Lee S H, et al. Acyl-CoA: cholesterol acyltransferase inhibitors from *Magnolia obovata* [J]. Planta Med, 1997, 63(6): 550-551.
- [19] Song Y Q, Weng Z M, Dou T Y, et al. Inhibition of human carboxyesterases by magnolol: Kinetic analyses and mechanism [J]. Chemico-Biol Interact, 2019, 308: 339-349.
- [20] 屈圣富, 田琦, 梅华迪, 等. 厚朴酚对断奶仔猪生长性能、肝脏抗氧化功能及脂代谢的影响[J]. 动物营养学报, 2022, 34(5): 2872-2883.
- Qu S F, Tian Q, Mei H D, et al. Effects of magnolol on the growth performance, liver antioxidant function and lipid metabolism in weaned piglets [J]. Chin J Animal Nutr, 2022, 34(5): 2872-2883.
- [21] 钟艳花, 林重, 钟映芹, 等. 厚朴酚对脂肪酸诱导HepG2细胞脂质积蓄的作用及机制研究[J]. 山西中医药大学学报, 2021, 22(3): 171-178.
- Zhong Y H, Lin Z, Zhong Y Q, et al. Magnolol stimulates PPAR α and improves free fatty acid-induced lipid accumulation in HepG2 cells [J]. J Shanxi Univ Chin Med, 2021, 22(3): 171-178.
- [22] Huang S H, Shen W J, Yeo H L, et al. Signaling pathway of magnolol-stimulated lipolysis in sterol ester-loaded 3T3-L1 preadipocytes [J]. J Cell Biochem, 2004, 91(5): 1021-1029.
- [23] 孟婧, 胡宝忠. 五种功能因子体外促进原代大鼠脂肪细胞分解作用的研究[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2016(2): 1-3, 6.
- Meng J, Hu B Z. Study on the role of five functional factors on promoting the decomposition of primary-cultured adipocytes of rats *in vitro* [J]. Heilongjiang Animal Sci Veterinary Med, 2016(2): 1-3, 6.
- [24] 解娜, 胡春阳, 王希娟, 等. 厚朴酚对肝X受体 α 介导的脂代谢的调节作用[J]. 临床心血管病杂志, 2015, 31(9): 1010-1013.
- Xie N, Hu C Y, Wang X J, et al. Regulatory effect of magnolol on LXR metabolic nuclear receptors [J]. J Clin Cardiol, 2015, 31(9): 1010-1013.
- [25] 郝泽隆. 厚朴酚通过孤儿核受体GCRNF调节心肌脂代谢的研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
- Hao Y L. Magnolol, a lipid-lowering active ingredient of *Magnolia* bark, regulates cardiac lipid metabolism through germ cell nuclear factor [D]. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2019.
- [26] 王佳黎, 姚继红, 宁青, 等. 和厚朴酚纳米混悬液抑制肝脏糖异生改善高脂饮食小鼠血糖水平的研究[J]. 药理学学报, 2019, 54(2): 288-293.
- Wang J L, Yao J H, Ning Q, et al. Beneficial effects of nanosuspensions of honokiol in mice on high fat diet through suppression of hepatic gluconeogenesis [J]. Acta Pharm Sin, 2019, 54(2): 288-293.
- [27] 孙婧. 和厚朴酚对STZ诱导的2型糖尿病小鼠的降糖作用及机理研究[D]. 长春: 吉林大学, 2013.

- Sun J. Hypoglycemic effect and mechanism of honokiol on streptozotocin-induced type 2 diabetic mice [D]. Changchun: Jilin University, 2013.
- [28] 王俊俊. 和厚朴酚抗2型糖尿病作用与机制实验研究 [D]. 武汉: 湖北大学, 2016.
- Wang J J. Study on anti-diabetic effect and mechanism of honokiol on rats with type 2 diabetes [D]. Wuhan: Hubei University, 2016.
- [29] 焦红军, 彭旭阳, 彭秀丽. 和厚朴酚对糖尿病大鼠胰岛素抵抗的影响及其机制 [J]. 西北药学杂志, 2022, 37(4): 45-50.
- Effects of honokiol on insulin resistance in diabetic rats and its mechanism [J]. Northwest Pharm J, 2022, 37(4): 45-50.
- [30] 曹晓强, 顾士萍, 王建农, 等. 和厚朴酚改善2型糖尿病KK/Upj-AY小鼠糖脂代谢的药效学研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(7): 806-811.
- Cao X Q, Gu S P, Wang J N, et al. Pharmacodynamic study of honokiol on improving glucose and lipid metabolism in KK/Upj-AY mice with type 2 diabetes mellitus [J]. Tradit Chin Drug Clin Pharmacol, 2019, 30(7): 806-811.
- [31] 陆少君, 蔡肇翔, 陈文健. 和厚朴酚对非酒精性脂肪肝模型大鼠的改善作用 [J]. 广东药科大学学报, 2021, 37(6): 71-76.
- Lu S J, Cai Z X, Chen W J, et al. Ameliorative effects of honokiol on non-alcoholic fatty liver disease of rat models [J]. J Guangdong Pharm Univ, 2021, 37(6): 71-76.
- [32] 翟婷, 刘亚云, 续威, 等. 和厚朴酚对脂变性状态下HepG2细胞脂合成的影响 [J]. 药科学报, 2018, 53(8): 1324-1330.
- Zhai T, Liu Y Y, Xu W, et al. The effects of honokiol on lipid synthesis in HepG2 cells with steatosis [J]. Acta Pharm Sin, 2018, 53(8): 1324-1330.
- [33] 柯培雄, 张许, 岑怡, 等. 和厚朴酚对糖尿病心肌病作用的实验研究 [J]. 广东药科大学学报, 2020, 36(5): 651-656.
- Ke P X, Zhang X, Cen Y, et al. Effect of honokiol on diabetic cardiomyopathy [J]. J Guangdong Pharm Univ, 2020, 36(5): 651-656.
- [34] 柯培雄. 和厚朴酚对糖尿病心肌病的作用及机制研究 [D]. 广州: 广州医科大学, 2020.
- Ke P X. The effects and mechanism of honokiol on diabetic cardiomyopathy [D]. Guangzhou: Guangzhou Medicine University, 2020.
- [35] 孙如凤, 张丽, 裴翔, 等. 和厚朴酚对2型糖尿病模型大鼠心肌缺血再灌注后心功能紊乱的影响及机制 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2020, 34(11): 832-838.
- Sun R F, Zhang L, Pei X, et al. Effect of honokiol on cardiac dysfunction after myocardial ischemia-reperfusion in type 2 diabetes mellitus rats and mechanism [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2020, 34(11): 832-838.
- [36] 黄家喜, 李晶, 鲍翠玉. 和厚朴酚对高脂所致心肌细胞氧化应激损伤的保护作用及其与内质网应激-线粒体凋亡通路的相关性 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36(6): 809-814.
- Huang J X, Li J, Bao C Y. The protective effect of honokiol on oxidative stress injury of cardiomyocytes induced by high fat and its relationship with endoplasmic reticulum stress-mitochondrial apoptosis pathway [J]. Chin Pharmacol Bull, 2020, 36(6): 809-814.
- [37] 朱为勇, 唐元升, 盖延红, 等. 和厚朴酚对ox-LDL诱导的血管内皮细胞损伤的保护作用及其机制研究 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(9): 1079-1083.
- Zhu W Y, Tang Y S, Gai Y H, et al. Protective effect of honokiol on vascular endothelial cell injury induced by oxidized low density lipoprotein and a study on mechanism [J]. Chin J Evid Based Cardiovasc Med, 2018, 10(9): 1079-1083.
- [38] 吴芳. 和厚朴酚保护肾组织细胞的作用及机制研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2012.
- Wu F. The effect of honokiol on renal cell protection and its mechanism [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2012.
- [39] 彭君, 彭家清, 秦鹏, 等. 和厚朴酚对高糖诱导的足细胞氧化应激及凋亡的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(13): 1870-1874.
- Peng J, Peng J Q, Qing P, et al. Effect of honokiol on high glucose-induced oxidative stress and apoptosis in podocytes [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2020, 36(13): 1870-1874.
- [40] 马沛. 白藜芦醇、和厚朴酚、黄芩苷对羊肝原代细胞Angptl6 mRNA表达影响 [D]. 长沙: 湖南农业大学, 2011.
- Ma P. Effect of resveratrol, honokiol and baicalin on expression of Angptl6 mRNA in primary cultured goat hepatocytes [D]. Changsha: Hunan Agricultural University, 2011.
- [41] 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.
- [42] 丁亚南. 和厚朴酚与高脂干预对小鼠白色脂肪棕色化的影响及机制研究 [D]. 长沙: 湖南农业大学, 2019.
- Ding Y N. Effects of honokiol and high-fat intervention on white fat browning in mice and its mechanism [D]. Changsha: Hunan Agricultural University, 2019.
- [43] 王俊俊, 王玲, 余学进, 等. 和厚朴酚及其代谢物在正常及2型糖尿病大鼠体内的药动学与组织分布对比研究 [J]. 药科学报, 2018, 53(6): 987-992.
- Wang J J, Wang L, Yu X J, et al. Comparison study on the pharmacokinetic and tissue distribution of honokiol and its metabolites between normal and diabetic rats [J]. Acta Pharm Sin, 2018, 53(6): 987-992.