

## 和厚朴酚的心血管药理作用研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201204

**摘要:** 和厚朴酚是二酚型疏水化合物, 对糖尿病、血管紧张素II、脓毒症、烧伤、冠脉结扎缺血、缺血再灌注等引起的心肌损伤都有保护作用, 能阻滞心肌肥厚和纤维化的发生发展。和厚朴酚能拮抗脂多糖或氧化型低密度脂蛋白引起的血管内皮细胞损伤, 也能抑制血管平滑肌细胞增殖、迁移及血管重塑和血管新生, 抑制气囊血管形成术诱导新内膜形成和血管狭窄, 心血管保护作用的基本机制是抗氧化、抗炎、调血脂、降血糖和阻滞钙通道。和厚朴酚可以抑制高脂饮食引起的动脉粥样硬化形成和发展, 还具有血管扩张和降压作用, 因此在心血管系统疾病治疗方面有开发价值。

**关键词:** 和厚朴酚; 心血管系统; 心肌损伤; 动脉粥样硬化; 降压

**中图分类号:** R287.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2023) 03-0683-10

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.03.030

## Research advance on cardiovascular pharmacologic effect of honokiol

ZHANG Mingfa, SHEN Yaqin

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

**Abstract:** Honokiol is a hydrophobic compound of biphenol-type structure, and inhibit neointima formation and vascular stenosis induced by balloon angiogenesis. has the protective action against myocardial injury induced by diabetes, angiotensin II, sepsis, burned, coronary artery ligation-induced ischemia, and ischemia/reperfusion, and can block to occurrence and development of myocardial hypertrophy and fibrosis. Honokiol antagonizes lipopolysaccharides or ox-LDL-induced vascular endothelial cells injury, and inhibits proliferation and migration of vascular smooth muscle cells, and vascular remodeling and neovascularization. The basic mechanisms of cardiovascular protection of honokiol are antioxidation, anti-inflammation, hypoglycemia, hypolipidemia and blocking  $Ca^{2+}$  channel. It relieves hyperliposis diet-induced atherosclerosis, also has vascular dilation and antihypertensive effects. It has development value in the treatment of cardiovascular system diseases.

**Key words:** honokiol; cardiovascular system; myocardial injury; atherosclerosis; antihypertensive

中国的心血管疾病发生率和死亡率均列疾病谱首位, 发病率和死亡率居高不下的主要原因是动脉粥样硬化, 目前抗动脉粥样硬化的药物首推他汀类药物, 尽管他汀类药物安全性高、不良反应小, 但在一部分患者中可因肌酸激酶浓度升高引起肌炎、肌痛、横纹肌溶解, 肝肾功能异常等不良反应, 也会引起老年患者认知功能改变、新增糖尿病等风险<sup>[1]</sup>。因此开发和丰富防治心血管疾病的药物非常必要。

和厚朴酚(honokiol)是一种疏水性烯丙基联苯酚类结构的化合物, 系药材厚朴中的主要活性成分之一, 其含量已成为厚朴药材质量控制的重要指标<sup>[2]</sup>。和厚朴酚具有广泛的生物活性, 如抗菌、抗病毒、抗肿瘤、抗炎、抗氧化和抗衰老作用等, 对消化、

神经、心血管和呼吸系统均有明显的药理作用。和厚朴酚是钙离子通道阻滞剂<sup>[3]</sup>, 加上其抗炎<sup>[4]</sup>、抗氧化<sup>[5]</sup>以及降血糖、调血脂作用<sup>[6]</sup>, 充分提示和厚朴酚具有心血管药理作用, 为此笔者综述和厚朴酚的心脏和血管保护作用, 以及改善心功能、扩血管、降血压、抗血小板聚集、抗动脉粥样硬化等心血管药理作用, 以期治疗心血管疾病的药物提供参考。

### 1 心脏保护作用

刘盈萍等<sup>[7]</sup>报道和厚朴酚  $0.1$ 、 $1$ 、 $10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  能浓度相关地抑制正常大鼠离体心肌细胞的收缩功能, 降低收缩峰振幅、最大收缩速率和最大舒张速率, 延长到达收缩 50% 的时间和到达舒张 50% 的时间。在测定心肌细胞收缩过程中内钙瞬变情况时,

收稿日期: 2022-10-14

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

发现和厚朴酚能降低钙瞬变中的基线和峰值,延长到达基线50%的时间,不影响到达峰值50%的时间,由于心肌细胞的收缩仍能随着钙荧光强度的增加而增强,认为和厚朴酚并不影响心肌细胞收缩的钙敏感性,而是通过降低心肌细胞收缩过程中内钙的水平,抑制心肌细胞的收缩功能,对心脏产生抑制性保护作用。

张根水<sup>[8]</sup>报道和厚朴酚 $1, 3 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 能减弱自发性收缩乳鼠心室肌细胞钙信号:降低基线、峰值与基线比值,明显延长收缩50%时程、舒张50%时程,当浓度达到 $10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时自发性收缩几乎停止、同时记录不到钙瞬变, $3 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 能对对抗丙肾上腺素增强钙瞬变:基线升高、峰值与基线比值升高、收缩50%时程和舒张50%时程缩短。和厚朴酚浓度 $10, 30, 100 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 可浓度相关地抑制离体大鼠心脏功能:降低左室舒张压(LVDP)、左心室最大上升速率和最大下降速率、冠脉流量及心率,即对心脏产生负性肌力和负性频率作用。洗去和厚朴酚后再用正常营养液灌注60 min,上述各项指标未见恢复。

### 1.1 抗脓毒症、烧伤、糖尿病、血管紧张素II诱导的心肌损伤

翟蒙恩等<sup>[9]</sup>报道给盲肠结扎穿孔法导致的脓毒症心肌损伤小鼠ip和厚朴酚 $5 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,能显著改善心脏收缩功能,提高左心室射血分数(LVEF)和左心室短轴缩短率(LVFS),降低模型小鼠血清乳酸脱氢酶(LDH)水平、心肌组织活性氧、丙二醛(MDA)含量、心肌细胞凋亡率和Bax、半胱天冬酶(caspase)-3的过表达,提高Bcl-2、超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性,认为和厚朴酚是通过抗氧化抑制氧化应激反应,减轻脓毒症心肌损伤的。

纪兆乐等<sup>[10]</sup>给30%体表面积III度烧伤大鼠在烧伤后0、6、12 h分别ip和厚朴酚 $5 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,能显著对抗严重烧伤造成的心脏舒缩功能——LVEF、LVFS、左心室舒张早期E峰最大流速/左心室舒张晚期A峰最大流速(E/A)值下降,血清LDH、肌酸激酶同工酶水平及血清炎性细胞因子白细胞介素(IL)- $1\beta$ 、IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )升高,血管细胞黏附分子-1、细胞间细胞黏附分子-1的含量升高,对抗心肌组织活性氧、MDA含量升高和SOD活性降低,心肌细胞凋亡率升高和凋亡蛋白裂解的caspase-3过表达,认为和厚朴酚是通过抗氧化应激和炎症反应,减轻重度烧伤大鼠的早期心肌损伤。

柯培雄等<sup>[11-12]</sup>报道给链脲佐菌素导致的1型糖尿病小鼠连续2周每天ig和厚朴酚 $25 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,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),即在不影响心脏收缩功能时,能改善心脏的舒张功能障碍,使E/A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,产生抗糖尿病心肌病的作用。

楚勇<sup>[13]</sup>给血管紧张素II(Ang II)构建的心肌肥厚模型大鼠连续3周ip和厚朴酚 $2.5, 5 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 每天2次,心脏彩超检查的心动图指标显示:和厚朴酚能剂量相关地提高QTVI<sub>ave</sub>、QTVE<sub>ave</sub>、LVDd、LVDs、EDV、ESV的水平,降低QTVE<sub>ave</sub>/e<sub>ave</sub>、IVSD、LVPWD、FS的水平,不影响心率和心脏射血分数,说明和厚朴酚能提高模型大鼠的心功能;和厚朴酚不影响模型大鼠的收缩压和舒张压以及血清心钠素和脑钠素水平,但能剂量相关地降低心脏质量、左心室质量、心脏质量/胫骨长度、左心室质量/胫骨长度;和厚朴酚剂量相关地降低模型大鼠心内膜厚度,减少心肌细胞横截面积和心肌胶原沉积,即能减轻心肌肥厚;也能剂量相关地降低模型大鼠血清总胆固醇、葡萄糖水平,升高血清尿酸水平,不影响丙氨酸转氨酶、门冬氨酸转氨酶、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、血尿素氮、血清肌酐水平,即和厚朴酚能对抗Ang II诱导心肌肥厚。

### 1.2 抗冠脉结扎的缺血性心肌损伤

早期的研究发现在冠状动脉结扎前15 min给大鼠iv和厚朴酚 $1\times 10^{-7}, 1\times 10^{-8} \text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,可显著减小心肌梗死范围, $1\times 10^{-7} \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量组还显著降低心肌缺血大鼠的室性心动过速和室颤的发生率及持续时间。此作用可被一氧化氮合酶(NOS)抑制剂亚硝基左旋精氨酸甲酯所抵消,但不被环氧化酶抑制剂阿司匹林所抵消,提示厚朴酚可能是通过促进NO合成,产生抗急性心肌缺血时的心律失常<sup>[14-15]</sup>。

郭艳杰等<sup>[16]</sup>给行冠状动脉左前降支结扎的心肌梗死小鼠术后立即连续28 d每天ip和厚朴酚 $0.24 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,能显著提高心肌梗死小鼠LVEF水平,降低左心室舒张末压力(LVEDP)和左心室等容收缩期最大上升速率;减轻心肌梗死后心室重构和心室肥厚度:表现为降低心脏质量/胫骨长度、左心室

收缩末内径和舒张末内径;减轻心肌梗死区远端纤维化,远端纤维化指数由对照组的20.65%降至10.53%,降低梗死区边缘区域心肌组织的凋亡细胞数,凋亡率由7.52%降至3.54%;也能降低凋亡相关分子Bax/Bcl-2比值,心肌纤维化关键分子Tgfb1、Colla1、Acta2的转录量分别下降23.25%、23.41%、26.57%。

江丽青等<sup>[17]</sup>在给小鼠行冠状动脉左前降支结扎前1周开始连续5周每天ig和厚朴酚 $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,可显著改善心肌梗死小鼠的心功能,提高LVEF、LVFS,降低心肌梗死小鼠升高的血清炎症细胞因子IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ ,降低心肌梗死小鼠心肌组织的氧化应激反应,减少活性氧生成,使Bax、乙酰化叉头状转录因子-1(FOXO1)表达下调、Bcl-2和去乙酰化酶-1(SIRT1)表达上调,减轻心肌损伤和降低心肌细胞凋亡率,而SIRT1抑制剂EX527可对抗和厚朴酚的上述作用,认为和厚朴酚是通过激活SIRT1/FOXO1通路产生心脏保护作用。

### 1.3 抗心肌缺血再灌注损伤

宜全等<sup>[18]</sup>采用冠状动脉左前降支结扎再开放的大鼠心肌缺血再灌注模型进行实验,发现在造模前30 min ip和厚朴酚 $0.1\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 能明显升高模型大鼠低下的左心室收缩末压(LVSP)、左心室最大上升速率和最大下降速率,降低升高的左心室舒张末压(LVEDP);使再灌注时出现的心律失常时间由模型对照组的3.88 s显著延长到13.12 s,发生心律失常的时间总和由36.88 s缩短至16.12 s,发生频率由23.95%降至9.79%,室颤的发生率由80%降至40%,并能降低血浆中升高的肌酸激酶活性。

孙如风等<sup>[19]</sup>给高脂、高糖加链脲佐菌素制成的2型糖尿病大鼠行左心耳下缘结扎再开放的心脏缺血再灌注手术,手术后连续14 d每天ip和厚朴酚 $2.5、5、10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,结果可剂量相关地对抗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caspase-3、caspase-3、Bax/Bcl-2水平升高,对抗SOD、还原型谷胱甘肽、c-Myc水平下降,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、炎症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。

谭志鹏<sup>[20]</sup>给心脏冠状动脉左前降支缺血再灌注手术小鼠,在再灌注前15 min ip和厚朴酚 $1、5、10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,可对抗缺血再灌注引起的心肌损伤;对

抗模型小鼠血清心肌酶肌酸激酶、LDH水平升高,提高缺血再灌注下降的EF和LVFS水平,即提高左心室功能,显著降低心肌梗死程度,可是3个剂量之间无量效关系。

马静等<sup>[21]</sup>给心脏冠脉左前降支缺血再灌注手术小鼠在再灌注前20 min,ip和厚朴酚 $0.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 能使缺血再灌注小鼠心肌组织含水量由模型对照组的85.34%降至70.23%,显著减轻心肌细胞排列紊乱、坏死、结构损伤和炎症细胞浸润,心肌细胞凋亡率由模型对照组的68.0%降至39.12%,提高心肌组织中被下调的沉默信息调节因子去乙酰化酶-1(SIRT1)的表达,抑制被上调的乙酰化FOXO-1、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 的表达;和厚朴酚也能对抗SIRT1选择性抑制剂加重缺血再灌注性心肌损伤的上述指标的作用,认为和厚朴酚是通过激活SIRT1/FOXO-1信号通路,抑制心肌细胞凋亡,减轻炎症反应,进而缓解心肌缺血再灌注所致的心肌损伤。

### 1.4 心脏保护作用机制

抗氧化<sup>[5]</sup>是和厚朴酚保护心脏的主要作用机制之一。文献报道<sup>[9-10,18]</sup>的整体实验都证实和厚朴酚可通过抗氧化作用,抑制氧化应激性心肌损伤。郝庆红<sup>[22]</sup>报道在给小鼠连续42 d每天ip D-半乳糖制作亚急性衰老模型的同时ig和厚朴酚 $4、16\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,2个剂量均能显著提高衰老小鼠心脏、脑、肝脏和血清中过氧化氢酶、GSH-Px、SOD的活性,抑制MDA生成: $4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组分别提高3种酶活性的36.34%~116.97%、15.30%~32.45%、24.41%~192.19%,对MDA生成的抑制率为20.43%~78.10%; $16\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组分别提高3种酶活性的49.00%~282.41%、25.68%~46.45%、34.57%~254.95%,对MDA生成的抑制率为34.41%~80.91%。在对小鼠心肌、脑、肝组织进行自氧化实验中发现和厚朴酚浓度在 $2.25\times 10^{-4}、1.12\times 10^{-3}\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时对由脂质过氧化产生MDA的抑制率分别为13.57%~70.19%和44.40%~75.24%;对半胱氨酸与硫酸亚铁引起的激发态氧化的抑制率分别为20.53%~78.56%和34.73%~83.26%。

Lo等<sup>[23]</sup>报道和厚朴酚在离体大鼠心脏线粒体脂质过氧化反应中,对氧消耗的半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)为 $0.1\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,作用强度是维生素E的1 000倍,和厚朴酚浓度在 $0.5\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时抑制氧消耗718.1%、抑制MDA生成86.9%、抑制共轭双键形成53.1%。

黄家喜等<sup>[24]</sup>用和厚朴酚 $2.5、5、10、20\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$

预处理心肌H9c2细胞,能浓度和时间相关地对抗棕榈酸抑制心肌细胞增殖,20  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时细胞增殖恢复到正常水平;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caspase-3的过表达,对抗线粒体膜电位下降,认为和厚朴酚是通过上调腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK)磷酸化和下调p70s6k磷酸化,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。

谭志鹏<sup>[20]</sup>报道和厚朴酚5~80  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 可对抗缺氧复氧造成乳鼠原代心肌细胞(模拟体内心肌缺血再灌注过程)存活率降低,但无量效关系,其中10  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度作用最佳;10  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 和厚朴酚能对抗缺氧复氧原代心肌细胞的活性氧水平升高、线粒体膜电位下降,减少心肌细胞凋亡。郭艳杰等<sup>[25]</sup>报道和厚朴酚10  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 能提高缺氧原代心肌细胞的活力,减少LDH释放,使心肌细胞凋亡率由对照组的37.88%降至20.51%;降低caspase-3活性、Bax/Bcl-2比值及锰超氧化物歧化酶乙酰化水平,用慢病毒下调心肌细胞表达去乙酰化酶-3(SIRT3)后能对抗和厚朴酚的上述作用,认为和厚朴酚是通过上调SIRT3的表达,抑制SOD乙酰化而激活SOD活性,减少活性氧生成,产生抗氧化应激性细胞损伤的保护效应。

抗炎也是和厚朴酚保护心脏的主要作用机制之一<sup>[4]</sup>。和厚朴酚可通过上调去乙酰化酶SIRT3的表达<sup>[22]</sup>,下调炎症细胞因子表达,减轻炎症细胞浸润和心脏的炎症反应,阻滞心肌肥厚和纤维化<sup>[10,14,16,19,21]</sup>。谭嘉安等<sup>[26]</sup>报道和厚朴酚1、2.5、5  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度相关地抑制转化生长因子- $\beta$ 1促进乳鼠心肌成纤维细胞迁移、纤连蛋白表达和分泌、I型胶原蛋白的表达,认为和厚朴酚是通过抑制成纤维细胞的迁移,从而抑制成纤维细胞在受损心肌部位聚集和活化,减少纤连蛋白和胶原蛋白分泌及沉积,减轻心脏纤维化。楚勇<sup>[13]</sup>通过体内实验发现和厚朴酚剂量相关地抑制Ang II诱导心肌组织的孤儿核受体TR3(即Nur77)、p-P70S6K的表达,提高肝激酶B1(LKB1)和磷酸化LKB1的表达,认为和厚朴酚在转录水平抑制TR3合成,促进LKB1合成,抑制TR3与LKB1结合,使LKB1更多地从细胞核转移到细胞质内,从而激活下游的AMPK,抑制Ang II诱导心肌肥厚。

熊凤梅等<sup>[27]</sup>报道和厚朴酚5  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 能对抗阿

霉素降低H9c2心肌细胞的活力,对抗过表达裂解的caspase-3、caspase-1、细胞色素C、凋亡相关斑点样蛋白、细胞焦亡分子NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)的蛋白表达和TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 的基因表达,对抗低表达磷酸化AMPK和红系衍生核因子相关蛋白2(Nrf2);和厚朴酚的以上对抗作用都可被AMPK特异性抑制剂复合体C所逆转,认为和厚朴酚是通过激活AMPK/Nrf2信号通路,抑制炎症反应性细胞焦亡,减轻阿霉素引起的H9c2心肌细胞毒性损伤。

谭志鹏<sup>[20]</sup>用体内实验均发现和厚朴酚能增强缺血再灌注性心肌细胞的自噬水平:增加微管相关蛋白轻链-3II和自噬相关基因**bcl-1**的表达和自噬溶酶体数量,及减少p62蛋白表达,促进自噬体降解,即促进自噬流的进行,认为和厚朴酚是通过下调细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)和上调溶酶体关联蛋白2(LAMP2)的水平,促进自噬流,减轻线粒体损伤及降低细胞活性氧水平,减轻心肌缺血再灌注性损伤。

和厚朴酚也是钙通道阻滞剂<sup>[3]</sup>,不影响心肌细胞收缩的钙敏感性,但可抑制大鼠心肌细胞内的钙瞬变,降低细胞内游离钙离子浓度,减轻缺血再灌注时的心肌细胞钙超载,保护心肌细胞及其心功能<sup>[7-8,18]</sup>。

## 2 保护血管内皮细胞作用

陈兰<sup>[28]</sup>报道用和厚朴酚1.25、5  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 预处理均能提高脂多糖刺激的人肺微血管内皮细胞的成活率,抑制脂多糖诱导血管内皮细胞凋亡,维持线粒体正常的生理功能;用尼克酰胺抑制SIRT3或复合体C抑制AMPK可部分阻滞和厚朴酚对内皮细胞的保护作用;给气道内注入脂多糖构建的急性呼吸窘迫综合征模型小鼠ip和厚朴酚2.5、5  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,能剂量相关地降低模型小鼠肺组织的炎症反应,上调SIRT3的基因和蛋白表达,抑制血管生成素-2表达,减轻肺血管内皮细胞损伤,降低肺微血管渗透性,减轻肺水肿,提高模型小鼠的存活率。认为和厚朴酚可能是通过激活Sirt3/AMPK信号通路,抑制血管生成素-2的表达,上调血管内皮钙黏蛋白、 $\beta$ -连环蛋白的表达,下调血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)、细胞间黏附分子(ICAM-1)的表达,保护血管内皮屏障。

朱为勇等<sup>[29]</sup>报道和厚朴酚0.1、1、10  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度相关地对抗氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)抑制人脐静脉内皮细胞增殖和诱导细胞凋亡,浓度相关

地提高 ox-LDL 处理后的人脐静脉内皮细胞的 SOD、过氧化氢酶、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 $\alpha$ 、磷酸化 PERK、ATF4 和 CHOP 以及裂解的 caspase-3 的表达,即和厚朴酚可通过抑制氧化应激和内质网应激对抗 ox-LDL 诱导血管内皮细胞损伤。而詹萍等<sup>[30]</sup>报道和厚朴酚也可通过对抗 ox-LDL 诱导人脐静脉内皮细胞过表达 Wnt3a 和  $\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin),即通过下调 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路保护血管内皮细胞。

### 3 抑制血管平滑肌细胞增殖、迁移和血管新生

詹萍等<sup>[30]</sup>采用 ox-LDL 诱导人主动脉平滑肌细胞建立体外动脉粥样硬化模型,发现和厚朴酚 32  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  能对抗 ox-LDL 诱导血管平滑肌细胞过表达 Wnt3a 和  $\beta$ -catenin,抑制血管平滑肌细胞迁移。魏晓<sup>[31]</sup>采用和厚朴酚原药及其纳米制剂进行体外实验,发现两药浓度在 80、120  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  时均能抑制血管平滑肌细胞增殖和迁移、增殖细胞核抗原表达和 Smad3 的磷酸化;能对抗转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 上调 Smad3 和 ERK<sub>1/2</sub> 的磷酸化,Smad3 磷酸化抑制剂 SIS3 能增强两者的上述作用,ERK<sub>1/2</sub> 磷酸化抑制剂 PD98058 可增强两者抑制增殖细胞核抗原的表达,以上作用都是和厚朴酚纳米粒强于和厚朴酚原药,认为和厚朴酚抑制血管平滑肌细胞增殖的机制与下调 TGF- $\beta$ /Smad3/ERK<sub>1/2</sub> 信号通路有关。

曾雪梅<sup>[32]</sup>采用大鼠胸主动脉血管平滑肌细胞进行离体实验,发现和厚朴酚 10<sup>-7</sup> mol·L<sup>-1</sup> 可抑制 Ang II 诱导血管平滑肌细胞增殖、磷酸化蛋白激酶 B 的过表达(不影响蛋白激酶 B 的表达);也能抑制 Ang II 诱导血管平滑肌细胞表型转换及增殖,抑制增殖细胞核抗原和骨桥蛋白过表达;给用 Ang II 构建大鼠血管重塑的同时连续 4 周每天 2 次 ip 和厚朴酚 2.5、5 mg·kg<sup>-1</sup> 剂量相关地降低 Ang II 诱导的大鼠胸主动脉血管壁厚度和中膜面积,抑制中膜平滑肌层骨桥蛋白、增殖细胞核抗原的过表达以及胸主动脉组织磷酸化蛋白激酶 B 的过表达,认为和厚朴酚是通过抑制蛋白激酶 B 磷酸化,抑制血管平滑肌细胞表型转换及增殖,阻滞血管重塑。

和厚朴酚也能抑制新生血管形成。雷晓溪等<sup>[33]</sup>将 7 日龄小鼠置于高氧环境(高压氧舱)5 d 以抑制血管发育成熟,然而回到正常环境中诱发视网膜缺血缺氧,从而刺激视网膜新生血管形成。如果在回到正常环境同时给小鼠连续 5 d 每天 2 次 ip 和

厚朴酚 50、100 mg·kg<sup>-1</sup>,能剂量相关地减少视网膜新生血管形成和血管密度,减少视网膜切片每 100  $\mu\text{m}$  突破内界膜的血管内皮细胞数目和管腔形成,突破内界膜细胞核数目由模型对照组的平均 41 个分别降至 27 和 13 个;明显对抗模型对照组小鼠视网膜各层过表达血管内皮生长因子和基质金属蛋白酶-2。

赵晓辉等<sup>[34]</sup>也采用雷晓溪等<sup>[33]</sup>的实验方法,研究和厚朴酚脂质体抑制视网膜新生血管形成,发现在小鼠回到正常环境同时,连续 5 d 每天 1 次 ip 和厚朴酚 25、50、100 mg·kg<sup>-1</sup> 浓度相关地抑制模型小鼠视网膜新生血管形成,每 100  $\mu\text{m}$  突破内界膜的血管内皮细胞数目由模型对照组的平均 46.21 个分别减少到 29.48、11.52、2.13 个;剂量相关地对抗模型对照组视网膜组织过表达血管内皮生长因子-A 和血管内皮生长因子受体-2 的基因和蛋白过表达、磷酸化 p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、磷酸化 ERK<sub>1/2</sub> 和磷酸化 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)的蛋白过表达,并上调内皮抑素的基因和蛋白表达,认为和厚朴酚是通过抑制 MAPK 家属信号通路阻滞血管新生的。

王嘉等<sup>[35]</sup>采用鸡胚绒毛尿囊膜模型进行实验,发现和厚朴酚剂量在每只 0.1、0.2  $\mu\text{g}$  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%;体外细胞增殖实验发现和厚朴酚抑制人脐静脉内皮细胞、人成纤维细胞、人结肠癌 RKO 细胞增殖的 IC<sub>50</sub> 分别为 14.5、150、42  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,即和厚朴酚浓度在未到达抑制瘤细胞增殖时就能抑制肿瘤的新生血管形成,起到了一定的抗肿瘤作用<sup>[36-37]</sup>。

### 4 扩血管和降血压作用

张根水等<sup>[8,38]</sup>给自发性高血压大鼠连续 7 周每天 ig 和厚朴酚 200、400 mg·kg<sup>-1</sup> 能使高血压大鼠的收缩压分别降低 10~15、25~30 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),其中 400 mg·kg<sup>-1</sup> 组从给药 1 周开始明显降低收缩压;2 个剂量组均能改善自发性高血压大鼠胸主动脉对乙酰胆碱的舒张反应,但不影响硝普钠的舒张反应;均能明显降低肝脏的 MDA 水平和血清 TNF- $\alpha$  水平,TNF- $\alpha$  水平由对照组的 97.81 pg·mL<sup>-1</sup> 分别降至 84.07、81.69 pg·mL<sup>-1</sup>,提高血清 NO<sub>2</sub><sup>-</sup>/NO<sub>3</sub><sup>-</sup> 的水平,均能减少自发性高血压大鼠胸主动脉弹性膜层数,其中 400 mg·kg<sup>-1</sup> 还能明显降低胸主动脉血管中膜厚度,不影响心脏冠状动脉壁厚度。

张根水等<sup>[39]</sup>采用大鼠离体胸主动脉进行实验,发现和厚朴酚 1、10、100  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  并不影响血管的基础张力,能浓度相关地缓慢舒张高钾、苯肾上腺素引起去内皮血管环收缩,对苯肾上腺素引起内皮

完整血管环收缩呈快速和缓慢的双相舒张作用,其快速舒张作用不受环氧化酶抑制剂吲哚美辛的影响,可被NOS抑制剂左旋硝基精氨酸甲酯完全阻断,认为和厚朴酚是通过增强一氧化氮(NO)的作用舒张胸主动脉的。

张子焯<sup>[40]</sup>也报道和厚朴酚 9.4~37.6  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  浓度相关地抑制高钾引起的大鼠离体胸主动脉收缩,  $\text{IC}_{50}$  为 15.63  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 左旋硝基精氨酸甲酯或吲哚美辛都可减弱和厚朴酚的这一作用; 前列环素合酶抑制剂反苯环丙胺能增强低浓度和厚朴酚的这一作用, 减弱高浓度和厚朴酚的这一作用, 与单用吲哚美辛相比, 左旋硝基精氨酸甲酯与吲哚美辛联用未能进一步减弱这一作用, 与单用反苯环丙胺相比, 左旋硝基精氨酸甲酯与反苯环丙胺联用, 低浓度和厚朴酚作用的增强程度被降低。和厚朴酚 4.7、9.4、18.8、37.6  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  浓度相关地抑制苯肾上腺素引起大鼠胸主动脉收缩,  $\text{IC}_{50}$  为 6.76  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ; 左旋硝基精氨酸甲酯或吲哚美辛均能减弱和厚朴酚的这一作用; 反苯环丙胺仅能增强部分浓度和厚朴酚的这一作用, 不影响最低和最高浓度和厚朴酚的这一作用, 与单用吲哚美辛和单用左旋硝基精氨酸甲酯相比, 二者联用进一步减弱和厚朴酚的作用, 左旋硝基精氨酸甲酯与反苯环丙胺联用与单用反苯环丙胺的影响相似。提示和厚朴酚可能是通过抑制细胞膜上的离子通道和  $\alpha$ -受体产生舒张血管的作用。进一步研究发现和厚朴酚还能提高大鼠主动脉内皮细胞释放 NO, 吲哚美辛可显著增强和厚朴酚的这一作用, 而左旋硝基精氨酸甲酯可显著抑制这一作用; 先用左旋硝基精氨酸甲酯处理, 再用吲哚美辛处理, 和厚朴酚升高 NO 的水平恢复到接近单用吲哚美辛处理的水平; 反苯环丙胺本身可显著升高内皮细胞培养液中的基础 NO 含量, 但能抑制和厚朴酚促进 NO 生成, 先用左旋硝基精氨酸甲酯处理再用反苯环丙胺处理, NO 水平升高到接近单用反苯环丙胺处理的水平, 提示和厚朴酚还可能激活 NOS 促进内皮细胞合成和释放 NO, 环氧化酶活化可抑制基础的以及抑制和厚朴酚促进 NO 生成, 前列环素合酶活化可抑制内皮细胞的基础 NO 的生成, 但能增强和厚朴酚诱导内皮细胞 NO 生成, 即和厚朴酚可通过激活前列环素合酶和 NOS, 促进内皮细胞释放 NO 产生血管舒张作用。

和厚朴酚是去乙酰化酶(SIRT)刺激剂, 和厚朴酚可通过激活 SIRT1/FOXO1 信号通路保护心脏<sup>[17,21]</sup>和脑<sup>[41]</sup>, 也可通过激活 SIRT3/AMPK 信号通

路保护血管内皮细胞<sup>[28]</sup>和心肌细胞<sup>[25]</sup>。李娜<sup>[42]</sup>报道在给皮下埋入可持续 42 d 泵入 Ang II 的小鼠同时连续 42 d 每天 ip 和厚朴酚 25  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , 可显著增加血管紧张素性高血压小鼠肾脏足细胞中 SIRT3 和抗纤维化因子 KLF15 的表达及其去乙酰化水平; 减少纤维化因子纤连蛋白和 IV 型胶原的表达; 改善高血压小鼠的肾功能, 降低血液肌酐和尿素氮水平; 减轻高血压小鼠肾小球硬化程度, 减少胶原纤维、肾脏间质纤维化, 表明和厚朴酚可通过激活 SIRT3/KLF15 信号通路保护肾脏免遭高血压的伤害。

和厚朴酚也能保护胆碱能神经, 提高胆碱乙酰转移酶活性, 促进乙酰胆碱释放和抑制胆碱酯酶活性, 增强胆碱能神经功能, 也是钙通道阻滞剂<sup>[3]</sup>, 也能与钙调素结合, 在有  $\text{Ca}^{2+}$  存在时抑制钙调素依赖性环核苷酸磷酸二酯酶活性, 但在无  $\text{Ca}^{2+}$  时却提高钙调素依赖性磷酸二酯酶的基础活性<sup>[43]</sup>, 这些作用也能成为和厚朴酚扩血管和降血压的作用机制。

## 5 抗血小板和动脉粥样硬化

和厚朴酚调血脂降血糖作用<sup>[6]</sup>是其抗动脉粥样硬化的作用机制之一。刘源<sup>[44]</sup>报道高脂饮食加手术置颈动脉套管可加速载脂蛋白 E 基因缺陷(ApoE<sup>-/-</sup>)小鼠动脉粥样硬化过程, 在置套管手术后连续 8 周每天 ip 和厚朴酚 10、20  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  剂量相关地抑制 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠颈动脉粥样斑块形成、血管平滑肌细胞合成胶原纤维、增殖、分化和迁移; 抑制动脉粥样硬化血管壁中的氧化应激反应、减少 SOD 消耗和活性氧生成, 下调诱导型 NOS 的表达和 NO 合成以及炎性细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ , 认为和厚朴酚是通过抗氧化和抗炎作用, 抑制把关受体-2、把关受体-4 的表达和核因子- $\kappa\text{B}$ (NF- $\kappa\text{B}$ ) 信号通路的激活, 缓解血管炎症反应和血管内皮功能障碍; ip 和厚朴酚 20  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  组的上述大多数作用与 ig 阿托伐他汀 10  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  组相当, 仅仅在抑制炎性细胞因子表达方面强于阿托伐他汀, 在抑制把关受体表达和 NF- $\kappa\text{B}$  信号通路激活方面弱于阿托伐他汀。

詹萍等<sup>[30]</sup>在用高脂饲料加注射维生素 D<sub>2</sub> 建立大鼠动脉粥样硬化模型后, 连续 8 周每天 ip 和厚朴酚 5  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , 能对抗动脉粥样硬化大鼠血清三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平升高, 对抗胸主动脉膜面积和血管壁厚度的增加, 认为和厚朴酚是通过下调 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 产生抗动脉粥样硬化作用。

魏晓<sup>[31]</sup>用球囊导管破坏大鼠颈动脉内皮的完整性, 如果在造模段的颈总动脉外周涂抹 500  $\mu\text{L}$  和

厚朴酚纳米粒或和厚朴酚凝胶,均能抑制颈总动脉内膜增生和管腔狭窄;降低新生内膜面积和内膜/中模比值,减少内膜胶原含量和沉积以及内膜平滑肌细胞增殖细胞核抗原表达,和厚朴酚纳米粒制剂的作用更强一些。认为和厚朴酚是通过抑制TGF- $\beta$ /Smad2/3/ERK1/2信号通路,抑制受损动脉的新生内膜增厚和再狭窄。因此也可认为和厚朴酚可抑制动脉硬化引起的血管狭窄。

血小板聚集是导致动脉粥样硬化斑块变大、血管狭窄和栓塞的主要原因之一。和厚朴酚能抑制胶原和花生四烯酸诱导兔富含血小板血浆凝聚和ATP释放,不抑制ADP、血小板活化因子或凝血酶诱导的凝聚;对洗过的血小板聚集的抑制较对富含血小板血浆更强;也能抑制胶原、花生四烯酸或凝血酶诱导血栓素B<sub>2</sub>形成,抑制胶原或花生四烯酸诱导细胞内钙浓度升高,即使在吲哚美辛存在下和厚朴酚仍能抑制胶原诱导细胞内钙浓度升高,认为和厚朴酚是通过抑制血栓素形成和抑制细胞内钙的动员,产生抗血小板作用<sup>[45-46]</sup>。

Yamazaki等<sup>[47]</sup>报道和厚朴酚抑制血小板活化因子生物合成关键酶人多形核白细胞膜乙酰辅酶A:1-烷基-*sn*-甘油-3-磷酸胆碱乙酰转移酶活性的IC<sub>50</sub>为60  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,也能抑制钙离子载体A23187刺激人多形核白细胞产生血小板活化因子,因此抑制血小板活化因子生成也是其抗血小板机制之一。

## 6 结语

和厚朴酚对糖尿病、Ang II、脓毒症、烧伤、冠脉结扎缺血、缺血再灌注等引起的心肌损伤都有保护作用,也能抑制心肌肥厚和纤维化。和厚朴酚能拮抗脂多糖或ox-LDL引起的血管内皮细胞损伤,也能抑制血管平滑肌细胞增殖、迁移以及血管重塑和血管新生,抑制气囊血管形成术诱导新内膜形成和血管狭窄,加上其抗血小板作用,和厚朴酚可以抑制高脂饮食引起的动脉粥样硬化形成和发展。和厚朴酚还具有血管扩张和降压作用。

和厚朴酚的心血管保护作用的机制是抗氧化、抗炎、调血脂、降血糖和阻滞钙通道。激活I型去乙酰化酶也是和厚朴酚能保护心血管的作用机制之一,可是和厚朴酚也能抑制I型去乙酰化酶,是其抗肿瘤机制之一<sup>[37,48]</sup>,因此应该弄清楚和厚朴酚激活和抑制去乙酰化酶所需的剂量差异有多大。去乙酰化酶是一大类酶,也应该搞清楚和厚朴酚主要激活哪几种去乙酰化酶,主要抑制哪几种去乙酰化酶,这对于指导临床用药很有必要。

临床上钙通道阻滞剂可治疗许多心血管疾病,如高血压、冠心病心绞痛、心律失常、动脉粥样硬化等,临床用量很大。如果要将和厚朴酚开发成钙通道阻滞剂应用于临床,还有许多基础药理研究工作要做,需在心脏、血管组织器官中证明和厚朴酚阻滞钙通道是其发挥心血管药理作用的主要机制,而抗心律失常机制研究实验最容易鉴别,不妨先从抗心律失常着手探讨和厚朴酚的钙通道阻滞机制。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 曹海鹏,李品,魏胜亮,等.他汀类药物在动脉粥样硬化性心血管疾病老年患者中的应用效果[J].上海医药,2022,43(23):22-25.  
Cao H P, Li P, Wei S L, et al. Effect of statins in elderly patients with atherosclerotic cardiovascular disease [J]. Shanghai Med Pharm J, 2022, 43(23): 22-25.
- [2] 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.
- [3] 魏巍,张明发,沈雅琴.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[J].药物评价研究,2022,45(9):1914-1921.  
Wei W, Zhang M F, Shen Y Q. Research advances on pharmacologic effects and mechanism in gastrointestinal tract of magnolol and honokiol [J]. Drug Eval Res, 2022, 45(9): 1914-1921.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 张明发,沈雅琴.厚朴酚及和厚朴酚防治高血糖、高血脂症及其并发症的药理机制研究进展[J].药物评价研究,2023,46(1):225-232.  
Zhang M F, Shen Y Q. Research progress on

- pharmacologic mechanism of magnolol and honokiol in prevention and treatment for hyperglycemia and hyperlipemia and their complications [J]. *Drug Eval Res*, 2023, 46(1): 225-232.
- [7] 刘盈萍, 袁勋, 张贵平, 等. 和厚朴酚对成年大鼠心肌细胞收缩功能作用及机制抑制 [J]. *广东药学院学报*, 2015, 31(4): 495-499.
- Liu Y P, Yuan X, Zhang G P, et al. Effect and mechanism on contractile function of adult rat cardiomyocytes [J]. *J Guangdong Pharm Univ*, 2015, 31(4): 495-499.
- [8] 张根水. 和厚朴酚对自发性高血压大鼠的降压作用及机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2009.
- Zhang G S. Antihypertensive potential and mechanism of effects of honokiol on SHR [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2009.
- [9] 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 effect of honokiol treatment on sepsis-induced cardiac injury of mice [J]. *J Northwest Univ Natur Sci Ed*, 2018, 48(6): 787-792.
- [10] 纪兆乐, 秦超师, 王芳芳, 等. 和厚朴酚对重度烧伤大鼠早期心肌损伤的保护作用及其机制 [J]. *山西医科大学学报*, 2021, 52(5): 580-587.
- Ji Z L, Qin C S, Wang F F, et al. Protective effects of honokiol against myocardial injury in severely burned rats and its underlying mechanism [J]. *J Shanxi Med Univ*, 2021, 52(5): 580-587.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 楚勇. 和厚朴酚抑制血管紧张素 II 诱导的心肌肥厚的新机制: 调控 TR3-LKB1 的相互作用 [D]. 蚌埠: 蚌埠医学院, 2020.
- Chu Y. A new mechanism for honokiol to inhibit Ang II-induced cardiac hypertrophy: regulation of the interaction between TR3 and LKB1 [D]. Bengbu: Bengbu Medical University, 2020.
- [14] 史玉俊. 和厚朴酚的心肌保护作用 [J]. *中草药*, 1997, 28(7): 444.
- Shi Y J. Protective effect of honokiol on myocardium [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 1997, 28(7): 444.
- [15] Tsai S K, Huang C H, Huang S S, et al. Antiarrhythmic effect of magnolol and honokiol during acute phase of coronary occlusion in anesthetized rats: Influence of L-NAME and aspirin [J]. *Pharmacology*, 1999, 59(5): 227-233.
- [16] 郭艳杰, 张亭, 王佳馨, 等. 和厚朴酚对心肌梗死小鼠心脏的保护作用 [J]. *山西医科大学学报*, 2022, 53(7): 828-833.
- Guo Y J, Zhang T, Wang J X, et al. Protective effect of honokiol on the heart of mice after myocardial infarction [J]. *J Shanxi Med Univ*, 2022, 53(7): 828-833.
- [17] 江丽青, 张深昀, 师恒, 等. 和厚朴酚对心梗小鼠的心肌保护作用研究 [J]. *中国实验动物学报*, 2022, 30(5): 639-645.
- Jiang L Q, Zhang L Y, Shi H, et al. Study on myocardial protective effect of honokiol in mice after acute myocardial infarction [J]. *Acta Labor Animal Sci Sin*, 2022, 30(5): 639-645.
- [18] 宜全, 谭芳慧, 陈伟达, 等. 和厚朴酚对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *广东医学*, 2017, 38(15): 2276-2279.
- Yi Q, Tan F H, Chen W D, et al. The protective effects of honokiol on myocardial ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *Guangdong Med J*, 2017, 38(15): 2276-2279.
- [19] 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.
- [20] 谭志鹏. 和厚朴酚后处理促进自噬流减轻心肌缺血再灌注损伤 [D]. 广州: 南方医科大学, 2018.
- Tan Z P. Honokiol post-treatment alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury through promoting autophagic flux [D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2018.
- [21] 马静, 路胜昔, 景凤梅, 等. 和厚朴酚对心肌缺血再灌注损伤小鼠 SIRT1/FOXO1 通路的影响 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2022, 14(3): 340-344.
- Ma J, Lu S X, Jing F M, et al. Influence of honokiol on SIRT1/FOXO1 pathway in mice with myocardial ischemia reperfusion injury [J]. *Chin J Evid Based Cardiovasc Med*, 2022, 14(3): 340-344.
- [22] 郝庆红. 厚朴中清除氧自由基主要成分的确定及和厚朴酚延缓衰老作用 [D]. 石家庄: 河北农业大学, 2005.

- Hao Q H. Determination of the main composition in the herb of *Magnolia officinalis* for eliminating oxygen radicals and the anti-aging effect of honokiol [D]. Shijiazhang: Agricultural University of Hebei, 2005.
- [23] Lo Y C, Teng C M, Chen CF, et al. Magnolol and honokiol isolated from *Magnolia officinalis* protect rat heart mitochondria against lipid peroxidation [J]. *Biochem Pharmacol*, 1994, 47(3): 549-553.
- [24] 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.
- [25] 郭艳杰, 刘乃溶, 于心悦, 等. 和厚朴酚对缺氧心肌细胞的保护作用及机制研究 [J]. *陕西医学杂志*, 2022, 51(6): 647-653.
- Guo Y J, Liu N R, Yu X Y, et al. Protective effect and mechanism of honokiol on hypoxic cardiomyocytes [J]. *Shaanxi Med J*, 2022, 51(6): 647-653.
- [26] 谭嘉安, 刘英华, 张根水, 等. 和厚朴酚对 TGF- $\beta$ 1 诱导的心肌成纤维细胞迁移的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(11): 1536-1541.
- Tan J A, Liu Y H, Zhang G S, et al. Effect of honokiol on TGF- $\beta$ 1-induced migration in cardiac fibroblasts [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2020, 36(11): 1536-1541.
- [27] 熊凤梅, 刘瑞萍, 李洋, 等. 和厚朴酚可体外减轻阿霉素诱导的心肌毒性: 基于激活 AMPK/Nrf2 信号通路抑制细胞焦亡 [J]. *南方医科大学*, 2022, 42(8): 1205-1211.
- Xiong F M, Liu R P, Li Y, et al. Honokiol reduces doxorubicin-induced cardiotoxicity in vitro by inhibiting pyroptosis via activating AMPK/Nrf2 signaling [J]. *J South Med Univ*, 2022, 42(8): 1205-1211.
- [28] 陈兰. 和厚朴酚通过 Sirt3/AMPK 通路保护 ARDS 肺微血管内皮屏障的机制研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2018.
- Chen L. Honokiol protects pulmonary microvascular endothelial barrier against lipopolysaccharide-induced ARDS via the Sirt3/AMPK signaling pathway [D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2018.
- [29] 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.
- [30] 詹萍, 熊尚全, 柴大军, 等. 和厚朴酚通过 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白通路抗动脉粥样硬化 [J]. *中华高血压杂志*, 2022, 30(2): 153-160.
- Zhan P, Xong S Q, Chai D J, et al. Antiatherogenic effect of honokiol by Wnt/ $\beta$ -catenin pathway [J]. *Chin J Hyperten*, 2022, 30(2): 153-160.
- [31] 魏晓. 和厚朴酚传递体的制备及其抑制血管再狭窄机制研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2019.
- Wei X. Preparation of honokiol-delivery and their study of inhibiting vascular restenosis [D]. Shanghai: Shanghai Jiaotong University, 2019.
- [32] 曾雪梅. 和厚朴酚抑制血管紧张素 II 诱导的血管重塑及血管平滑肌细胞表型转换的效应和机制 [D]. 福州: 福建医科大学, 2021.
- Zeng XM. Effect and mechanism of honokiol angiotensin II induced vascular remodeling and phenotype transformation of vascular smooth muscle cells [D]. Fuzhou: Fujian: Medical University, 2021.
- [33] 雷晓溪, 刘苏, 鄢秀菊, 等. 和厚朴酚抑制视网膜新生血管形成的实验研究 [J]. *中成药*, 2007, 29(5): 647-651.
- Lei X X, Liu S, Yan X J, et al. Inhibitory effects of honokiol on retinal neovascularization in mice [J]. *Chin Tradit Patent Med*, 2007, 29(5): 647-651.
- [34] 赵晓辉. 和厚朴酚脂质体对氧诱导视网膜病变的作用及机制研究 [D]. 武汉: 武汉大学, 2012.
- Zhao X H. Effects of honokiol liposome on retinal neovascularization in oxygen-induced retinopathy model and its mechanism [D]. Wuhan: Wuhan University, 2012.
- [35] 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.
- [36] 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其机制的研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2022, 45(4): 810-816.
- Zhang M F, Shen Y Q. Research advances in pharmacologic effects and mechanism of honokiol and magnolol against colorectal cancer and gastric carcinoma [J]. *Drug Eval Res*, 2022, 45(4): 810-816.
- [37] 张明发, 沈雅琴. 和厚朴酚及厚朴酚抗肿瘤药理作用及机制的研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2022, 45(6): 1213-1220.
- Zhang M F, Shen Y Q. Research advance in pharmacologic effect and mechanism of honokiol and magnolol against lung cancer [J]. *Drug Eval Res*, 2022, 45(6): 1213-1220.

- [38] 张根水, 罗柳金, 侯宁, 等. 和厚朴酚对自发性高血压大鼠血清 TNF- $\alpha$  作用研究 [J]. 现代中医药, 2012, 32(4): 79-80.  
Zhang G S, Lou L J, Hou N, et al. The effect on serum TNF- $\alpha$  of spontaneously hypertensive rats treated by honokiol [J]. Mod Tradit Chin Med, 2012, 32(4): 79-80.
- [39] 张根水, 赵磊, 罗柳金, 等. 和厚朴酚对 SD 大鼠离体胸主动脉环的作用 [J]. 广东药学院学报, 2013, 29(2): 163-166.  
Zhang G S, Zhao L, Luo L J, et al. Effect of honokiol on thoracic aorta ring isolated from SD rats [J]. J Guangdong Pharm Univ, 2013, 29(2): 163-166.
- [40] 张子焯. 和厚朴酚的舒血管作用及相关机制研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2009.  
Zhang Z Y. Study on the role of vasodilation and mechanism of honokiol [J]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University, 2009.
- [41] 魏明豪, 曹屹东, 贾栋, 等. 和厚朴酚通过激活 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 septic mice through activating SIRT1/FOXO1 signaling [J]. Progress Mod Biomed, 2019, 19(10): 1840-1844.
- [42] 李娜. SIRT3 在高血压小鼠肾脏损伤中的作用及机制研究 [D]. 济南: 山东大学, 2017.  
Li N. The role and molecular mechanism of SIRT3 in mouse hypertensive kidney injury [D]. Jinan: Shandong University, 2017.
- [43] 刘飞, 黄树模. 和厚朴酚对钙调素拮抗作用的研究 [J]. 中国药理学通报, 1993, 9(1): 48-51.  
Liu F, Huang S M. Study of honokiol's antagonizing effect on calmodulin [J]. Chin Pharmacol Bull, 1993, 9(1): 48-51.
- [44] 刘源. 和厚朴酚抑制载脂蛋白 E 基因缺陷小鼠颈动脉粥样硬化形成的作用机制研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2021.  
Liu Y. The mechanism research of honokiol inhibiting carotid artery atherosclerotic plaque formation in apolipoprotein E-knockout mice [D]. Shenyang: China Medical University, 2021.
- [45] Teng C M, Chen C C, Ko F N, et al. Two antiplatelet agents from *Magnolia officinalis* [J]. Thromb Res, 1988, 50(6): 757-765.
- [46] Pyo M K, Lee Y, Yun-Choi H S. Anti-platelet effect of the constituents isolated from the barks and fruits of *Magnolia obovata* [J]. Arch Pharm Res, 1988, 50(6): 757-765.
- [47] Yamazaki R, Sugatani J, Fujii I, et al. Development of a novel method for determination of acetyl-CoA:1-alkyl-sn-glycero-3-phosphocholine acetyltransferase activity and its application to screening for acetyltransferase inhibitors. Inhibition by magnolol and honokiol from *Magnoliae cortex* [J]. Biochem Pharmacol, 1994, 47(6): 995-1006.
- [48] 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]. Drug Clin, 2022, 37(6): 1420-1424.

[责任编辑 李红珠]