

厚朴及其有效成分防治阿尔茨海默病和帕金森病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: 动物实验证实厚朴及其有效成分(厚朴酚、和厚朴酚等)具有防治阿尔茨海默病和帕金森病的药理作用。它们最主要的作用机制是抗氧化和抗炎作用:通过直接清除自由基和提高机体的核因子红系2-相关因子-2(Nrf2)抗氧化信号通路和抗氧化酶活性间接清除自由基的方式抑制活性氧生成;通过激活去乙酰化酶(SIRT),阻滞磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)/蛋白激酶-B(Akt),细胞外信号调节蛋白激酶(ERK)/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和Toll样受体-2(TLR2)/MAPK/核因子- κ B(NF- κ B)信号通路和促进线粒体自噬,抑制炎症细胞因子表达,保护脑神经(包括海马、黑质和纹状体等),表现出防治阿尔茨海默病和帕金森病的作用。

关键词: 厚朴; 厚朴酚; 和厚朴酚; 阿尔茨海默病; 帕金森病; 神经退行性疾病

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2023)09-2054-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.09.029

Research advances on pharmacologic effects of *Magnoliae Officinalis Cortex* and its active components to prevent and treat for Alzheimer's disease and Parkinson's disease and their mechanisms

ZHANG Mingfa, SHEN Yaqin

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

Abstract: In animal experiments *Magnoliae Officinalis Cortex* and its active components (magnolol, honokiol) have the pharmacologic effects in prevention and treatment for Alzheimer's disease and Parkinson's disease. Their basic mechanisms are antioxidation and anti-inflammation: by scavenging direct free radical and eliminating indirect free radical through up-regulating Nrf2 anti-oxidative signaling pathway and activity of antioxidant enzymes to decrease produce of ROS, and by activation of SIRT, blocking these signaling pathways of PI3K/Akt, ERK/MAPK and TLR2/MAPK/NF- κ B, and promoting mitophagy to inhibit the expression of inflammatory cytokines, and to produce neuroprotective effect in brain (including hippocampus, nigra and striatum), so show the effect to prevent and treat for Alzheimer's disease and Parkinson's disease.

Key words: *Magnoliae Officinalis Cortex*; magnolol; honokiol; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; neurodegenerative disease

阿尔茨海默病和帕金森病属神经退行性疾病,随着人类生活水平和寿命的不断提高,发病率也在不断上升,现已成为老年人死亡和增加社会负担的主要疾病之一,目前尚无理想的防治阿尔茨海默病和帕金森病的药物和治疗手段^[1]。因此寻找防治阿尔茨海默病和帕金森病药物已经成为当今医药界的热门课题。已知厚朴及其有效成分具有抗氧化、抗炎^[2]、神经保护及镇静催眠、抗焦虑、抗癫痫作用^[3],而氧化应激和微炎症是导致神经退行性疾病

的病理学基础^[1],提示厚朴及其有效成分有防治神经退行性疾病作用。本文综述厚朴及其有效成分防治阿尔茨海默病和帕金森病的药理作用及机制,为新药研发及临床治疗提供参考。

1 防治阿尔茨海默病

1.1 厚朴粗提物

Lee等^[4]给小鼠连续7 d ig厚朴乙醇提取物5、10 mg·kg⁻¹或4-O-甲基和厚朴酚0.75、1.5 mg·kg⁻¹,均能剂量相关地防止抗胆碱药东莨菪碱引起的记忆障

收稿日期: 2023-04-10

第一作者: 张明发(1946—),男,研究员,研究方向为中药药理。E-mail: 13816371915@139.com

碍,对抗东莨菪碱诱导小鼠脑皮质和海马中乙酰胆碱酯酶活性升高,其中4-O-甲基和厚朴酚体外抑制乙酰胆碱酯酶活性的半数抑制浓度(IC₅₀)为12 nmol·L⁻¹。杨红改^[5]报道厚朴70%乙醇提取物抑制乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶活性的IC₅₀分别为生药1.01、0.29 g·L⁻¹,对二苯基苦基肼自由基和超氧阴离子清除的半数有效浓度(EC₅₀)分别为生药1.39、1.09 g·L⁻¹。

高群^[6]给小鼠连续6周sc D-半乳糖制作脑老化小鼠模型进行实验,在制作模型同时连续6周ig厚朴水提物70、140、210 mg·kg⁻¹,在被动回避实验中观察到厚朴水提物能剂量相关地延长脑老化小鼠的被动回避潜伏期和减少错误次数;在Morris水迷宫实验中也能剂量相关地延长平台象限的停留时间,增加平台象限的穿越次数和缩短逃避潜伏期;也能提高模型小鼠脑老化组织的超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性,降低丙二醛(MDA)含量,认为厚朴水提物能改善脑老化小鼠的学习记忆能力的机制可能与其抗氧化作用有关。

Lee等^[7-8]给转阿尔茨海默病基因(TG2576)小鼠连续3个月喝含厚朴乙醇提取物10 mg·kg⁻¹饮用水,能抑制模型小鼠的记忆损伤和β-淀粉样蛋白脑内的沉积,也能抑制β-分泌酶活性和β位淀粉样蛋白前体蛋白裂解酶-1、淀粉样蛋白前体蛋白及其C99的表达;也能防止脂多糖引起的小鼠记忆功能障碍,认为厚朴乙醇提取物是通过抑制炎症蛋白诱导型一氧化氮合酶(NOS)和环氧酶-2(COX-2)的水平升高,抑制星形细胞和小胶质细胞的激活,从而阻滞淀粉样蛋白前体蛋白、β位淀粉样蛋白前体蛋白裂解酶-1和C99的表达和抑制β-分泌酶活性,抑制β-淀粉样蛋白形成,产生防治阿尔茨海默病作用。

综上所述厚朴粗提物是通过抗氧化和抗炎作用,抑制脑内具有吞噬功能的小胶质细胞和星形细胞的激活,阻滞β-淀粉样蛋白形成以及通过抑制乙酰胆碱酯酶的活性,提高脑内胆碱能神经功能,防治阿尔茨海默病。

1.2 厚朴酚及厚朴酚

厚朴酚及厚朴酚是厚朴药材中的主要活性成分,它们的含量已成为厚朴药材的重要质量指标。

1.2.1 药理作用 Xi等^[9]报道厚朴酚能浓度相关地对抗β-淀粉样蛋白在转基因秀丽线虫体内沉积并

引起记忆功能障碍,由于厚朴酚能提高秀丽线虫中过氧化物酶体增殖激活受体-γ(PPAR-γ)相关的虫荧光素酶,也能与PPAR-γ的配体结合,抑制核因子-κB(NF-κB)及其炎症细胞因子靶基因的虫荧光素酶活性;厚朴酚还能激活核因子红系2-相关因子-2(Nrf2)-ARE表达所致的虫荧光素酶活性,抑制β-淀粉样蛋白诱导活性氧生成;也能激活PPAR-γ的靶基因LXR6、上调载脂蛋白E(ApoE),促进小胶质细胞吞噬和降解β-淀粉样蛋白。厚朴酚的上述所有作用均可被PPAR-γ拮抗剂GW9662所逆转,认为厚朴酚是通过激活PPAR-γ,促进小胶质细胞吞噬和降解β-淀粉样蛋白,对抗β-淀粉样蛋白诱发阿尔茨海默病。厚朴酚0.01~10 μmol·L⁻¹能对抗脂多糖活化小胶质细胞,抑制释放一氧化氮和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)以及细胞核中NF-κB p65亚单位表达^[10],和厚朴酚是厚朴酚的同分异构体,能对抗线粒体可溶蛋白活化小胶质细胞^[11],抑制脑神经炎症细胞因子表达,也可减少β-淀粉样蛋白形成。

王青梅等^[12]报道预先连续10 d每天ip和厚朴酚3、10、30 mg·kg⁻¹并不影响ip红藻氨酸诱导小鼠急性癫痫发作的潜伏期和发作的严重程度,但能逆转癫痫发作所致的海马神经凋亡数增加、MDA和SOD乙酰化水平升高、微管相关蛋白-1轻链-3II(LC-3II)和与自噬小体降解相关的p62的过表达、以及SOD活性下降,Morris水迷宫试验发现和厚朴酚剂量相关地提高癫痫小鼠穿越平台次数、缩短平台潜伏期和游泳距离;Y迷宫试验也发现和厚朴酚剂量相关地提高癫痫小鼠反应正确率和缩短潜伏期,说明和厚朴酚可缓解癫痫发作导致的氧化应激和自噬障碍,减少神经细胞凋亡,从而改善癫痫小鼠的学习记忆能力。

叶济世^[13]在给小鼠七氟醚麻醉加剖腹探查手术构建手术麻醉认知功能减退模型前7 d连续每天ip和厚朴酚10 mg·kg⁻¹,可对抗手术麻醉后小鼠旷场实验的中心区域行走时间减少;在条件恐惧试验中发现和厚朴酚能对抗手术麻醉引起的僵直时间减少;能对抗手术麻醉小鼠海马组织炎症细胞因子肿瘤坏死因子(TNF)-α、白细胞介素(IL)-1β、IL-8、半胱天冬酶-1、单核细胞趋化因子-1(MCP-1)、小胶质细胞标志物离子钙结合衔接分子-1(Iba-1)、NLRP3炎症小体等的表达上调,SOD-2的乙酰化水平、MDA含量和胞浆中细胞色素C水平上调,对抗去乙酰化酶-3(SIRT3)蛋白表达下调和线粒体膜电位降低,也能增强手术麻醉上调自噬相关蛋白LC-3II、beclin-1、

PINK、Parkin 蛋白的表达,抑制小胶质细胞活化和海马组织 CA1 和 CA3 区神经元凋亡指数升高。

陈爽^[14]采用单侧颈总动脉结扎法制作大鼠血管性痴呆模型,在手术后 iv 和厚朴酚注射用冻干脂质体 167、500、1 500 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$,能剂量相关地改善模型大鼠学习记忆能力:定位航行实验逃避潜伏期缩短, Morris 水迷宫空间探索实验能增加通过安全台的次数、延长有效区停留时间;剂量相关地提高神经缺损评分,减轻海马神经细胞损伤,提高脑组织去甲肾上腺素、多巴胺、5-羟色胺、5-羟吲哚乙酸的水平和乙酰胆碱酯酶、GSH-Px 的活性以及血清 SOD 活性,降低血清 MDA 含量。和厚朴酚可能是通过抗氧化,保护脑神经免遭缺血损伤,从而改善大鼠的学习记忆功能。

段鸣锐^[15]给瑞典突变型人淀粉样前体蛋白(APPswe)转基因小鼠连续 7 d 或 14 d, ip 和厚朴酚 10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,使转基因小鼠前额叶皮质的 β -淀粉样蛋白、星形胶质细胞标志物胶质纤维酸性蛋白、Iba-1 表达水平均降低,淀粉样斑块减少,以上指标均在给药 7 d 后下降程度最明显,均强于给药 7 d 后停药再观察 7 d 组和连续用药 14 d 组的效果,说明 APPswe 转基因小鼠在和厚朴酚治疗初期疗效可达到最佳状态,增加用药时间药效逐渐减弱;和厚朴酚在减少 β -淀粉样蛋白形成的同时,可减少星形胶质细胞和小胶质细胞的增生激活,可下调前额叶皮质中的硫酸软骨素蛋白聚糖 aggrecan、nerocan、versican 的信号强度;和厚朴酚可上调海马区脑源性神经营养因子的表达,因此和厚朴酚可保护神经元,减少轴突损伤、避免神经元坏死和凋亡、减轻阿尔茨海默病的严重程度。

蔡淑娴^[16]给 D-半乳糖诱导的衰老小鼠连续 6 周每天 ig 厚朴酚及和厚朴酚各 10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,均能改善 D-半乳糖促衰老小鼠脑神经细胞的缺血样损伤,明显降低脂褐素沉积程度、大脑皮质蛋白羰基的含量,抑制大脑皮质蛋白质的去折叠过程;均能上调衰老小鼠大脑皮质中与清除脂褐素、携氧和造血相关的甲状腺素运载蛋白基因(TTR)、血红蛋白基因(Hbb-b2)、可卡因-苯丙胺调节转录因子(Cartpt)和神经营养因子磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)蛋白的表达,下调与肿瘤发生、发展起分子开关作用的 POK 红系髓性致癌因子 Zbtb 7a 的表达,在 10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量下和厚朴酚抗衰老作用稍强于厚朴酚,提示厚朴酚及和厚朴酚能保护大脑神经组织、延缓衰老退行性疾病的发生和发展。

Akagi 等^[17]报道给快速衰老-1 型小鼠连续 4 周每天 ig 厚朴酚 2、5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 能剂量相关地预防快速衰老小鼠海马 CA1 和 CA3 区神经原纤维和轴突密度随年龄增长而减少,认为厚朴酚是通过抗氧化和清除自由基,对抗与年龄相关的海马神经元丢失,产生神经保护作用。Matsui 等^[18]给快速衰老-8 型小鼠连续 14 d 每天 ig 厚朴酚 1、10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 或和厚朴酚 0.1、1 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,只有大剂量厚朴酚及和厚朴酚组能预防年龄增长引起的学习记忆障碍以及前脑胆碱能神经的胆碱乙酰转移酶缺失,认为厚朴酚及和厚朴酚是通过增加前脑蛋白激酶 B 磷酸化,保护胆碱能神经,预防衰老引起的学习记忆障碍。

1.2.2 作用机制 由于 SIRT3 抑制剂 3-TYP 或自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤均能对抗和厚朴酚改善手术麻醉引起的认知功能减退的作用,提示和厚朴酚是通过激活 SIRT3 通路,促进线粒体自噬,减轻海马组织线粒体功能障碍和神经炎症反应,改善手术麻醉引起的小鼠术后认知功能损伤^[13]。

Hou 等^[19]通过透析探针将 $1\times 10^{-6}\sim 1\times 10^{-4}\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 厚朴酚或和厚朴酚灌注到清醒自由活动大鼠的脑海马中,只有当浓度达到 $1\times 10^{-4}\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时两种药才能显著促进海马乙酰胆碱释放,分别使细胞外乙酰胆碱基础水平提高 137.8% 和 65.5%。体外实验发现厚朴酚及和厚朴酚均能提高胆碱乙酰转移酶活性和抑制乙酰胆碱酯酶活性,增强 K^+ 诱导乙酰胆碱释放和营养神经功能。和厚朴酚能浓度相关地增强,而厚朴酚不能浓度相关地增强 K^+ 引起的大鼠海马释放乙酰胆碱,河豚毒素、M 胆碱受体激动剂匹鲁卡品或 M2 受体拮抗剂美索曲明不影响和厚朴酚促进乙酰胆碱释放,提示和厚朴酚不是作用于胆碱能神经 M2 亚型受体,而是直接作用于海马胆碱能神经末梢增强 K^+ 释放乙酰胆碱的作用^[20]。厚朴酚抑制乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶的 IC_{50} 分别为 0.56、0.25 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,和厚朴酚的 IC_{50} 分别为 0.45、0.50 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[5,21]。

Yang 等^[22]报道厚朴酚及和厚朴酚均能对抗谷氨酸诱导海马神经 HT22 细胞死亡,50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 厚朴酚和 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 和厚朴酚及和厚朴新酚(obovatoI)可使模型对照组 16.98% 细胞存活率分别提高至 85.36%、93.59%、91.80%,认为和厚朴酚及和厚朴新酚是通过抑制细胞内活性氧的生成,丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、细胞外调节蛋白激酶(ERK)和 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)的磷酸化,抑制谷氨酸诱导 HT22 细胞表达凋亡诱导因子,保护

线粒体膜电位,恢复 Bcl-2 和 Bid 水平,产生神经保护作用,厚朴酚的上述作用均弱于和厚朴酚。厚朴酚还可通过抑制三甲基锡诱导活性氧生成和 MAPK 的激活,阻滞三甲基锡诱导小鼠海马神经元退化变性和激活神经胶质细胞^[23]。刘可云等^[24]报道厚朴酚 30、100、300 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度相关地对抗谷氨酸类似物喹啉酸降低大鼠海马神经元的存活率、培养液中乳酸脱氢酶活性和 MDA 含量升高以及 SOD 活性降低。

Hoi 等^[25]报道厚朴酚及和厚朴酚可通过抑制活性氧生成、细胞内 Ca^{2+} 浓度升高和半胱天冬酶活性的机制,对抗 β -淀粉样蛋白诱导神经生长因子分化过的 PC12 细胞死亡,产生神经保护作用。总之厚朴酚及和厚朴酚通过对抗各种衰老因子和神经损伤因子的作用,产生神经保护作用^[3];也可通过提高胆碱乙酰转移酶活性和促进乙酰胆碱释放以及抑制胆碱酯酶活性,增强脑内胆碱能神经功能,改善阿尔茨海默病的学习记忆功能。

2 防治帕金森病

2.1 厚朴粗提物

吴安民等^[26-29]给小鼠连续 3 周 ip 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)制作帕金森病慢性病程和 Lewy 小体形成的帕金森病模型,在用 MPTP 造模同时连续 4 周 ig 厚朴粗提物 140 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,能明显对抗 MPTP 引起模型小鼠的步态蹒跚、活动减少、动作减少等症状,提高帕金森病小鼠的爬杆能力和后肢抓电线的悬挂能力;显著下调模型小鼠脑黑质区表达半胱天冬酶-12 和增强因子结合蛋白同源蛋白(CHOP)的过表达,进一步上调葡萄糖调节蛋白-78 的基因和蛋白表达,提高低下的酪氨酸羟化酶表达,使黑质中 α -突触核蛋白、E3 连接酶和泛素阳性细胞数减少,即抑制 Lewy 小体形成,减轻内质网应激造成的神经损伤,表明厚朴提取物可保护和改善黑质区多巴胺能神经细胞,产生防治帕金森病的作用。

2.2 厚朴酚及和厚朴酚

2.2.1 药理作用 徐莹等^[30]报道给雄性小鼠连续 14 d 每天 ig 和厚朴酚 10、30 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,在 ig 和厚朴酚的第 11 天连续 4 d 每天 ip MPTP 制作帕金森病小鼠模型,结果 2 种剂量均能减轻躯干震颤、竖毛、尾巴过伸、动作减少等不自主运动症状,且症状持续时间缩短;自主活动次数由模型对照组的平均 102 次分别提高到 301 次和 377 次,脑内纹状体多巴胺含量由模型对照组的平均 2.10 $\text{nmol}\cdot\text{g}^{-1}$ 明显提高到 3.77、5.22 $\text{nmol}\cdot\text{g}^{-1}$ 。

张申等^[31]在用 MPTP 制作帕金森病小鼠模型成功后,连续 14 d 每天 ig 和厚朴酚 20、60 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 进行治疗,能剂量相关地延长转棒实验时的跌落潜伏期,缩短爬杆实验时的爬杆时间;降低黑质神经元的凋亡率,升高黑质中 beclin-1 阳性细胞数,上调黑质中磷酸化 AMPK/AMPK、SIRT1、LC3-II/LC3-1 和 beclin-1 的蛋白表达即能上调 AMPK/SIRT1 自噬通路相关蛋白表达;下调黑质中凋亡相关蛋白 Bax、半胱天冬酶-3 的表达;自噬抑制剂氯喹可对抗和厚朴酚的上述所有作用。认为和厚朴酚激活自噬的防御反应机制阻止了帕金森病小鼠黑质多巴胺能神经元凋亡,改善帕金森病症状。

Chen 等^[32]报道在用 6-羟基多巴胺行单侧纹状体损伤前 30 min 开始连续 14 d 每天 ig 厚朴酚,能显著改善阿扑吗啡引起模型小鼠身体单侧转动和纹状体的酪氨酸羟化酶的蛋白低表达;如果用厚朴酚连续 7 d 预处理也能显著预防多巴胺能神经细胞丢失和单侧转动行为;如果用厚朴酚进行 14 d 的治疗,虽然能有效抑制阿扑吗啡引起的单侧转动,但不能恢复被 6-羟基多巴胺损伤的纹状体神经细胞,即厚朴酚有神经保护作用,能改善 6-羟基多巴胺引起的小鼠偏侧震颤麻痹的帕金森病行为。

Takahito 等^[33]报道厚朴提取物预处理能对抗 6-羟基多巴胺或 H_2O_2 抑制 PC12 细胞增殖,厚朴酚及和厚朴酚能浓度相关地诱导 PC12 细胞醌氧化还原酶-1 和过氧化氢酶活性,但由于厚朴酚预处理能对抗 6-羟基多巴胺或 H_2O_2 抑制 PC12 细胞增殖,而和厚朴酚仅能对抗 H_2O_2 抑制 PC12 细胞增殖,认为厚朴提取物对 PC12 细胞的保护作用主要是由厚朴酚贡献,部分是由和厚朴酚贡献。

2.2.2 作用机制 Kong 等^[34]报道厚朴酚及和厚朴酚浓度即使达到 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,都不影响大鼠脑线粒体的 A 型和 B 型单胺氧化酶活性,即不影响单胺的分解代谢。

叶锡勇等^[35]报道厚朴酚 0.1、1、10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 预处理 PC12 细胞,能浓度相关地对抗 6-羟基多巴胺诱导 PC12 细胞活性下降、活性氧水平和半胱天冬酶-3 活性升高。柏飞飞^[36]报道厚朴酚 1、5、10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 能浓度相关地对抗 6-羟基多巴胺或 H_2O_2 抑制 PC12 细胞增殖和诱导乳酸脱氢酶释放、半胱天冬酶-3 过表达和细胞凋亡,但厚朴酚浓度大于 20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时开始对 PC12 细胞出现毒性和活性氧生成;10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 厚朴酚能时间相关地诱导 PC12 细胞表达具有抗氧化作用的醌氧化还原酶、硫氧还蛋白、硫氧还蛋白

还原酶、血红素氧化酶、谷氨酸-半胱氨酸连接酶催化亚基和谷氨酸-半胱氨酸连接酶修饰亚基的基因和蛋白表达,也能浓度相关地上调PC12细胞以及6-羟基多巴胺或H₂O₂致PC12细胞低下的硫氧还蛋白、硫氧还蛋白还原酶、醌氧化还原酶-1的活性和还原型谷胱甘肽水平。由于厚朴酚能对抗6-羟基多巴胺或H₂O₂抑制转入空质粒的PC12细胞增殖,不能对抗6-羟基多巴胺或H₂O₂抑制敲低Nrf2表达的PC12细胞增殖,认为厚朴酚是通过促进Nrf2的易位,从而上调抗氧化基因和蛋白表达,产生多巴胺能神经保护作用,防止多巴胺合成减少,表现出防治帕金森病的作用。

3 结语

现代药理学研究表明厚朴及其有效成分对消化、神经、心血管与呼吸系统等均具有明显的药理活性^[37]。动物实验证实厚朴及其有效成分(厚朴酚、和厚朴酚等)具有防治阿尔茨海默病和帕金森病的药理作用。它们最主要的作用机制是抗氧化和抗炎作用:通过直接清除自由基,和提高机体的Nrf2抗氧化信号通路和抗氧化酶活性,间接清除自由基的方式抑制活性氧生成^[2];通过激活SIRT的表达,阻滞PI3K/Akt、ERK/MAPK和TLR2/MAPK/NF-κB信号通路以及促进线粒体自噬,抑制炎症细胞因子表达,保护脑神经(包括海马、黑质和纹状体等)^[3]。由于厚朴及其有效成分还能激活PPAR-γ,抑制炎症细胞因子表达及小胶质细胞和星形细胞的激活,阻滞β-淀粉样蛋白形成,以及保护脑内胆碱能神经,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,表现出防治阿尔茨海默病的作用;由于还能保护脑内多巴胺能神经,防止多巴胺合成减少,表现出防治帕金森病的作用。因此厚朴及其有效成分有望成为防治阿尔茨海默病和帕金森病等神经退行性疾病的新药。但防治帕金森病的研究还不够深入,尤其应该考察厚朴及其有效成分能否修复或促进多巴胺能神经生物合成多巴胺,这是厚朴及其有效成分能否成为防治帕金森病有效药物的关键点,希望药物研发单位和制药企业能够进一步深入研究,并开发成新药用于临床。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 陈乔,陈光辉,陈强. 姜黄素对阿尔茨海默病及帕金森病的相同作用机制研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2023,

19(5): 234-239.

Chen Q, Chen G H, Chen Q. Research progress on the same mechanism of curcumin in Alzheimer's and Parkinson's disease [J]. Asia-Pacific Tradit Med, 2023, 19(5): 234-239.

[2] 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.

[3] 张明发,沈雅琴. 厚朴酚及和厚朴酚对脑损伤的保护作用及其机制的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2022, 19(5): 621-626.

Zhang M F, Shen Y Q. Research advances on neuroprotective effects of magnolol and honokiol on cerebral injury and their mechanisms [J]. Anti Infect Pharm, 2022, 19(5): 621-626.

[4] Lee Y K, Yuk D Y, Kim T I, et al. Protective effect of the ethanol extract of *Magnolia officinalis* and 4-O-methylhonokiol on scopolamine-induced memory impairment and the inhibition of acetylcholinesterase activity [J]. J Natural Med, 2009, 63(3):274-282.

[5] 杨红改. 舒脑欣滴丸改善认知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.

[6] 高群. 厚朴对D-半乳糖脑老化小鼠学习记忆能力的影响 [J]. 医学理论与实践, 2017, 30(10): 1405-1407, 1410. Gao Q. Effect of *Cortex Magnoliae Officinalis* on learning and memory [J]. J Med Theor Trac, 2017, 30(10): 1405-1407, 1410.

[7] Lee Y J, Choi D Y, Han S B, et al. Inhibitory effect of ethanol extract of *Magnolia officinalis* on memory impairment and amyloidogenesis in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease via regulating β-secretase activity [J]. Phytother Res, 2012, 26(12): 1884-1892.

[8] Lee Y J, Choi D Y, Yun Y P, et al. Ethanol extract of *Magnolia officinalis* prevents lipopolysaccharide-induced memory deficiency via its antineuroinflammatory and anti-amyloidogenic effects [J]. Phytother Res, 2013, 27(3): 438-447.

[9] Xi Z S, Zhao J P, Wang H, et al. Magnolol alleviates Alzheimer's disease-like pathology in transgenic *C. elegans* by promoting microglia phagocytosis and the degradation of beta-amyloid through activation of PPAR-

- γ [J]. Biomed Pharmacother, 2020, doi: 10.1016/j.biopha.2020.109886.
- [10] Liu X Y, Chen X L, Zhu Y J, et al. Effect of magnolol on cerebral injury and blood brain barrier dysfunction induced by ischemia-reperfusion *in vivo* and *in vitro* [J]. Metab Brain Dis, 2017, 32(4): 1109-1118.
- [11] 刘钢, 侯晓峰, 宇晨, 等. 和厚朴酚抑制线粒体可溶蛋白诱导小胶质细胞活化的体外实验研究 [J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(13): 2433-2436, 2449.
Liu G, Hou X F, Yu C, et al. Honokiol inhibiting microglia activation induced by MDP *in vitro* experimental study [J]. Progr Mod Biomed, 2014, 14(13): 2433-2436, 2449.
- [12] 王青梅, 舒敏, 徐千姿, 等. 和厚朴酚对癫痫小鼠学习记忆能力的改善作用 [J]. 浙江大学学报: 医学版, 2018, 47(5): 450-456.
Wang Q M, Shu M, Xu Q Z, et al. Effects of honokiol on cognitive function in mice with kainic acid-induced epilepsy [J]. J Zhejiang Univ: Med Sci, 2018, 47(5): 450-456.
- [13] 叶济世. 和厚朴酚改善小鼠术后认知功能减退的可能机制: 活化 SIRT3 和调控线粒体自噬-NLRP3 炎症小体轴 [D]. 武汉: 武汉大学, 2020.
Ye S J. The possible mechanism of honokiol against postoperative cognitive decline in mice: Activation of SIRT3 and regulating the mitophagy-NLRP3 inflammasome axis [D]. Wuhan: Wuhan University, 2020.
- [14] 陈爽. 和厚朴酚注射用冻干脂质体治疗血管性痴呆的药效学研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2016.
Chen S. Efficacy of lyophilized liposome in the treatment of vascular dementia research with honokiol injection [D]. Changchun: Changchun University of Chinese Medicine, 2016.
- [15] 段鸣锐. 阿尔茨海默病病理条件下 CSPGs 变化及和厚朴酚实验性治疗研究 [D]. 汕头: 汕头大学, 2021.
Duan ML. Changes of chondroitin sulfate proteoglycans and experimental honokiol treatment in Alzheimer's disease [D]. Shantou: Shantou University, 2021.
- [16] 蔡淑娴. EGCG 与和厚朴酚延缓衰老分子病变的作用机制研究 [D]. 长沙: 湖南农业大学, 2010.
Cai S X. Studies on pharmacological mechanism of EGCG and honokiol on molecular lesions of aging [D]. Changsha: Agricultural University of Hunan, 2010.
- [17] Akagi M, Tada T, Shirono A, et al. Neuroprotective effect of magnolol in the hippocampus of senescence-accelerated mice [J]. Intern Congr Ser, 2004, 1260: 405-408.
- [18] Matsui N, Takahashi K, Takeichi M, et al. Magnolol and honokiol prevent learning and memory impairment and cholinergic deficit in SAMP8 mice [J]. Brain Res, 2009, 1305: 108-117.
- [19] Hou Y C, Chao P D, Chen S Y. Honokiol and magnolol increased hippocampal acetylcholine release in freely-moving rats [J]. Am J Chin Med, 2000, 28(3/4): 379-384.
- [20] Tasi T H, Westly J, Lee T F, et al. Effects of honokiol and magnolol on acetylcholine release from rat hippocampal slices [J]. Planta Med, 1995, 61(5): 477-479.
- [21] 许雪梅. 乙酰胆碱酯酶抑制剂的筛选及其对早发性痴呆小鼠酶抑制作用研究 [D]. 成都: 西南交通大学, 2010.
Xu X M. Screening acetylcholinesterase inhibitors and study its inhibition on mice of Alzheimer's disease [D]. Chengdu: Southwest Jiaotong University, 2010.
- [22] Yang E J, Lee J Y, Park S H, et al. Neuroprotective effects of neolignans isolated from *Magnoliae Cortex* against glutamine-induced apoptotic stimuli in HT22 cells [J]. Food Chem Toxicol, 2013, 56: 304-312.
- [23] Kim D J, Kim Y S. Magnolol protects against trimethyltin-induced neuronal damage and glial activation *in vitro* and *in vivo* [J]. Neurotoxicol, 2016, 53: 173-185.
- [24] 刘可云, 黄贤珍. 厚朴酚对喹啉酸致海马神经元损伤的保护作用 [J]. 中成药, 2007, 29(10): 1505-1506.
Liu K Y, Huang X Z. Protective effect of magnolol against quinolinic acid-induced hippocampal neuronal damage [J]. Chin Tradit Patent Med, 2007, 29(10): 1505-1506.
- [25] Hoi C P, Ho Y P, Baum L, et al. Neuroprotective effect of honokiol and magnolol, compounds from *Magnolia officinalis*, on beta-amyloid-induced toxicity in PC12 cells [J]. Phytother Res, 2010, 24(10): 1538-1542.
- [26] 吴安民, 李映红, 金宇, 等. 厚朴提取物对 MPTP 诱导帕金森病模型小鼠行为的影响 [J]. 中国中医药科技, 2012, 19(2): 138-139.
Wu A M, Li Y H, Jin Y, et al. Effectiveness of Magnolia extract on behaviour in mice with MPTP-induced PD model [J]. Chin J Tradit Med Sci Techn, 2012, 19(2): 138-139.
- [27] 吴安民, 孙珂焕, 黄飞娟, 等. 厚朴提取物对帕金森病模型神经元内质网应激的影响 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2019, 29(5): 1-4.
Wu A M, Sun K H, Huang F J, et al. Effectiveness of *Magnolia* extract on neuronal endoplasmic reticulum stress in PD model [J]. Shenzhen J Intergr Tradit Chin West, 2019, 29(5): 1-4.
- [28] 吴安民, 孙珂焕, 黄飞娟, 等. 厚朴提取物对帕金森病小鼠模型黑质多巴胺能神经元的影响 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2019, 29(6): 1-3.
Wu A M, Sun K H, Huang F J, et al. Effectiveness of *Magnolia* extract on nigra dopaminergic nerve in mice

- with PD model [J]. Shenzhen J Intergr Tradit Chin West, 2019, 29(6): 1-3.
- [29] 吴安民. 厚朴提取物对PD模型内质网应激与泛素-蛋白酶体系统的影响 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2012.
Wu A M. Effectiveness of *Magnolia* extract on endoplasmic reticulum stress and the ubiquitin-proteasome system in PD model [D]. Wuhan: Hubei University of Chinese Medicine, 2012.
- [30] 徐莹, 唐锁勤, 王静, 等. 和厚朴酚在帕金森病小鼠模型中的神经保护作用 [J]. 解放军医学杂志, 2008, 33(8): 981-982.
Xu Y, Tang S Q, Wang J, et al. Neuroprotective effects of honokiol on mouse model with Parkinson's disease [J]. Med J Chin PLA, 2008, 33(8): 981-982.
- [31] 张申, 陈坤, 赵丹鹏, 等. 和厚朴酚通过调节自噬对帕金森病模型小鼠多巴胺能神经元的影响及机制 [J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(10): 1812-1819.
Zhang S, Chen K, Zhao D P, et al. Effect of honokiol on dopaminergic neurons by regulating autophagy in mouse model of Parkinson disease and its mechanism [J]. Chin J Pathophysiol, 2022, 38(10): 1812-1819.
- [32] Chen H H, Lin S C, Chan M H, et al. Protective and restorative effects of magnolol on neurotoxicity in mice with 6-hydroxydopamine-induced hemiparkinsonism [J]. Neurodegenerative Dis, 2011, 8(5): 364-374.
- [33] Takahito N, Yasuhiro M, Tadashi I, et al. Magnolol protects PC12 cells from hydrogen peroxide or 6-hydroxydopamine induced cytotoxicity [J]. J Toxicol Sci, 2019, 44(11): 753-758.
- [34] Kong L D, Cheng C H, Tan R X. Inhibition of MAO A and B by some plant-derived alkaloids, phenols and anthraquinones [J]. J Ethnopharmacol, 2004, 91(2/3): 351-355.
- [35] 叶锡勇, 赵宏, 程畅河, 等. 厚朴酚对抗6-OHDA诱导PC12细胞损伤的作用机理研究 [J]. 中成药, 2009, 31(8): 1168-1171.
Ye X Y, Zhao H, Cheng C H, et al. Mechanism's of magnolol against 6-OHDA-induced PC12 cell trauma [J]. Chin Tradit Patent Med, 2009, 31(8): 1168-1171.
- [36] 柏飞飞. 黄腐酚和厚朴酚对于PC12细胞氧化损伤的保护作用及其机制的研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2019.
Bai F F. Xanthohumol analogues and mgnolol alleviate oxidative stress-mediated injuries of PC12 cells [D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2019.
- [37] 王艳艳, 王团结, 丁琳琳. 基于系统药理学的厚朴药理作用机制探究 [J]. 中草药, 2019, 50(24): 6024-6031.
Wang Y Y, Wang T J, Ding L L, et al. Exploring pharmacological mechanism of *Magnoliae Officinalis Cortex* based on systems pharmacology [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(24): 6024-6031.

[责任编辑 李红珠]