

厚朴酚及和厚朴酚抗抑郁药理作用及机制的研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201204

摘要: 动物实验证实厚朴酚及和厚朴酚具有防治急性慢性抑郁作用, 其主要机制是抗氧化和抗炎: 通过直接清除自由基以及提高机体的核因子E2相关因子-2抗氧化信号通路和抗氧化酶活性间接清除自由基而抑制活性氧生成; 通过阻滞磷脂酰肌醇-3蛋白激酶/蛋白激酶B, 细胞外信号调节激酶/丝裂原活化蛋白激酶和把受体/丝裂原活化蛋白激酶信号通路抑制炎症性细胞因子表达和小胶质细胞、星形细胞的激活, 保护脑神经。也可增强脑内5-羟色胺能神经功能, 提高脑源性神经营养因子表达, 促进海马神经再生, 产生抗抑郁作用; 还可下调抑郁时的下丘脑-垂体-肾上腺轴功能的亢进, 改善抑郁样行为。

关键词: 厚朴酚; 和厚朴酚; 抗抑郁; 清除自由基; 保护脑神经; 5-羟色胺; 脑源性神经营养因子

中图分类号: R285.5; R964 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2024)02-0450-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.02.028

Research advances on antidepressant effects and their mechanism of magnolol and honokiol

ZHANG Mingfa, SHEN Yaqin

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

Abstract: In animal experiments magnolol and honokiol have the pharmacologic effects in prevention and treatment for acute and chronic depression. 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 blocking these signaling pathways of PI3K/Akt, ERK/MAPK and TLR/MAPK to inhibit the expression of inflammatory cytokines, and activation of microglia and astrocyte, and to produce neuroprotective effect in brain. Magnolol and honokiol improve function of 5-hydroxytryptaminergic nerve, and expression of brain-derived neurotrophic factor, and neurogenesis of hippocampus, to produce antidepressant-like effects. Magnolol and honokiol ameliorate depressant-like behaviors by down-regulating function of hypothalamus-hypophysis-adrenal axis.

Key words: magnolol; honokiol; anti-depression; scavenging free radical; protecting cranial nerve; 5-hydroxytryptamine; brain-derived neurotrophic factor

随着社会竞争的日益加剧,人们承受的生理、心理压力越来越大,焦虑、抑郁症的发病率呈不断上升趋势。根据2015年世界卫生组织的报告,抑郁症已经影响超过3.22亿人,并造成超过0.5亿人残疾^[1]。世界卫生组织、世界银行和哈佛大学的1项联合研究表明,抑郁症已经成为中国疾病负担的第2大疾病,且发病率逐年升高和年轻化^[2]。《2022年国民抑郁症蓝皮书》报告目前中国抑郁症患者已经达到9500万,年龄<18岁患抑郁症人数占抑郁症群体的30.28%,严重困扰患者的学习、工作和生活,给家庭和社会带来沉重的负担^[3]。抑郁症是严重危

害人类身心健康的慢性心境障碍疾病,具有发病率高、致残率高和自杀率高的特征,但是至今尚无理想的防治抑郁症的药物,开发理想的抗抑郁药仍是当今医药界的热门课题。

厚朴来源于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. 的干燥干皮、根皮及枝皮,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,厚朴及其有效成分尤其是厚朴酚及和厚朴酚具有神经保护、解热镇痛、镇静催眠、抗焦虑、抗癫痫

收稿日期: 2023-11-23

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

以及防治阿尔茨海默病和帕金森病的药理作用^[4-6]。其脑神经保护作用的最主要机制是抗氧化和抗炎作用^[4-8]。而脑内氧化应激和持续微炎症状态也是抑郁症的基本病理生理特征^[9]；和厚朴酚是厚朴酚的同分异构体。因此本文综述厚朴酚及和厚朴酚抗抑郁药理作用及机制的研究进展，以期为研发抗抑郁新药提供参考。

1 抗抑郁作用

厚朴酚及和厚朴酚的抗抑郁作用研究源于厚朴醇提物的抗抑郁作用。张好等^[10]报道给小鼠 ig 厚朴醇提取物 100、300、500 mg·kg⁻¹，能剂量相关地减少强迫游泳 6 min 后 4 min 内的不动时间，由对照组的 (185±31) s 分别减少到 (151±38)、(128±46)、(90±39) s，也能减少悬尾实验 6 min 后 4 min 不动时间由对照组的 (121±25) s 分别减少到 (101±42)、(98±22)、(81±29) s，显示出抗抑郁作用。

Yeon 等^[11]报道将 ig 剂量改为 200、400 mg·kg⁻¹，也能减少强迫游泳或悬尾实验时的小鼠不动时间，且能升高抑郁小鼠低下的血清超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平和脑中缝背核区 5-羟色胺(5-HT)免疫染色核数量，说明厚朴醇提取物可通过抗氧化和提高 5-HT 能神经功能产生抗抑郁作用。

1.1 厚朴酚的抗抑郁作用

Nakazawa 等^[12]报道给小鼠 ip 厚朴酚或其代谢物二羟基二氢厚朴酚 50~100 mg·kg⁻¹，均能减少强迫游泳实验的小鼠不动时间。高厚明等^[13]报道预先给小鼠连续 7 d 每天 ig 厚朴酚 10、20 mg·kg⁻¹均能对抗 ip 脂多糖(内毒素)增加小鼠强迫游泳实验的不动时间，使平均不动时间由 142 s 分别减少到 87 s 和 74 s；使模型小鼠的糖水偏好百分比由对照组的 54.86% 分别提高到 74.13% 和 78.85%。Matsui 等^[14]给小鼠切除脑中的嗅球可产生抑郁行为，给嗅球切除小鼠连续 14 d 每天 ig 厚朴酚 50、100 mg·kg⁻¹可显著减轻因切除嗅球对海马的伤害并促进神经再生，减少悬尾实验时的不动时间。

不少实验室采用慢性温和应激致大、小鼠抑郁模型进行实验，均发现厚朴酚有抗慢性抑郁作用^[15-21]。如傅强等^[15]给慢性温和应激抑郁小鼠连续 3 周 ig 厚朴酚 20、40 mg·kg⁻¹，通过悬尾实验、强迫游泳实验、开野实验、糖水偏好实验发现 ig 厚朴酚 20 mg·kg⁻¹组抗抑郁作用弱，而 40 mg·kg⁻¹剂量组能显著增加抑郁模型小鼠的体质量、开野实验的小鼠

自主活动的平面穿格次数(不影响小鼠的直立次数)；缩短抑郁模型小鼠的悬尾实验和强迫游泳实验的不动时间，显著提高抑郁模型小鼠的糖水偏好百分比。赵欣等^[16]采用小鼠大脑中动脉栓塞加慢性温和应激建立脑卒中后抑郁模型进行实验，在手术后慢性应激造模同时连续 4 周 ig 厚朴酚 20 mg·kg⁻¹，有抗脑卒中后抑郁的作用。

厉君君^[17]将实验动物小鼠改为大鼠建立大鼠慢性温和应激抑郁模型，在慢性应激 30 d 的同时，每天 ig 厚朴酚 100 mg·kg⁻¹，在给药 14 d 时开始明显增加模型大鼠的体质量，但不影响大鼠的摄食量；服药 30 d 时厚朴酚明显增加抑郁大鼠的自主活动，使平面活动次数和直立活动次数分别由模型对照组的平均 17.14 次和 1.14 次提高到 35.23 次和 5.68 次；悬尾实验的不动时间由平均 200 s 缩短到 117 s；强迫游泳实验的不动时间由平均的 204 s 缩短到 118 s，但强迫游泳时的攀爬时间增加不够明显，由平均 33 s 增加到 52 s。卢弢等^[18]和 Li 等^[19]将给大鼠的 ig 剂量降至 20、40 mg·kg⁻¹也能提高慢性温和应激抑郁大鼠的自发活动能力和糖水偏好，减少强迫游泳时的不动时间。

1.2 和厚朴酚的抗抑郁作用

Xu 等^[22]给小鼠 ig 和厚朴酚及厚朴酚混合物 20、40 mg·kg⁻¹不影响旷场实验时小鼠的平面活动和直立活动行为，但能减少强迫游泳实验、悬尾实验时的不动时间，也能逆转慢性温和应激抑郁大鼠糖水饮用量减少，即能防止大鼠进食快感缺失。张卫卫^[23]给小鼠连续 7 d 每天 ig 厚朴酚或和厚朴酚 0.5、2、20 mg·kg⁻¹并不影响小鼠的自主活动，但厚朴酚 2 mg·kg⁻¹组及和厚朴酚 0.5、2、20 mg·kg⁻¹的 3 个剂量组可明显缩短悬尾实验小鼠的不动时间；厚朴酚及和厚朴酚均需 20 mg·kg⁻¹时才能明显缩短强迫游泳实验小鼠的不动时间。

王萍萍等^[2,24]给小鼠连续 7 d 每天 ig 和厚朴酚 2.5、5、10 mg·kg⁻¹均能明显缩短强迫游泳实验小鼠的不动时间；在制作慢性温和应激抑郁小鼠模型同时，连续 14 d 每天 ig 和厚朴酚 2.5、5、10 mg·kg⁻¹也均能缩短强迫游泳实验小鼠的不动时间；在制作慢性温和应激联合 ip 脂多糖致小鼠抑郁模型同时连续 11 d 每天 ig 和厚朴酚 5 和 10 mg·kg⁻¹也能显著缩短强迫游泳实验小鼠的不动时间；在制作慢性温和应激抑郁大鼠模型同时连续 6 周 ig 和厚朴酚 1.75、3.5、7 mg·kg⁻¹，均能明显增加模型大鼠平面活动和直立活动的得分，以及糖水饮用量(增强糖水偏好)，即

和厚朴酚能改善大鼠和小鼠的抑郁样行为。现有研究显示,和厚朴酚抗抑郁作用似乎强于厚朴酚。

2 抗抑郁作用机制

2.1 增强脑内5-HT能神经功能

临床上长期应用利血平可诱发高血压患者出现抑郁症状,这与利血平耗竭脑内单胺类神经递质密切相关。王萍萍等^[214]在探讨和厚朴酚抗抑郁作用的机制时发现小鼠ig和厚朴酚2.5、5、10 mg·kg⁻¹均能对抗利血平引起小鼠体温下降、眼睑下垂及运动不能,也能增强5-HT前体5-羟色胺酸诱导的小鼠甩头行为;提高强迫游泳小鼠脑组织去甲肾上腺素和5-HT的含量;也能降低慢性温和应激抑郁小鼠脑组织色氨酸和色氨酸沿犬尿氨酸途径分解代谢限速酶吲哚胺-2,3-双加氧酶的基因和蛋白表达及血清皮质酮含量和提高脑组织5-HT含量。厉君君^[17]发现ig厚朴酚100 mg·kg⁻¹能提高慢性温和应激抑郁大鼠大脑皮质的去甲肾上腺素和多巴胺含量,提高5-HT含量不够显著。Xu等^[22]发现2个剂量组厚朴酚及和厚朴酚混合物均能提高慢性温和应激抑郁大鼠脑额皮质、海马、纹状体、下丘脑和伏隔核内5-HT水平,其中40 mg·kg⁻¹组还能提高额皮质、纹状体、伏隔核的5-羟吲哚乙酸水平,而20 mg·kg⁻¹组仅提高额皮质5-羟吲哚乙酸水平,提示厚朴酚及和厚朴酚混合物提高5-羟吲哚乙酸的作用比较弱,从而造成海马和伏隔核中5-羟吲哚乙酸/5-HT比值明显降低,因此提高5-HT水平是主要的。ig厚朴醇提取物可通过提高小鼠脑中缝背核区5-HT水平产生抗抑郁作用^[11]。

刘芳等^[25]给便秘型肠易激综合征大鼠连续14 d每天ig厚朴70%乙醇提取物(有效成分主要是厚朴酚及和厚朴酚)10 g·kg⁻¹能改善便秘症状,并认为是通过提高模型大鼠结肠组织5-HT含量,增强胃肠道运动功能促进排便的。也从侧面表明厚朴酚及和厚朴酚能增强5-HT能神经功能。

Hsieh等^[26]给正常小鼠ip厚朴酚25~100 mg·kg⁻¹可抑制下丘脑内源性5-HT释放,也能对抗白细胞介素-1 β (IL-1 β)诱导大鼠下丘脑的5-HT释放,并降低大鼠体温。而Tsai等^[27]发现厚朴酚1~100 μ mol·L⁻¹不影响钾离子刺激大鼠海马神经细胞释放5-HT,但能浓度相关地抑制钾离子刺激大鼠脑皮质释放5-HT,且抑制5-HT释放的作用不被各种5-HT受体亚型拮抗剂普萘洛尔、赛庚啶、甲麦角林或电压依赖性钠通道阻断剂河豚毒素所影响,说明厚朴酚抑制脑皮质释放5-HT与5-HT能神经末梢的5-HT受体

无关。

Hsieh等^[28]给大鼠ip厚朴酚50 mg·kg⁻¹,可抑制大鼠下丘脑释放多巴胺和去甲肾上腺素,但是不抑制它们的代谢物3,4-二羟基苯乙酸和高香草酸的含量。Tachikawa等^[29]认为厚朴粗提物、厚朴酚及和厚朴酚都能对抗乙酰胆碱或钾离子诱导牛肾上腺嗜铬细胞分泌儿茶酚胺。提示增强脑内5-HT能神经功能是其抗抑郁的主要机制之一。

2.2 提高脑源性神经营养因子和增强海马神经再生

傅强等^[15]报道ig厚朴酚40 mg·kg⁻¹能显著增加慢性温和应激抑郁小鼠海马脑源性神经营养因子和溴脱氧尿嘧啶核苷掺入DNA的阳性细胞数,促进海马神经再生。厉君君^[17]报道厚朴酚能增加慢性温和应激抑郁大鼠海马脑源性神经营养因子阳性细胞数,并上调海马组织脑源性神经营养因子的基因和蛋白表达,减轻海马神经元损伤。卢弢等^[18]认为厚朴酚是通过上调磷酸化细胞外信号调节激酶(ERK)的表达,提高慢性温和应激所致的大鼠海马区低下的微管相关蛋白-2(MAP-2)的基因和蛋白表达,促进磷酸化MAP-2表达,增强海马神经的可塑性,发挥抗抑郁作用。Matsui等^[14]认为厚朴酚是通过上调与神经营养相关的ERK、蛋白激酶B(Akt)和cAMP反应元件结合蛋白的磷酸化,促进海马神经再生,产生抗嗅球切除小鼠的抑郁样行为。Vittoria等^[30]报道和厚朴酚可通过激动大麻素受体-1,恢复脑源性神经营养因子的正常释放,保护脑神经细胞。

范晓旭等^[31]报道和厚朴酚2、5 μ mol·L⁻¹均可促进大鼠嗜铬细胞瘤PC12细胞增殖,并能对抗缺氧引起PC12细胞存活率下降,使存活率由原来的59%分别提高到74%和76%;和厚朴酚能显著上调正常PC12细胞的缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、血管内皮生长因子(VEGF)、及其下游的突触可塑性相关调节因子PSD95、SYN1的蛋白表达,而对缺氧PC12细胞却下调HIF-1 α 、VEGF的表达,但仍能上调被缺氧下调的PSD95、SYN1的蛋白表达,认为和厚朴酚可通过激活HIF-1 α -VEGF信号通路和直接激活下游的突触可塑性相关调节因子,保护和营养神经,提高神经突触的可塑性,逆转抑郁样症状。

2.3 下调亢进的下丘脑-垂体-肾上腺轴功能

人和动物在抑郁时常可见到下丘脑-垂体-肾上腺轴功能亢进。厉君君^[17]报道厚朴酚可通过增加海马糖皮质激素受体阳性细胞数和糖皮质激素受

体的基因和蛋白表达,抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴功能亢进,使慢性温和应激抑郁大鼠血清异常升高的皮质酮水平(39 ± 17) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 显著降至(22 ± 14) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,抑制肾上腺皮质异常增生,和改善受损的海马神经元的超微结构,发挥抗抑郁作用。赵欣等^[16]认为厚朴酚可通过对抗脑卒中后抑郁小鼠上调下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素、垂体促肾上腺皮质激素及肾上腺和血清皮质醇的含量,即能降低脑卒中后抑郁对下丘脑-垂体-肾上腺轴的应激性刺激。

王萍萍^[24]也报道和厚朴酚能上调慢性温和应激抑郁大鼠海马低下的糖皮质激素受体-2的含量。厚朴酚及和厚朴酚混合物也可使慢性温和应激抑郁大鼠的高反应性下丘脑-垂体-肾上腺轴功能恢复正常,降低血清中升高的皮质酮含量,逆转低下的血小板腺苷酸环化酶活性,产生抗抑郁样行为的作用。

2.4 抗氧化、抗炎及保护脑神经细胞

厚朴酚及和厚朴酚具有抗氧化、抗炎和保护各种组织器官细胞的作用^[4-8]。抗氧化应激和抗炎作用也是它们保护脑神经产生防治抑郁症的主要机制之一。

研究显示ig厚朴提取物能防止急性抑郁小鼠血清SOD和GSH-Px的水平下降^[11]。厚朴酚可通过提高SOD和GSH-Px活性,抑制慢性温和应激抑郁大鼠额叶前皮质过氧化产物丙二醛(MDA)过度生成;也可对抗慢性温和应激对脑内小胶质细胞的激活,抑制额叶前皮质炎性细胞因子IL-1 β 、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的过表达,通过厚朴酚的抗氧化和抗炎作用改善大鼠的抑郁样行为^[20]。厚朴酚也能抑制脑卒中后慢性温和应激抑郁小鼠脑组织TNF- α 、IL-1 β 、IL-6的过表达^[16],抑制脂多糖诱导的抑郁小鼠脑组织TNF- α 、IL-1 β 、IL-6的基因过表达^[13]。和厚朴酚也能降低慢性温和应激联合脂多糖致抑郁小鼠脑组织中干扰素- γ (IFN- γ)和游离钙离子含量以及血清TNF- α 、IL-1 β 含量,即可抑制中枢神经细胞钙超载和炎性细胞因子表达^[2]。

脑内激活的小胶质细胞具有巨噬细胞样功能,分泌出来的炎性细胞因子可引起脑炎症反应,损伤脑神经细胞。Liu等^[32]报道厚朴酚0.01~10 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 能显著对抗脂多糖激活并诱导小胶质细胞表达核因子- κB (NF- κB),分泌TNF- α 和一氧化氮。Kim等^[33]认为厚朴酚可通过对抗三甲基锡诱导活性氧生成和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)活化,阻滞小

胶质细胞激活和海马神经变性坏死。而刘钢等^[34]报道和厚朴酚可通过下调Kruppel样因子-4对抗线粒体可溶蛋白激活小胶质细胞和分泌IL-6和TNF- α 。Li等^[19]报道厚朴酚能通过上调慢性温和应激抑郁大鼠脑内神经胶质细胞原纤维酸性蛋白的基因和蛋白表达,可防止神经胶质细胞萎缩。Tao等^[21]认为厚朴酚是通过上调慢性温和应激抑郁大鼠的Nrf2和血红素氧合酶-1的表达,促进核因子E2相关蛋白(Nrf2)核易位,防止Nrf2泛素化,抑制活性氧生成,从而下调炎症小体核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白-3(NLRP3)、半胱天冬酶-1、IL-1 β 的表达,诱导小胶质细胞向M2表型极化,阻滞向M1表型极化,产生抗抑郁作用。

海马负责情感的调控,抑郁时可见海马神经受损。前面已经提到过厚朴酚及和厚朴酚可促进海马神经再生,修复神经。Yang等^[35]报道厚朴乙醇提取物、厚朴酚、和厚朴酚及和厚朴新酚(obovatol)均能对抗谷氨酸诱导海马神经HT22细胞凋亡,50 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 厚朴酚、10 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和厚朴酚及和厚朴新酚可使谷氨酸对照组HT22细胞存活率由16.98%分别提高到85.36%、93.59%和91.80%,并认为是通过抑制细胞内活性氧生成,保护线粒体膜电位,恢复Bcl-2和Bid水平,抑制凋亡诱导因子的表达,保护海马神经的。刘可云等^[36]报道厚朴酚0.03、0.1、0.3 $\text{mmol} \cdot \text{mL}^{-1}$ 能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和培养液中升高的乳酸脱氢酶活性和MDA含量,升高低下的SOD活性。

王青梅等^[37]报道预先连续10 d每天ip和厚朴酚3、10、30 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 能逆转ip红藻氨酸诱导急性癫痫发作小鼠的海马神经凋亡数量的增加、MDA和SOD乙酰化水平升高、微管相关蛋白1轻链3-II和与自噬小体降解相关的p62的过表达,以及SOD活性下降。

管天媛^[38]、赵卫丽^[39]和张文琳^[40]采用连续42 d每天ip小剂量(35 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)戊四氮制作慢性癫痫大鼠模型进行实验,在每天ip戊四氮前0.5 h,ip厚朴酚2.5、5、10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 均能使癫痫发作减轻,海马组织形态检查发现,厚朴酚3个剂量组均能减轻戊四氮引起的海马神经元内质网扩张、线粒体肿胀、嵴变少、细胞核固缩、突触数量减少、突触前后膜模糊不清、突触间隙增宽、突触囊泡数量减少,从而减少神经元丢失;均能降低海马组织中凋亡因子半胱天冬酶-3和TNF- α 以及促凋亡蛋白bax的表达,上调抗

凋亡蛋白 bcl-2 的表达,即厚朴酚可通过阻滞 TNF- α 、半胱天冬酶-3 的凋亡信号通路,阻止细胞凋亡;还能通过提高大鼠海马组织中被戊四氮减少的脑内源性神经生长因子阳性细胞数,发挥神经保护作用并能改善因反复癫痫发作导致的学习记忆能力减退。

王萍萍^[2]给慢性温和应激抑郁大鼠 ig 和厚朴酚 1.75、3.5、7 mg·kg⁻¹,在产生抗抑郁作用的同时可显著减少抑郁模型大鼠海马的 *N*-甲基-*D*-门冬氨酸(NMDA)受体-1 含量。因此认为厚朴酚及和厚朴酚可通过增强 γ -氨基丁酸(GABA)与其受体的结合、促进 GABA 的生物合成提高 GABA 含量以及减少 NMDA 受体的表达对抗中枢兴奋性神经递质谷氨酸、NMDA 以及中枢兴奋药对海马神经的伤害。

3 结语

厚朴始载于《神农本草经》,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^[41]。动物实验证实厚朴酚及和厚朴酚具有防治急慢性抑郁作用。它们的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以及提高机体的 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;通过阻滞 PI3K/Akt, ERK/MAPK 和 TLR/MAPK 信号通路抑制炎症细胞因子表达和小胶质细胞、星形细胞的激活,保护脑神经(包括海马、黑质和纹状体等)^[6-8]。厚朴酚及和厚朴酚也可增强脑内 5-HT 能神经功能,提高脑源性神经营养因子表达,促进海马神经再生,产生抗抑郁作用。厚朴酚及和厚朴酚还可下调抑郁时的下丘脑-垂体-肾上腺轴功能的亢进,改善抑郁样行为。

近年来中枢神经系统疾病的发病率逐年增高,困扰各个年龄段的人群。由于厚朴酚及和厚朴酚具有神经保护作用、解热镇痛、镇静催眠、抗焦虑、抗抑郁、抗癫痫和防治阿尔茨海默病和帕金森病的广泛的中枢药理作用^[4-6],因此厚朴酚及和厚朴酚有望成为防治阿尔茨海默病、帕金森病、抑郁症、焦虑、癫痫的新药,希望有志于该领域的药物研发单位进一步深入研发,使之成为防治中枢神经疾病的新药。其中抗抑郁方面的药理研究已经比较深入,建议先从开发抗抑郁药的药理机制与临床实验入手,取得一定成功后再陆续向防治阿尔茨海默病、帕金森病等方面拓展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wang J Z, Yang C X, Liu Z F, et al. Association of the TLR4 gene with depressive symptoms and antidepressant efficacy in major depressive disorder [J]. *Neurosci Lett*, 2020, 736: 135292.
- [2] 王萍萍. 和厚朴酚抗抑郁作用及机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
Wang P P. Antidepressant effect and mechanism of honokiol [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2018.
- [3] 中国教育网. 2022 年国民抑郁症蓝皮书 [EB/OL]. (2022-12-12) [2022-12-25]. <http://xlfd.hsu.edu.cn/7e/0f/c33a163343/page.htm>.
<http://www.chinaedu.edu.cn>. Blue Book of National Depression in 2022 [EB/OL]. (2022-12-12) [2022-12-25]. <http://xlfd.hsu.edu.cn/7e/0f/c33a163343/page.htm>.
- [4] 张明发, 沈雅琴. 厚朴酚与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 progress in the protective of magnolol and honokiol on brain injury and their mechanism [J]. *Anti-Infect Pharm*, 2022, 19(5): 621-626.
- [5] 张明发, 沈雅琴. 厚朴及其有效成分的中枢抑制作用及机制的研究进展 [J]. *抗感染药学*, 2022, 19(1): 5-9.
Zhang M F, Shen Y Q. Research progress in central inhibitory effect and mechanism of *Magnoliae Officinalis Cortex* and its active ingredients [J]. *Anti Infect Pharm*, 2022, 19(1): 5-9.
- [6] 张明发, 沈雅琴. 厚朴及其有效成分防治阿尔茨海默病和帕金森病药理作用及机制的研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2023, 46(9): 2054-2060.
Zhang M F, Shen Y Q. Research advances on pharmacologic effects of *Magnoliae Officinalis Cortex* and its active components to prevent and treat for Alzheimer disease and Parkinson's disease and their mechanisms [J]. *Drug Eval Res*, 2023, 46(9): 2054-2060.
- [7] 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.
- [8] 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 mechanisms of extract, magnolol

- and honokiol from *Magnoliae Officinalis Cortex* [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(12): 2739-2746.
- [9] 莫菁莲, 陈思丹, 符乃光, 等. 红景天苷介导TLR4调控小胶质细胞激活对小鼠抑郁样行为的改善作用 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(9): 1869-1875.
- Mo J L, Chen S D, Fu N G, et al. Salidroside improves depression-like behavior in mice through TLR4 mediated microglia activation [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(9): 1869-1875.
- [10] 张好, 倪海燕. 半夏与厚朴醇提物对小鼠抑郁模型的缓解作用 [J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(14): 245-246.
- Zhang Y, Ni H Y. Alcohol extracts of Pinellia Rhizoma and *Magnoliae Officinalis Cortex* improve depression of mouse [J]. Chin J Mod Drug Appl, 2013, 7(14): 245-246.
- [11] Yeon Y J, Chan W, Ryon J H, et al. Experimental study on the antidepressant effects of *Magnolia officinalis* extracts [J]. J Inter Korean Med, 2013, 34(3): 256-266.
- [12] Nakazawa T, Yasuda T, Ohsawa K. Metabolites of orally administered *Magnolia officinalis* extract in rats and man and its antidepressant-like effects in mice [J]. J Pharm Pharmacol, 2003, 55(11): 1583-1591.
- [13] 高厚明, 刘志承, 石巧玲, 等. 厚朴酚改善LPS诱导的小鼠抑郁行为和大脑细胞因子的研究 [J]. 中医药通报, 2016, 15(2): 56-58.
- Gao H M, Liu Z C, Shi Q L, et al. Magnolol improves depressed behaviour and cerebral cytokines induced by LPS in mouse [J]. Tradit Chin Med J, 2016, 15(2): 56-58.
- [14] Matsui N, Akae H, Hirashima N, et al. Magnolol enhances hippocampal neurogenesis and exerts antidepressant-like effects in olfactory bulbectomized mice [J]. Phytother Res, 2016, 30(11): 1856-1861.
- [15] 傅强, 马占强, 杨文, 等. 厚朴酚对慢性温和刺激所致抑郁小鼠的抗抑郁作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2013, 29(2): 47-51.
- Fu Q, Ma Z Q, Yang W, et al. Antidepressant effect of magnolol on chronic mild stress model of depression in the mice [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2013, 29(2): 47-51.
- [16] 赵欣, 姬孟艳, 董强. 厚朴酚对脑卒中后抑郁小鼠神经炎症及HPA轴的影响 [J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(11): 645-647.
- Zhao X, Ji M Y, Dong Q. Effect of magnolol on neurogenic inflammation and HPA axis in post-stroke depression rat [J]. Neur Injury Func Recon, 2020, 15(11): 645-647.
- [17] 厉君君. 知母总皂苷、厚朴酚对慢性应激抑郁大鼠抗抑郁作用及机制研究 [D]. 杭州: 浙江工业大学, 2012.
- Li J J. Researches on the antidepressant effect and mechanism of total timosaponin and magnolol in depression rat modal [D]. Hongzhou: Zhejiang University of Technology, 2012.
- [18] 卢弢, 许隽, 俞斐. 厚朴酚对抑郁模型大鼠海马神经可塑性的影响 [J]. 中草药, 2018, 49(20): 4844-4850.
- Lu T, Xu J, Yu F. Effect of magnolol on hippocampal neuroplasticity in unpredictable chronic mild stress treated rats [J]. Chin Tradit Herb Drug, 2018, 49(20): 4844-4850.
- [19] Li L F, Yang J, Ma S P, et al. Magnolol treatment reversed the glial pathology in an unpredictable chronic mild stress-induced rat model of depression [J]. Eur J Pharmacol, 2013, 711(1/3): 42-49.
- [20] Chen J, Dong SQ, Yi LT, et al. Magnolol abrogates chronic mild stress-induced depressive-like behaviors by inhibiting neuroinflammation and oxidative stress in the prefrontal cortex of mice [J]. Intern Immunopharmacol, 2018, 59: 61-67.
- [21] Tao W W, Hu Y W, Chen Z Y, et al. Magnolol attenuates depressive-like behaviors by polarizing microglia towards the M2 phenotype through the regulation of Nrf2/HO-1/NLRP3 signaling pathway [J]. Phytomedicine, 2021, doi: 10.1016/J. PHYMED. 2021.153692.
- [22] Xu Q, Yi L T, Pan Y, et al. Antidepressant-like effects of the mixture of honokiol and magnolol from the barks of *Magnolia officinalis* in stressed rodents [J]. Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psych, 2007, 32(3): 715-725.
- [23] 张卫卫. 半夏厚朴汤及厚朴主要成分促胃肠运动、抗焦虑和抗抑郁作用的研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2004.
- Zhang W W. Effects of Banxia-Houpu decoction, magnolol and honokiol on gastrointestinal movement and their anxiolytic and antidepressant effects [D]. Shenyang: Chinese Medical University, 2004.
- [24] 王萍萍, 刘保秀, 杨桃, 等. 和厚朴酚对急性慢性应激小鼠的抗抑郁作用及机制研究 [J]. 中国药学杂志, 2017, 52(24): 2161-2165.
- Wang P P, Liu B X, Yang T, et al. Antidepressant effect and mechanism of honokiol on acute and chronic stress mouse [J]. Chin Pharm J, 2017, 52(24): 2161-2165.
- [25] 刘芳, 张芮菀, 刘畅, 等. 发汗前后厚朴对IBS-C大鼠肠道菌群分布及5-HT, SP水平的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(14): 141-149.
- Liu F, Zhang R W, Liu C, et al. Effect of *Magnoliae Officinalis Cortex* before and after sweating on distribution intestinal flora and levels of 5-HT and SP in IBS-C rats [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2023, 29(14): 141-149.
- [26] Hsieh M T, Chueh F Y, Lin M T. Magnolol decreases body temperature by reducing 5-hydroxytryptamine release in the rat hypothalamus [J]. Clin Exp Pharmacol

- Physiol, 1998, 25(10): 813-817.
- [27] Tsai T H, Lee T F, Chen C F, et al. Modulatory effects of magnolol on potassium-stimulated 5-hydroxytryptamine release from rat cortical and hippocampal slices [J]. Neurosci Lett, 1995, 186(1): 49-52.
- [28] Hsieh M T, Chueh F Y, Lin S M, et al. Catecholaminergic mechanism-mediated hypothermia induced by magnolol in rats [J]. Jpn J Pharmacol, 1998, 78(4): 501-504.
- [29] Tachikawa E, Takahashi M, Kashimoto T. Effects of extract and ingredients isolated from *Magnolia obovata* thunberg on catecholamine secretion from bovine adrenal chromaffin cells [J]. Biochem Pharmacol, 2000, 60(3): 433-440.
- [30] Vittoria B, Paolo G, Fabrizio M, et al. A honokiol-enriched *Magnolia officinalis* Rehder & E. H. Wilson. bark extract possesses anxiolytic-like activity with neuroprotective effect through the modulation of CB1 receptor [J]. J Pharm Pharmacol, 2021. doi: 10.1093/JPP/RGAB067.
- [31] 范晓旭, 唐琴, 于雪, 等. 基于网络药理学和细胞实验探讨和厚朴酚对PC12细胞HIF-1 α -VEGF通路的调节作用 [J]. 天然产物研究与开发, 2023, 35: 867-878.
Fan X X, Tang Q, Yu X, et al. Study of regulation of honokiol on HIF-1 α -VEGF pathway in PC12 cells based on network pharmacology and experimental verification [J]. Nat Prod Res Dev, 2023, 35: 867-878.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] 刘钢, 侯晓峰, 于晨, 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.
- [35] 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.
- [36] 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, Haung X Z. Protective effect of magnolol against quinolinic acid-induced hippocampal neuronal damage [J]. Chin Tradit Patent Med, 2007, 29(10): 1505-1506.
- [37] 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.
- [38] 管天媛. 厚朴酚对戊四氮慢性致癫痫大鼠海马神经元的保护作用 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
Guan T Y. Protective effect of magnolol on hippocampal neuron the rats of chronic epilepsy induced by pentylenetetrazol [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2015.
- [39] 赵卫丽. 厚朴酚对戊四氮致癫痫大鼠的保护作用及 bcl-2、bax 在大鼠海马中的表达变化 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
Zhao W L. Protective effects of magnolol on the PTZ-kindled rats and the expression changes of bcl-2, bax in the hippocampus [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2015.
- [40] 张文琳. 厚朴酚对戊四氮点燃慢性癫痫大鼠行为及海马 BDNF 表达的影响 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
Zhang W L. Protective effects and mechanism of magnolol on pentylenetetrazole-induced seizures in rat [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2015.
- [41] 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]