

厚朴提取物及其有效成分的呼吸系统药理作用研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201204

摘要: 厚朴药材具有止咳祛痰作用, 对气管平滑肌具有收缩和舒张的双向作用。厚朴酚及和厚朴酚是疏水性烯丙基联苯酚类结构的同分异构体, 也是厚朴产生呼吸系统药理作用的主要活性成分。厚朴酚及和厚朴酚都具有松弛气管平滑肌作用和平喘作用, 都具有肺保护作用和对各种病理因子引起的肺损伤作用。厚朴酚及和厚朴酚还具有广谱的抗病毒、抗菌和细胞保护作用, 尤其适用于具有基础疾病的各种肺损伤, 以期被开发为新药供临床利用。

关键词: 厚朴; 厚朴酚; 和厚朴酚; 呼吸系统疾病; 平喘; 肺保护

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2024) 04-0904-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.04.024

Research advances on pharmacologic effects in respiratory system of extract, magnolol and honokiol from *Magnoliae Officinalis Cortex*

ZHANG Mingfa, SHEN Yaqin

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

Abstract: *Magnoliae Officinalis Cortex* has antitussive and expectorant effects, and dual-directional action on contraction and relaxation of bronchial smooth muscle. Magnolol and honokiol are hydrophobic isomer of propenyl biphenol-type structure, and major active components of *Magnoliae Officinalis Cortex* in pharmacologic action of respiratory system. Magnolol and honokiol have relaxation of trachea smooth muscle and antiasthmatic effect, have lung-protection, and antagonize lung injury induced by various pathological factors. Magnolol and honokiol have broad-spectrum antibacterial and anti-viral effects, and cellular protection, too. Magnolol and honokiol to prevention and treatment for various pneumonia with basic disease were recommended, intended to be developed as a new drug for clinical use.

Key words: *Magnoliae Officinalis Cortex*; magnolol; honokiol; respiratory disease; antiasthma; lung protection

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, 中医理论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。厚朴酚及和厚朴酚是厚朴药材的主要活性成分, 其含量已成为鉴定厚朴药材质量的重要指标; 厚朴提取物及其有效成分厚朴酚与和厚朴酚的消化系统药理作用已被综述^[1-2]。本文综述厚朴提取物及其有效成分止咳、平喘、防治肺损伤的呼吸系统药理作用及其机制, 以证实中医药理论, 也为研发企业将厚朴开发为治疗呼吸系统疾病的新制剂以及临床合理应用厚朴及其有效

成分治疗呼吸系统疾病提供参考。

1 厚朴粗提物的呼吸系统药理作用

江娟^[3]报道给小鼠 ig 厚朴水煎剂 $6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 可显著延长氨水致小鼠咳嗽的潜伏期, 潜伏期由模型对照组的平均 42.63 s 延长至 156.10 s, 咳嗽次数由 24.13 次减少至 0.80 次, 也能显著增加小鼠气管酚红排泌量, 显示出厚朴水煎剂的止咳祛痰作用。厚朴与远志配伍则对抗厚朴延长咳嗽潜伏期和减少咳嗽次数的作用, 也不能增强厚朴促进气管酚红的排泌。

马骁等^[4]报道给小鼠 ig 厚朴水煎剂 $20 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 可显著延长氨水致小鼠咳嗽潜伏期(由 42.79 s 延长至 65.00 s), 咳嗽次数由 19.71 次降至 12.00 次, 也能

收稿日期: 2024-02-10

作者简介: 张明发(1946—), 男, 研究员, 研究方向为中药药理。Tel: 13564563046 E-mail: 13816371915@139.com

增加气管酚红排泌量,但不能显著增强远志的止咳祛痰作用。

陈斯^[5]给小鼠连续3 d每天ig厚朴正丁醇提取部位或姜炙厚朴正丁醇提取部位7.5、15 g·kg⁻¹,对氨水致小鼠咳嗽的潜伏期由对照组的40.00 s分别延长至52.87、45.27、63.38、84.83 s,咳嗽次数由对照组的27.85次分别达到16.48、30.28、10.04、7.20次,厚朴正丁醇提取部位小剂量组的止咳作用优于大剂量组,厚朴经姜炙后的正丁醇提取部位的止咳作用呈剂量相关地增强。但是厚朴醋酸乙酯提取部位和姜炙厚朴醋酸乙酯提取部位只能延长咳嗽潜伏期,均不减少咳嗽次数,姜炙能增强厚朴延长咳嗽潜伏期的作用^[6]。

朱元元等^[7]报道厚朴总生物碱的水溶性部位质量浓度在0.01、0.05、0.1、0.2 g·L⁻¹时并不影响豚鼠离体气管平滑肌平衡时的张力,但能抑制乙酰胆碱引起的收缩;而厚朴总生物碱的油溶性部位在低质量浓度(≤0.05 g·L⁻¹)时能收缩静息时的气管平滑肌,但在高质量浓度(≥0.1 g·L⁻¹)对平衡时的气管平滑肌有舒张作用,厚朴油溶性生物碱在0.1 g·L⁻¹时能抑制乙酰胆碱引起的气管收缩,但在0.2 g·L⁻¹时不抑制乙酰胆碱引起的气管收缩,提示在厚朴油溶性生物碱中存在对气管平滑肌作用互相对抗的复杂成分。

2 厚朴酚的呼吸系统药理作用

2.1 防治哮喘

Huang等^[8]在给小鼠卵白蛋白致敏的同时连续21 d每天ig厚朴酚12.5、25、50 mg·kg⁻¹,可剂量相关地降低变异性哮喘小鼠的气道阻力和提高肺的顺应性,即能提高哮喘小鼠的肺功能;也能剂量相关地抑制白细胞、淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞浸润到支气管肺泡灌洗液,降低支气管肺泡灌洗液和血清中卵白蛋白特异性免疫球蛋白(IgE)水平;也剂量相关地降低支气管肺泡灌洗液中白细胞介素(IL)-4、IL-5、IL-13水平,Th17细胞因子IL-6、IL-17水平,提高干扰素-γ水平,即能恢复Th1/Th2细胞因子平衡,也能剂量相关地降低支气管肺泡灌洗液和脾脏中Th17细胞数量;也能剂量相关地恢复卵白蛋白攻击后的肺结构,减轻炎症,抑制嗜酸性粒细胞和中性粒细胞浸润到肺组织,并认为厚朴酚通过下调Janus激酶(JAK)/信号传导及转录激活蛋白(STAT)/Notch信号,产生抗炎作用,进而降低气道的高敏反应性,最终产生防治哮喘的药理作用。

Luo等^[9]用卵白蛋白致敏小鼠模型在卵白蛋白攻击前连续7 d每天ip厚朴酚20 mg·kg⁻¹能显著减少支气管黏膜上皮的炎性细胞浸润数,从而减轻气道炎症;显著减少肺组织中胶原沉积及肺上皮细胞胞浆内黏液成分和杯状细胞数,减轻肺炎症和黏液分泌;网络药理学研究发现精氨酸酶-1、基质金属蛋白酶(MMP)-12、信号转导及转录激活因子-1(STAT1)和磷酸二酯酶-4B基因是厚朴酚治疗哮喘的潜在靶点,这4个基因都与哮喘过程中免疫反应、细胞因子反应有关;厚朴酚显著减少卵白蛋白哮喘小鼠的嗜酸性粒细胞数量,显著提高记忆B细胞、浆细胞和活化的CD4 T细胞水平及γ-干扰素、α-干扰素的反应,认为厚朴酚是通过提高哮喘小鼠STAT1和下调精氨酸酶-1、磷酸二酯酶-4B、MMP-12表达的机制,防治哮喘的。

厚朴酚具有显著的抗炎、抗变态反应作用^[10]。厚朴酚能浓度相关地抑制钙离子载体A23187刺激人多形核白细胞释放白三烯-B₄和白三烯-C₄,半数抑制浓度(IC₅₀)为0.7 μmol·L⁻¹^[11]。厚朴酚0.01~10 μmol·L⁻¹可浓度相关地抑制A23187刺激正常人和支气管哮喘患者的多形核白细胞释放白三烯-B₄和白三烯-C₄,其中厚朴酚抑制哮喘患者多形核白细胞释放白三烯-C₄的作用显著强于对正常人的多形核白细胞^[12]。

Wang等^[13]研究厚朴酚抑制离体大鼠中性粒细胞的氧消耗,其抑制活性氧(ROS)生成的IC₅₀为15.4 μmol·L⁻¹,也能抑制趋化三肽诱导大鼠中性粒细胞发生突发性呼吸,由于厚朴酚抑制趋化三肽诱导中性粒细胞蛋白酪氨酸磷酸化的IC₅₀为24.0 μmol·L⁻¹、诱导丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)p42/44磷酸化的IC₅₀为28.5 μmol·L⁻¹,认为厚朴酚主要是通过抑制趋化三肽诱导蛋白酪氨酸磷酸化和MAPK磷酸化,抑制中性粒细胞突发性呼吸发生。Taniguchi等^[14]报道给小鼠ig厚朴酚100 mg·kg⁻¹能显著抑制2,4,6三硝基氯苯引起的耳肿胀,抑制率达23.6%,由于厚朴酚又能浓度相关地抑制刀豆蛋白A诱导人淋巴细胞母细胞化,认为厚朴酚可通过抑制IV型变态反应而产生平喘作用。

Ko等^[15]报道厚朴酚0.1~100 μmol·L⁻¹可浓度相关地抑制高钾或卡巴胆碱引起的猪气管平滑肌收缩,但不影响其基础张力,洗去药物后抑制作用仍在,说明厚朴酚的抑制作用是不可逆的;厚朴酚也能浓度相关地抑制高钾去极化时引起的Ca²⁺依赖性气管平滑肌收缩;钙通道阻滞剂能减弱卡巴胆碱

引起收缩的30%,但不能进一步增强厚朴酚的抑制收缩作用,如果洗去预处理的钙通道阻滞剂可部分恢复厚朴酚抑制卡巴胆碱引起的收缩反应;因为厚朴酚不影响咖啡因引起的猪气管平滑肌收缩,认为厚朴酚可能是通过阻断电压门控的Ca²⁺通道,而不是细胞内钙库释放钙离子,即通过阻断Ca²⁺内流,松弛气管平滑肌,产生平喘作用。

Wu等^[16]采用全细胞膜片钳制技术,发现厚朴酚可逆地增加人气管平滑肌细胞的K⁺外向电流幅度,而芋螺毒素肽或蕈青霉素都能对抗厚朴酚提高K⁺外向电流幅度,但格列本脲不能对抗;厚朴酚也能增强大电导Ca²⁺激活K⁺通道的活性,能浓度相关地提高这些通道的开放率,半数有效浓度(EC₅₀)为1.5 μmol·L⁻¹,且通道开放率与平滑肌细胞内钙离子浓度无关,认为厚朴酚是通过提高解离和门控常数,改变细胞大电导Ca²⁺激活K⁺通道的动力学行为,直接提高大电导Ca²⁺激活K⁺通道的活性,产生平喘作用。总之,厚朴酚通过抗炎、抗变态反应的机制和松弛支气管平滑肌的机制,产生平喘作用。

2.2 防治肺损伤

段锦旗等^[17]报道给大鼠连续3 d每天ip厚朴酚4、8 mg·kg⁻¹,对盲肠结扎穿孔法制作的脓毒症诱发急性肺损伤具有保护作用,使脓毒症大鼠肺泡结构完整,仅有少量炎性细胞浸润,肺组织病理评分由对照组的平均18.52分分别降至12.43和5.26分;下调肺组织中磷酸化核因子-κB(NF-κB)p65和磷酸化NF-κB抑制蛋白(IκBα)的表达量以及肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、IL-1β、IL-6、细胞间黏附分子-1、巨噬细胞炎症蛋白-2、丙二醛(MDA)含量和黄嘌呤氧化酶活性,上调超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性,认为厚朴酚是通过抗氧化和抗炎机制,抑制脓毒症大鼠急性肺损伤的。

Kong等^[18]在给大鼠行盲肠结扎穿孔建立脓毒症前或后iv厚朴酚0.001~10 μg·kg⁻¹,当预处理剂量达到1 μg·kg⁻¹时能显著提高脓毒症大鼠的存活率,而在脓毒症发生后6 h给与厚朴酚,则剂量需达到10 μg·kg⁻¹时方可有效,说明预先给药的作用强于治疗给药;厚朴酚也能剂量相关地减轻脓毒症大鼠血浆、肝、肺的脂质过氧化反应,说明厚朴酚是通过抗氧化作用,提高脓毒症大鼠的存活率;厚朴酚也能显著降低脓毒症大鼠血浆和肺组织的TNF-α水平和肺组织的渗透性,认为厚朴酚也可通过抗炎作用提高脓毒症大鼠的存活率^[19]。

脂多糖(LPS)即细菌内毒素,是引起盲肠结扎

穿孔性脓毒症的主要细菌毒素。王雪冰^[20]采用ip LPS替代盲肠结扎穿孔建立脓毒症急性肺损伤模型,发现在造模前30 min,ip厚朴酚4、8 μg·kg⁻¹可使脓毒症大鼠的肺组织病理改变明显好转,病理形态学评分由模型对照组的平均11.8分分别降至7.9、5.6分,并下调血清中TNF-α和IL-1β含量。莫斯喻等^[21]给小鼠预先ig厚朴酚50 mg·kg⁻¹连续7 d能明显抑制ip LPS引起的小鼠过表达炎性细胞因子和全身性炎症反应。

付云贺^[22]在给鼻腔滴注LPS制作急性肺炎模型前1 h,ip厚朴酚5、10、20 mg·kg⁻¹,结果能剂量相关地降低肺泡灌洗液中炎性细胞总数和中性粒细胞、巨噬细胞数以及TNF-α、IL-1β、IL-6的水平,降低小鼠肺脏湿/干质量比及肺组织髓过氧化物酶活性,减轻肺组织炎性细胞浸润和肺泡壁增厚;采用LPS刺激巨噬细胞RAW264.7制作细胞炎症模型,发现厚朴酚15、30、60 mg·L⁻¹可浓度相关地抑制LPS诱导RAW264.7细胞TNF-α、IL-1β、IL-6的基因和蛋白表达,把受体-4(TLR-4)、NF-κB和MAKP的蛋白表达,认为厚朴酚是通过结合并激活过氧化物酶体增殖物激活受体-γ(PPARγ),下调TLR-4表达,从而抑制下游NF-κB和MAPK的活性,下调炎性细胞因子的表达,产生抗肺炎作用的。

研究表明厚朴酚浓度相关地对抗LPS诱导小鼠RAW264.7细胞的炎症反应,抑制炎性细胞因子(如诱导型一氧化氮合酶、环氧化酶-2、NF-κB、IL-1、IL-6等)表达,认为厚朴酚及和厚朴酚是通过阻滞磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)、细胞外信号调节激酶(ERK)/MAPK和激活核因子红细胞系相关因子-2(Nrf2)/血红素氧合酶(HO-1)的抗氧化通路,抑制吞噬细胞的炎性细胞因子表达,阻滞炎症介质的合成与释放^[10]。

李贞茂等^[23]采用牛黄胆酸钠逆行胆胰管注射制备大鼠坏死性胰腺炎模型,在造模后5 min,iv厚朴酚2 mg·kg⁻¹可显著对抗牛黄胆酸钠诱导肺组织中NF-κB、TNF-α和血清中IL-6、TNF-α的基因表达和淀粉酶水平,但不影响肺组织中IL-10的过表达,减轻坏死性胰腺炎并发的急性肺损伤^[24]。王燕等^[25]将治疗性给药改为预防性给药,在胰腺炎大鼠造模前15 min,iv厚朴酚200 μg·kg⁻¹也可对抗血清和淋巴液中的IL-1β、IL-8、二胺氧化酶、D-乳酸、高迁移率属蛋白B1(HMGB1)和晚期糖基化终末产物受体(RAGE)水平升高,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TLR4的过表达,认为厚朴酚通过抑制HMGB1-TLR4/NF- κ B信号转导通路,阻断肠淋巴液中炎症细胞因子对肠黏膜屏障的伤害,通过对肠黏膜的保护作用,减少肺组织炎症细胞因子的表达,减轻急性胰腺炎大鼠肺组织充血、水肿、出血和炎症细胞浸润,使肺组织病理评分由对照组的平均2.67分降至1.50分,起到对肺损伤的保护作用。

周陈建等^[26]报道在用流感病毒H1N1鼻腔攻击建立小鼠病毒性肺炎模型同时连续7 d每天2次ig厚朴酚96、192、384 mg·kg⁻¹,可剂量相关地降低肺炎小鼠的肺指数,指数降低率分别为22.5%、34.1%、38.9%;通过下调肺炎小鼠肺组织的TLR-7、细胞内髓样分化因子-88、TNF- α 和NF- κ B的表达,减轻肺组织的炎症细胞浸润、肺泡结构破坏、肺泡壁增厚,产生防治病毒性肺炎的作用。

刘波等^[27]采用气管内注入博来霉素制作大鼠肺纤维化模型,在造模次日开始连续28 d每天ip厚朴酚50 mg·kg⁻¹,结果使肺纤维化大鼠的肺指数、肺泡炎评分、肺组织羟脯氨酸含量由模型对照组的22.05 g·kg⁻¹、2.33分、1.20 μ g·mg⁻¹分别显著降至8.46 g·kg⁻¹、1.16分、1.02 μ g·mg⁻¹;使肺纤维化大鼠肺组织中肺泡壁无明显破坏、肺间隔明显变窄,炎症细胞浸润、肌原纤维细胞增生和成纤维细胞生成显著减少;厚朴酚的上述抗肺纤维化作用自给药第7天时开始显现。

李海波^[28]报道厚朴酚在1~20 μ mol·L⁻¹的低浓度时促进肺H460细胞的DNA合成和细胞生长,但在 ≥ 40 μ mol·L⁻¹时表现为抑制作用;厚朴酚1~20 μ mol·L⁻¹可浓度相关地保护肺H460细胞免遭叔丁基过氧化氢诱导的氧化应激性损伤,并提高细胞存活率,对细胞的保护作用明显强于N-乙酰半胱氨酸。因此认为厚朴酚是通过下调p53磷酸化和PTEN的表达以及上调Akt的磷酸化,对抗叔丁基过氧化氢诱导单链DNA破坏和脂质过氧化反应,保护肺细胞的。

Wang等^[29]在用钙离子载体A23187胸腔内注射制作小鼠胸膜炎模型前30 min,给动物ip厚朴酚10、30 mg·kg⁻¹,可剂量相关地减轻模型小鼠胸膜炎炎症,减少蛋白、白细胞和多形核白细胞渗漏到胸腔腔内,胸腔腔内的多形核白细胞数分别减少62.1%和88.6%;厚朴酚30 mg·kg⁻¹组还能降低胸膜炎小鼠胸膜液中的前列腺素-E₂和白三烯-B₄水平,而10 mg·kg⁻¹组没有此作用。

给大鼠iv三油酸甘油酯可制作肺损伤模型,在

iv三油酸甘油酯前1 h开始连续21 d每天ig厚朴酚50 mg·kg⁻¹,给药2 d后就能对抗三油酸甘油酯致大鼠肺泡间隔增厚、炎细胞浸润、血管充血,致肺泡腔内炎性渗出、结构受损的脱落上皮和纤毛丧失,致肺泡间隔、血管壁和支气管中 α -平滑肌肌动蛋白表达和胶原纤维沉积显著增加,致肺组织中CD68阳性巨噬细胞数显著增加,认为厚朴酚通过抗炎、抗氧化、抗纤维化,保护肺免遭三油酸甘油酯损伤^[30]。

由于厚朴酚溶解度低,Tsai等^[31]将厚朴酚制成载厚朴酚聚缩酮PK3微粒,气管内给与低剂量厚朴酚(0.5 mg·kg⁻¹)的PK3微粒就能显著抑制LPS引起的大鼠肺炎反应。

3 和厚朴酚的呼吸系统药理作用

3.1 防治哮喘

滕鸿等^[32]报道采用卵白蛋白和氢氧化铝致敏法制作小鼠哮喘模型,在每次用卵白蛋白激发哮喘前0.5 h,给模型小鼠ig和厚朴酚0.02 mg能使哮喘小鼠的支气管总管型面积、内壁面积、平滑肌面积由对照组的25.3、20.6、5.8 μ m²分别显著降至20.2、16.9、3.8 μ m²,炎症反应轻微、黏液分泌减少,血清血管内皮生长因子由对照组的5.76 ng·mL⁻¹降至2.81 ng·mL⁻¹,认为和厚朴酚是通过抑制血管内皮生长因子的表达,延缓气道重构的发生,产生平喘作用的。

秦超等^[33]采用滕鸿等^[32]的实验方法,只是将ig改为ip和厚朴酚150 μ g·kg⁻¹,肺组织病理形态检查发现和厚朴酚能减轻支气管管腔狭窄、支气管管壁增厚、平滑肌层增厚、气道上皮细胞坏死脱落、气道和血管周围炎症细胞浸润;也能减少支气管肺泡灌洗液中中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、总炎症细胞数,血清中IL-4、IL-6、IL-17的水平,肺组织中MDA、DNA双链断裂的标物 γ H2Ax、半胱天冬酶-3、NF- κ B、磷酸化JNK的蛋白表达,提高肺组织SOD、GSH-Px的活性和Bcl-2蛋白表达水平,认为和厚朴酚可通过抑制JNK和NF- κ B介导的信号转导,减轻氧化应激性炎症反应,减少气管上皮细胞凋亡,缓解哮喘小鼠的肺组织损伤和炎症反应,产生平喘作用。刘楠等^[34]还认为和厚朴酚可通过下调肺组织中TLR-2、TLR-4的基因和蛋白的过表达,进而抑制PI3K/Akt信号通路,产生平喘作用。

徐佳莉等^[35]、韩锋等^[36]和付慧聪等^[37],分别报道PM2.5颗粒能加重卵白蛋白致小鼠哮喘的症状和肺组织损伤。如在每次用卵白蛋白激发哮喘开始时ig和厚朴酚8 μ g·kg⁻¹,可缓解PM2.5加重炎症症

状,减轻肺组织损伤、肺间质增厚、肺泡和支气管腔空隙增大、炎性细胞浸润;减少支气管肺泡灌洗液中的中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞数和降低炎性细胞因子IL-17的水平,提高IL-10水平,能下调肺组织和外周血单个核细胞中IL-17、TLR4、NF- κ B和维甲酸相关孤儿核受体- γ (ROR γ t)的表达以及T辅助细胞-17(Th17)比例,上调调节性T细胞(Treg细胞)比例和IL-10、叉头状转录蛋白-3(Foxp3)的表达,认为和厚朴酚可通过上调Foxp3的表达,抑制TLR-4/NF- κ B信号通路介导的炎症反应,也可通过平衡Th17细胞/Treg细胞的方式产生抗变应性哮喘作用。

南李刚等^[38]采用大鼠进行实验,给卵白蛋白致敏的大鼠连续8周隔日1次雾化吸入卵白蛋白激发哮喘,在每次激发哮喘前1 h,ip和厚朴酚5 mg·kg⁻¹或地塞米松0.5 mg·kg⁻¹都能减轻卵白蛋白攻击时出现的喘息、呼吸频率加快、步履蹒跚、烦躁不安、腹肌痉挛阳性反应等现象;减轻卵白蛋白攻击时见到的肺组织支气管壁、平滑肌层增厚、气道上皮细胞脱落坏死、支气管腔狭窄、气道及血管周围大量炎性细胞浸润;降低攻击后支气管肺泡灌洗液内炎性细胞总数、嗜酸性粒细胞数、中性粒细胞数以及血清和支气管肺泡灌洗液中炎性细胞因子IL-4、IL-6、IL-17水平和肺组织中YAP蛋白水平,和厚朴酚的上述作用与地塞米松相近,认为和厚朴酚是通过下调YAP表达,抑制慢性哮喘模型大鼠气道炎症和气道重塑的。

Ko等^[15]报道和厚朴酚0.1~100 μ mol·L⁻¹可浓度相关地抑制高钾或卡巴胆碱引起的猪气管平滑肌收缩,但不影响其基础张力,洗去药物后抑制作用仍在,说明和厚朴酚的抑制作用是不可逆的;和厚朴酚也浓度相关地抑制高钾去极化时引起的Ca²⁺依赖性气管平滑肌收缩;钙通道阻滞剂能减弱卡巴胆碱引起收缩的30%,但不能进一步增强和厚朴酚的抑制收缩作用,如果洗去预处理的钙通道阻滞剂可部分恢复和厚朴酚抑制卡巴胆碱引起的收缩反应;因为和厚朴酚不影响咖啡因引起的猪气管平滑肌收缩,认为和厚朴酚可能通过阻断电压门控的Ca²⁺通道,而不是细胞内钙库释放钙离子,即通过阻断Ca²⁺内流,松弛气管平滑肌,产生平喘作用。

3.2 防治肺损伤

王林等^[39-40]在采用LPS制作急性肺损伤小鼠模型的同时ip和厚朴酚10、50 μ g·kg⁻¹可使急性肺损伤小鼠的肺湿干质量比由模型对照组的6.85分别降

至5.93、4.82,肺泡液体清除率由18%分别提高到37%、76%;剂量相关地降低支气管肺泡灌洗液中的中性粒细胞数、白蛋白浓度和伊文思蓝浓度,即能降低肺损伤小鼠的肺泡渗透性;提高血液的氧分压和pH值,下调血清中过表达的TNF- α 、IL-1 β 和肺组织中髓过氧化物酶活性、脂质过氧化物MDA、ROS、蛋白质羰基含量、MMP-9、NF- κ B的表达,上调肺组织中抗氧化酶SOD、过氧化氢酶、还原型GSH-Px、谷胱甘肽-S-转移酶的活性和还原型谷胱甘肽水平,认为和厚朴酚通过抗氧化作用来抑制氧化应激性炎症反应,减轻LPS诱导的急性肺损伤。

王贵佐等^[41]在用LPS诱导小鼠急性肺损伤前1 h给小鼠ip和厚朴酚5 mg·kg⁻¹,能对抗气管内滴注LPS引起的肺泡壁结构破坏、炎性细胞浸润;对抗支气管肺泡灌洗液中的细胞总数和中性粒细胞数量增加、炎性细胞因子IL-1 β 、IL-6的水平提高,进一步上调IL-10的表达和肺组织内的HO-1的表达,该结果提示和厚朴酚提高其抗氧化作用,对抗LPS诱导的氧化应激性急性肺损伤。给小鼠预先ip和厚朴酚10、50 μ g·kg⁻¹也能对抗LPS引起急性肺损伤;剂量相关地降低支气管肺泡灌洗液蛋白和细胞含量以及髓过氧化物酶活性,提高肺组织中抗氧化酶SOD、过氧化氢酶、还原型谷胱甘肽水平和降低MDA水平,也能对抗LPS激活MMP-9,即和厚朴酚也可通过提高内源性抗氧化系统和抑制MMP活性,对抗LPS诱导的急性肺损伤^[42]。

给大鼠气管内注入LPS后每0.5小时1次性ip和厚朴酚1.25、2.5、5 mg·kg⁻¹,能剂量相关地对抗LPS诱导的大鼠急性肺损伤;减少急性肺损伤病理评分和炎性细胞数,减轻肺泡出血、肺间质水肿、肺湿干质量比;对抗LPS提高支气管肺泡灌洗液中髓过氧化物酶活性和MDA水平,降低SOD水平;和厚朴酚还能提高肺组织中Nrf2和HO-1的基因和蛋白表达;对抗LPS提高肺组织中NLRP3、ASC、CASP1、GSDMD的基因和蛋白表达和支气管肺泡灌洗液中乳酸脱氢酶、IL-18、IL-1 β 水平,即和厚朴酚通过阻滞NLRP3炎症小体的激活从而抑制细胞焦亡发生;Nrf2抑制剂ML385能对抗和厚朴酚的上述抗LPS作用。离体实验发现和厚朴酚12.5、25、50 μ mol·L⁻¹浓度相关地降低LPS+ATP提高正常人支气管上皮细胞BEAS-2B的PI染色阳性细胞数和培养液中上清液乳酸脱氢酶水平;降低NLRP3、NLRP3炎症小体标志物ASC、CASP1、GSDMD的基因和蛋白表达,抑制IL-18、IL-1 β 和MDA的生成,

上调Nrf2和HO-1的基因和蛋白表达以及SOD水平,与整体实验结果一致,即和厚朴酚通过激活Nrf2抑制氧化应激从而阻滞NLRP3炎症小体介导的细胞焦亡,减轻LPS引起的急性肺损伤^[43]。

陈兰等^[44-45]用和厚朴酚1.25、2.5、5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 预处理,结果均能提高LPS刺激的人肺微血管内皮细胞的成活率,抑制LPS诱导血管内皮细胞凋亡,维持线粒体正常的生理功能;用尼克酰胺抑制去乙酰化酶-3(SIRT3)或复合物C抑制腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)可部分阻滞和厚朴酚对肺血管内皮细胞的保护作用;给气道内注入LPS构建急性呼吸窘迫综合征小鼠模型,然后ip和厚朴酚2.5、5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,结果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、 β -连环蛋白的表达,下调血管细胞黏附分子-1、细胞间黏附分子-1的表达,保护血管内皮屏障,减轻LPS所致的急性呼吸窘迫综合征。

聂佳等^[46]给小鼠气管滴注铜绿假单胞菌建立肺炎模型,在造模2 h后开始ig和厚朴酚96、192、384 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 连续4周,结果能剂量相关地降低肺炎小鼠的肺指数,由模型对照组的1.85%分别降至1.57%、1.31%、1.09%,减轻肺组织的炎性细胞浸润、水肿、间质充血、肺泡壁增厚;也能剂量相关地降低肺炎小鼠血清IL-6、IL-1 β 、TNF- α ,肺组织中TLR4、髓样分化因子-88(MyD88)、NF- κ B的基因和蛋白表达,认为和厚朴酚是通过抑制TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路,治疗细菌性肺炎的。

李彬等^[47]给香烟烟雾诱导成功的慢性阻塞性肺疾病模型小鼠,隔天1次ip和厚朴酚10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 连续30 d,结果能减轻终末细支气管远端气腔膨胀、间隙变窄、肺泡腔扩张、肺泡壁破裂,减少炎性细胞浸润,增多肺泡数;在肺功能方面,能提高慢性阻塞性肺疾病小鼠低下的吸气峰流速、呼气峰流速;提高模型小鼠血清中IL-4、IL-10水平,降低IL-17和TNF- α 水平,T细胞亚群Th1百分比、Th1/Th2比值、Th17百分比、Th17/Treg比值,即能纠正免疫失衡,由于和厚朴酚能显著降低模型小鼠脾脏T细胞中升高的Notch 1、Notch 2、Notch 3、Hes 1、Hes 5、Hey 1的蛋白表达量,认为和厚朴酚可能通过抑制Notch信号通路的激活,纠正T细胞的免疫失衡,改善肺

功能。

肖雷等^[48]在将新生大鼠放置高氧环境的同时,连续14 d每天ip和厚朴酚10、25、50 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$,能剂量相关地对抗高氧诱导的支气管、肺发育不良:减轻肺水肿、点状出血灶、肺泡壁增厚和肺泡数量减少;使肺湿干质量比由模型对照组的7.97分别降至7.18、6.47、5.78,肺Holfbauer评分由3.36分分别降至2.81、2.07、1.02分,放射状肺泡计数由5.79个分别增加到6.47、7.29、8.11个;降低模型大鼠肺组织MDA水平以及Mst 1、Lats1/2的蛋白表达,提高SOD活性和YAP蛋白表达,认为和厚朴酚通过抑制Hippo信号通路、上调YAP的表达,从而促进肺泡再生,对高氧所致的新生大鼠支气管肺发育不良产生防治作用。

4 结语

厚朴药材具有止咳、祛痰作用,对气管平滑肌具有收缩和舒张的双相作用。厚朴酚及和厚朴酚是疏水性烯丙基联苯酚类结构的同分异构体,也是厚朴产生呼吸系统药理作用的主要活性成分。厚朴酚及和厚朴酚都具有松弛气管平滑肌和平喘作用,都具有肺保护和对抗各种病理因子引起的肺损伤作用。厚朴酚及和厚朴酚还具有广谱的抗病毒、抗菌和细胞保护作用^[2,49-55]。因此笔者推荐厚朴酚及和厚朴酚作为防治病毒性肺炎候选药,作进一步的研究开发。

厚朴酚及和厚朴酚的肺保护作用主要源自它们的抗氧化应激性炎症反应,而它们的抗氧化活性是通过自由基的直接清除作用以及提高机体内的抗氧化酶活性、间接猝灭自由基表现出来的^[56]。近年来发现和厚朴酚也可通过上调各种去乙酰化酶(SIRT)的表达,激活机体内的抗氧化酶活性,间接减少机体内的自由基,产生细胞保护作用^[44-45,53]。可惜尚未见到厚朴酚上调SIRT表达的文献,希望以后进行这方面的实验研究。

和厚朴酚及厚朴酚在抗肿瘤细胞时却是抑制SIRT表达的^[57]。有文献报道厚朴酚浓度在 $\leq 20 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时通过抗氧化作用保护人大细胞肺癌H460细胞,当浓度 $\geq 40 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时却产生抗癌细胞作用,可该作者没有探讨厚朴酚是否是通过增强氧化应激反应来实现抗癌的^[28]。张宁^[58]也报道厚朴酚浓度低于 $15 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时促进胰腺癌PANC-1细胞和Miapaca细胞生长,浓度高于 $15 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时可浓度相关地抑制这2种胰腺癌细胞增殖。然而和厚朴酚高浓度(5~15 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)诱导结肠直肠癌RKO细胞凋

亡的同时急速增加ROS生成,在低于诱导凋亡的浓度(0.1~5 mg·L⁻¹)时反而抑制ROS生成^[59]。笔者推测厚朴酚及和厚朴酚在低浓度时是还原剂、是SIRT表达促进剂,在氧化应激环境下表现为抗氧化作用;在高浓度时是氧化剂、是SIRT表达抑制剂,对细胞可产生氧化应激性损伤。希望研究者对该假设进行论证,因为这是指导临床用于细胞保护或抗肿瘤时剂量选择的理论依据,也是新药研发重要的基础。

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. 中药厚朴对胃的保护作用及其药理机制的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2022, 19(7): 933-937.
Zhang M F, Shen Y Q. Research advance on pharmacologic effect in stomach of *Magnoliae Officinalis Cortex* [J]. *Anti Infect Pharm*, 2022, 19(7): 933-937.
- [2] 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 mechanisms in gastrointestinal tract of magnolol and honokiol [J]. *Drug Eval Res*, 2022, 45(9): 1914-1921.
- [3] 江娟. 厚朴缓解远志胃肠道不良反应的提取方法与配比研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2009.
Jiang J. Study on alleviating the side-effects caused by Radix Polygalae though different extracting methods and proportion of the compatibility between Radix Polygalae and *Magnoliae officinalis* [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2009.
- [4] 马骁,王建,黄聪,等. 厚朴炙远志炮制品的安神和祛痰作用研究 [D]. 中药药理与临床, 2013, 29(1): 90-93.
Ma X, Wang J, Huang C, et al. Study on the sedative and expectorant effects of Radix Polygalae decoction processed by *Magnolia officinalis* juice [J]. *Pharm Clin Chin Mater Med*, 2013, 29(1): 90-93.
- [5] 陈斯. 厚朴姜炙前后正丁醇部位化学成分及药效学对比研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2014.
Chen S. Comparative studies of n-butanol part on the chemical constituents and pharmacodynamics of *Magnoliae Officinalis Cortex* [D]. Wuhan: Hubei University of Chinese Medicine, 2014.
- [6] 李佩. 厚朴姜炙前后乙酸乙酯部位化学成分及药效对比研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2014.
Li P. Study on chemical composition and pharmacodynamics of ethyl acetate extracted *Magnolia officinalis* before and after Stir-frying with ginger [D]. Wuhan: Hubei University of Chinese Medicine, 2014.
- [7] 朱元元,封志平,徐长超,等. 厚朴总生物碱对豚鼠离体气管平滑肌的影响 [J]. 中草药, 2009, 40(S1): 190-193.
Xu Y Y, Feng Z P, Xu C C, et al. Effect of total alkaloids from *Magnolia officinalis* on isolated tracheal smooth of Guinea pig [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2009, 40(S1): 190-193.
- [8] Huang Q, Han L, Lv R, et al. Magnolol exerts anti-asthmatic effects by regulating Janus kinase-signal transduction and activation of transcription and Notch signaling pathway and modulating Th1/Th2/Th17 cytokines in ovalbumin-sensitized asthmatic mice [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2019, 23(4): 251-261.
- [9] Lou L, Wang J Y, Xiong A Y, et al. Decoding the mechanism of magnolol in treating asthma based on network pharmacology and transcriptomic analysis [J]. *Indian J Pharm Sci*, 2023, 85(5): 1373-1387.
- [10] 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.
- [11] Homma M, Minami M, Taniguchi C, et al. Inhibitory effects of lignans and flavonoids in saiboku-to, a herbal medicine for bronchial asthma, on the release of leukotrienes from human polymorphonuclear leukocytes [J]. *Planta Med*, 2000, 66(1): 88-91.
- [12] Niitsuma T, Morita S, Hayashi T, et al. Effects of absorbed components of saiboku-to on the release of leukotrienes from polymorphonuclear leukocytes of patients with bronchial asthma [J]. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2001, 23(2): 99-104.
- [13] Wang J P, Hsu M F, Raung S L, et al. Inhibition by magnolol of formylmethionyl-leucyl-phenyl alanine-induced respiratory burst in rat neutrophils [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1999, 51(3): 285-294.
- [14] Taniguchi C, Homma M, Takano O, et al. Pharmacologic effects of urinary products obtained after treatment with saiboku-to, a herbal medicine for bronchial asthma, on type IV allergic reaction [J]. *Planta Med*, 2000, 66(7): 607-611.
- [15] Ko C H, Chen H H, Lin Y R, et al. Inhibition of smooth muscle contraction by magnolol and honokiol in porcine trachea [J]. *Planta Med*, 2003, 69(6): 532-536.
- [16] Wu S N, Chen C C, Li H F, et al. Stimulation of the BK (Ca) channel in cultured smooth muscle cells of human

- trachea by magnolol [J]. *Thorax*, 2002, 57(1): 67-74.
- [17] 段锦旗, 林艳, 赵芹芳, 等. 厚朴酚对脓毒症大鼠模型急性肺损伤的保护作用及机制 [J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(11): 2745-2747.
Duan J Q, Lin Y, Zhao Q F, et al. Protection and mechanism of magnolol on acute lung injury of rat induced by sepsis [J]. *Chin J Gerontol*, 2018, 38(11): 2745-2747.
- [18] Kong C W, Tsai K, Chin J H, et al. Magnolol attenuates peroxidative damage and improves survival of rats with sepsis [J]. *Shock*, 2000, 13(1): 24-28.
- [19] Shih H C, Wei T H, Lee C H. Magnolol alters cytokine response after hemorrhagic shock and increases survival in subsequent intraabdominal sepsis in rats [J]. *Shock*, 2003, 20(3): 264-268.
- [20] 王雪冰. 厚朴酚对急性肺损伤大鼠肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β 的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(24): 7007-7009.
Wang X B. Effect of magnolol on TNF- α and IL-1 β in acute lung injury of rat [J]. *Chin J Gerontol*, 2014, 34(24): 7007-7009.
- [21] 莫斯喻, 钟淇滨, 蔡肇栩, 等. 厚朴酚对LPS致炎小鼠抗炎效应的初步研究 [J]. *海南医学院学报*, 2019, 25(5): 335-338, 342.
Mo S Y, Zhong Q B, Cai Z X, et al. Preliminary study on the anti-inflammatory effect of magnolol on LPS-induced mice [J]. *J Hainan Med Univ*, 2019, 25(5): 335-338, 342.
- [22] 付云贺. 厚朴酚抗炎作用及机制研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2013.
Fu Y H. Anti-inflammatory activity and mechanisms of magnolol [D]. Changchun: Jilin University, 2013.
- [23] 李贞茂, 韩盛玺, 徐志鹏, 等. 厚朴酚对大鼠坏死性胰腺炎肺损伤的保护作用 [J]. *世界华人消化杂志*, 2006, 14(12): 1167-1171.
Li Z M, Han S X, Xu Z P, et al. Magnolol alters cytokine response and relieves acute necrotizing pancreatitis in rats [J]. *World Chin J Digestol*, 2006, 14(12): 1167-1171.
- [24] 徐志鹏. 厚朴酚对大鼠急性坏死性胰腺炎急性肺损伤的保护作用 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2006.
Xu Z P. Protective effect of magnolol on acute lung injury by acute necrotizing pancreatitis in rats [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2006.
- [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] 周陈建, 赵娜, 吴晓宁. 厚朴酚对H1N1流感病毒性肺炎防治作用的实验研究 [J]. *中国中医药科技*, 2021, 28(6): 903-905.
Zhou C J, Zhao L H, Wu X N. Intervention effects of magnolol on viral pneumonia caused by influenza H1V1 [J]. *Chin J Tradit Med Sci Technol*, 2021, 28(6): 903-905.
- [27] 刘波, 莫镇涛, 李意奇, 等. 厚朴酚对肺纤维化大鼠病理学和羟脯氨酸含量的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(6): 1325-1327.
Liu B, Mo Z T, Li Y Q, et al. Effects of magnolol on lung pathology and hydroxyproline in rat with pulmonary fibrosis [J]. *Chin J Gerontol*, 2017, 37(6): 1325-1327.
- [28] 李海波. 厚朴酚抗氧化及诱导H460肿瘤细胞自噬的机制研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2007.
Li H B. Biphasic effect of inducing proliferation and autophagic cell death in magnolol treated H460 cells [D]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University, 2007.
- [29] Wang J P, Ho T F, Chang L C, et al. Anti-inflammatory effect of magnolol, isolated from *Magnolia officinalis*, on A23187-induced pleurisy in mice [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1995, 47(10): 857-860.
- [30] Kandeel S, Estfanous R S. The possible protective effect of magnolol on triolein-induced lung structural changes in rats: histological and immunohistochemical study [J]. *Egypt J Histol*, 2022, 45(2): 359-371.
- [31] Tsai T, Kao C Y, Chou C L, et al. Protective effect of magnolol-loaded polyketal microparticles on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats [J]. *J Microencapsulation*, 2016, 33(5): 401-411.
- [32] 滕鸿, 胡敏, 刘跃建. 和厚朴酚对哮喘小鼠气道重构及VEGF表达水平干预作用的研究 [J]. *中医临床研究*, 2014, 6(27): 85-87.
Ten H, Hu M, Liu Y J. A study on the effects of honokiol on the airway remodeling and the expression levels of VEGF in asthmatic mice models [J]. *Clin J Chin Med*, 2014, 6(27): 85-87.
- [33] 秦超, 戴曦, 杨小琼, 等. 和厚朴酚对哮喘小鼠肺组织炎症反应的干预作用及其机制 [J]. *吉林大学学报: 医学版*, 2020, 46(2): 214-220.
Qin C, Dai X, Yang X Q, et al. Intervention effect of honokiol on inflammatory response in lung tissue of asthma mice and its mechanism [J]. *J Jilin Univ Med Ed*, 2020, 46(2): 214-220.
- [34] 刘楠, 李纳, 朱琳, 等. 和厚朴酚通过PI3K/Akt信号通路对哮喘小鼠的作用及其对TLR2、TLR4表达的影响 [J]. *中草药*, 2019, 50(6): 1407-1412.
Liu N, Li N, Zhu L, et al. Effects of honokiol on asthmatic mice and expression of TLR2 and TLR4 by

- PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2019, 50(6): 1407-1412.
- [35] 徐佳莉, 陆小霞, 韩锋. 和厚朴酚抗颗粒物2.5诱导哮喘小鼠的肺损伤及其机制 [J]. *中南大学学报*, 2018, 43(7): 718-724.
- Xu J L, Lu X X, Han F, et al. Effects of honokiol on particulate matter 2.5-induced lung injury in asthmatic mice and its mechanisms [J]. *J Cent South Univ Med Sci*, 2018, 43(7): 718-724.
- [36] 韩锋, 陆小霞, 杜青, 等. 细颗粒物(PM2.5)暴露对哮喘小鼠呼吸道炎症的影响及和厚朴酚的干预作用 [J]. *中华实用儿科临床症状*, 2018, 33(21): 1635-1639.
- Han F, Lu X X, Du Q, et al. Affect of particulate matter 2.5 on inflammation of respiratory tract in asthmatic mice and interference of honokiol [J]. *Chin J Appl Clin Pediatrics*, 2018, 33(21): 1635-1639.
- [37] 付慧聪, 陆小霞, 韩锋, 等. 和厚朴酚对PM2.5暴露哮喘小鼠免疫应答加剧的抑制作用 [J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2017, 37(11): 827-833.
- Fu H C, Lu X X, Han K, et al. Inhibition of honokiol on particulate matter 2.5-induced aggravation of immune response in asthmatic mice [J]. *Chin J Microbiol Immunol*, 2017, 37(11): 827-833.
- [38] 南李刚, 王贵佐, 杨淑梅, 等. 和厚朴酚对慢性哮喘模型大鼠气道炎症及气道重塑的抑制作用及机制 [J]. *山西医科大学学报*, 2023, 54(9): 1231-1236.
- Nan L G, Wang G Z, Yang S M, et al. Inhibitory effect of honokiol on airway inflammation and remodeling in chronic asthmatic rats and its potential mechanism [J]. *J Shanxi Med Univ*, 2023, 54(9): 1231-1236.
- [39] 王林, 李红波, 刘南, 等. 和厚朴酚对脂多糖诱导的急性肺损伤小鼠的保护作用 [J]. *中药新药与临床药理*, 2016, 27(6): 810-815.
- Wang L, Li H B, Liu N, et al. Protective effect of honokiol on lipopolysaccharide-induced acute lung injury mice [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2016, 27(6): 810-815.
- [40] 王林, 李红波, 段鹏凯, 等. 和厚朴酚通过抑制氧化应激减轻脂多糖诱导的急性肺损伤 [J]. *广州中医药大学学报*, 2017, 34(2): 241-245.
- Wang L, Li H B, Duan P K, et al. Honokiol attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury through inhibiting oxidative stress [J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med*, 2017, 34(2): 241-245.
- [41] 王贵佐, 刘璐, 张莹莹, 等. 和厚朴酚通过增加IL-10及HO-1表达对LPS诱导急性肺损伤小鼠的保护作用 [J]. *山西医科大学学报*, 2022, 53(4): 423-427.
- Wang G Z, Liu L, Zhang Y Y, et al. Protective effects of honokiol against LPS-induced acute lung injury in mice by increasing the expression of IL-10 and HO-1 [J]. *J Shanxi Med Univ*, 2022, 53(4): 423-427.
- [42] Li H B, Wang L, Gu Z T, et al. Protective effect of honokiol against LPS-induced lung injury via attenuation of matrix metalloproteinase and oxidative stress [J]. *Arch Biol Sci*, 2016, 68(4): 877-881.
- [43] Liu Y H, Zhou J B, Luo Y Y, et al. Honokiol alleviates LPS-induced acute lung injury by inhibiting NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis via Nrf2 activation *in vitro* and *in vivo* [J]. *Chin Med*, 2021, 16: 127.
- [44] 陈兰, 李雯, 王导新. 和厚朴酚通过激活线粒体依赖的Sirt3/AMPK途径减轻脂多糖所致的急性呼吸窘迫综合征 [J]. *中南大学学报: 医学版*, 2018, 43(10): 1075-1082.
- Chen L, Li W, Wang D X. Honokiol attenuates lipopolysaccharide-induced acute respiratory distress syndrome via activation of mitochondrion-dependent Sirt3/AMPK pathway [J]. *J Cent South Univ Med Sci*, 2018, 43(10): 1075-1082.
- [45] 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.
- [46] 聂佳, 赵家宁, 吴甜甜, 等. 和厚朴酚对铜绿假单胞菌肺炎小鼠及TLR4/MyD88/NF- κ B通路的影响 [J]. *广州中医药大学学报*, 2023, 40(6): 1476-1481.
- Nie J, Zhao J N, Wu T T, et al. Effects of honokiol on inflammatory factors and TLR4/MyD88/NF- κ B pathway in mice with *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia [J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med*, 2023, 40(6): 1476-1481.
- [47] 李彬, 甘德坤, 王璐璐. 和厚朴酚通过Notch信号通路抑制慢性阻塞性肺疾病小鼠免疫失衡并提供肺保护作用 [J]. *中国比较医学杂志*, 2022, 32(4): 86-93.
- Li B, Gan D K, Wang L L. Honokiol inhibits immune imbalance and provides lung protection in mice with chronic obstructive pulmonary disease through the Notch signaling pathway [J]. *Chin J Compar Med*, 2022, 32(4): 86-93.
- [48] 肖雷, 梅贵春, 武丽华, 等. 和厚朴酚对高氧致新生大鼠支气管肺发育不良及Hippo-YAP通路的影响 [J]. *中国药师*, 2019, 22(8): 1421-1425.
- Xiao L, Mei G C, Wu L H, et al. Effects of honokiol on bronchopulmonary dysplasia and Hippo-YAP pathway in neonatal rats induced by hyperoxia [J]. *Chin Pharmacist*, 2019, 22(8): 1421-1425.
- [49] 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细菌作用研究进展 [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.
- [50] 张明发, 沈雅琴. 中药厚朴及其有效成分厚朴酚与和厚朴酚抗真菌和病毒的药理作用研究进展 [J]. *抗感染药理学*, 2021, 18(12): 1724-1728.
Zhang M F, Shen Y Q. Research progress in anti-fungal and anti-viral effects of *Magnoliae Officinalis Cortex*, magnolol and honokiol [J]. *Anti Infect Pharm*, 2021, 18(12): 1724-1728.
- [51] 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]. *抗感染药理学*, 2022, 19(5): 621-626.
Zhang M F, Shen Y Q. Research progress in protective effect of magnolol and honokiol on brain injury and their mechanisms [J]. *Anti Infect Pharm*, 2022, 19(5): 621-626.
- [52] 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 protection and treatment for hyperglycemia and hyperlipemia and their complications [J]. *Drug Eval Res*, 2023, 46(1): 225-232.
- [53] 张明发, 沈雅琴. 和厚朴酚的心血管药理作用研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2023, 46(3): 683-692.
Zhang M F, Shen Y Q. Research progress on cardiovascular pharmacologic effect of honokiol [J]. *Drug Eval Res*, 2023, 46(3): 683-692.
- [54] 李振雨, 陈万发, 王利伟, 等. 不同基原厚朴 UPLC 指纹图谱及化学模式识别研究 [J]. *中草药*, 2022, 53(1): 244-249.
Li Z Y, Chen W F, Wang L, et al. UPLC fingerprint and chemical pattern recognition of *Magnoliae Officinalis Cortex* from different origins [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2022, 53(1): 244-249.
- [55] Chen Y Y, Chen S S, Chen H T, et al. Magnolol and 5-fluorouracil synergy inhibition of metastasis of cervical cancer cells by targeting PI3K/AKT/mTOR and EMT pathways [J]. *Chin Herb Med*, 2024, 16(1): 82-93.
- [56] 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.
- [57] 张明发, 沈雅琴. 和厚朴酚及厚朴酚抗肺癌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.
- [58] 张宁. 厚朴酚对胰腺癌细胞增殖和凋亡影响的研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2014.
Zhang N. Effects of magnolol on apoptosis and proliferation in human pancreatic cancer cells [D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2014.
- [59] 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.

[责任编辑 李红珠]