

和厚朴酚治疗脓毒症器官损伤作用机制研究进展

范丁兴¹, 任鑫悦¹, 王宇航¹, 赵芮竹¹, 李贤哲¹, 娄石磊², 孙 聪^{2*}

1. 长春中医药大学药学院, 吉林 长春 130117

2. 长春中医药大学临床医学院, 吉林 长春 130117

摘要: 和厚朴酚是厚朴的主要酚类活性成分, 具有抗氧化、抗炎、抗菌等多种药理作用。脓毒症可导致多器官损伤和休克性死亡, 发病机制复杂。和厚朴酚对脓毒症所致的器官损伤(心、肺、肝、肾、脑)具有改善作用和降低脓毒症的死亡率, 其治疗脓毒症所致的器官损伤的机制包括抑制氧化应激、抑制炎症因子、抑制细胞凋亡、阻断细胞焦亡、激活自噬和调节多种信号通路等。通过对脓毒症的发病机制简要概述, 并对和厚朴酚治疗脓毒症所致器官损伤的作用及机制研究进行综述, 为和厚朴酚治疗脓毒症的研究提供理论依据。

关键词: 和厚朴酚; 脓毒症; 器官损伤; 氧化应激; 炎症因子; 细胞凋亡; 细胞焦亡; 自噬

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)13-4633-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.13.034

Research progress on effects and mechanisms of honokiol in treatment of organ damage caused by sepsis

FAN Dingxing¹, REN Xinyue¹, WANG Yuhang¹, ZHAO Ruizhu¹, LI Xianzhe¹, LOU Shilei², SUN Cong²

1. School of Pharmaceutical Sciences, Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China

2. School of Clinical Medicine, Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China

Abstract: Honokiol is the main phenolic active ingredient of *Magnolia officinalis* which has a variety of pharmacological effects including antioxidant, anti-inflammatory and antibacterial effects. Sepsis can lead to multi-organ injury and shock deaths with complex pathogenesis. Honokiol can improve organ damage (heart, lungs, liver, kidneys, brain) caused by sepsis and reduce the mortality of sepsis. The mechanism of its treatment of organ damage caused by sepsis includes inhibiting oxidative stress, inhibiting inflammatory cytokines, inhibiting apoptosis, blocking cellular pyroptosis, activating autophagy and regulating multiple signaling pathways. This article provides a brief overview of the pathogenesis of sepsis, and reviews the effects and mechanisms of honokiol in treating organ damage caused by sepsis, providing theoretical basis for the study of honokiol in treating sepsis.

Key words: honokiol; sepsis; organ damage; oxidative stress; inflammatory factors; cell apoptosis; pyroptosis; autophagy

脓毒症是由感染引起的全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS), 严重时可引起多器官功能障碍和休克性死亡, 发病机制复杂^[1]。脓毒症作为一种全球性的严重疾病, 全球死亡率在30%~50%, 一直严重威胁着人类的生命健康与安全^[2-4]。目前, 通过处理原发病、液体复苏、控制炎症和器官支持等手段治疗脓毒症已取得了显著进展, 但脓毒症的发病率、病死率仍居高不下^[5]。近年来, 研究发现一些天然活性成分对脓

毒症引起的器官损伤具有一定的保护作用, 并减少炎症因子的产生和降低脓毒症的死亡率^[6]。

和厚朴酚(honokiol)是从木兰科植物厚朴 *Magnolia officinalis* Rehd. et Wils. 或凹叶厚朴 *M. officinalis* Rehd. et Wils. var. *biloba* Rehd. et Wils. 提取的联苯酚类化合物。和厚朴酚是厚朴的重要活性成分, 《中国药典》2020年版规定厚朴酚与和厚朴酚作为厚朴药材的含量测定的指定成分^[7]。现代药理研究发现和厚朴酚具有抗氧化、抗肿瘤、抗菌、

收稿日期: 2024-02-03

基金项目: 吉林省科技厅重点研发项目(20210204090YY); 吉林省教育厅科学研究项目(JJKH20230949KJ)

作者简介: 范丁兴(2000—), 男, 硕士研究生, 研究方向为天然药物活性成分筛选及提取、分离。E-mail: 184955616@qq.com

*通信作者: 孙 聪, (1970—)女, 教授, 硕士生导师, 从事中药抗常见病多发病作用研究。E-mail: 373673266@qq.com

抗炎等作用^[8-9]。近年来,越来越多研究发现和厚朴酚对脓毒症导致的器官损伤具有保护作用,因此本文简要综述和厚朴酚治疗脓毒症所致器官损伤的作用及机制,以期和厚朴酚开发为新型治疗脓毒症的药物提供依据。

1 脓毒症的发病机制

脓毒症的发病机制是极其复杂的病理过程。脓毒症期间,机体会产生大量的炎症细胞因子,而产生的过多的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6 和单核细胞趋化蛋白会形成细胞因子风暴,从而导致多器官损伤和死亡^[10-11]。氧化应激会加剧脓毒症的恶化,脓毒症的氧化应激特征是产生过量的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和活性氮、线粒体功能障碍和抗氧化系统的失衡,并且氧化应激会在脓毒症期间引起多糖包被降解、细胞死亡、通透性增加和血管反应性受损^[12]。ROS 生成是中性粒细胞外诱捕网 (neutrophil extracellular traps, NETs) 形成的重要因素,NETs 是由组蛋白、髓过氧化物酶和弹性蛋白酶修饰的细胞外 DNA 组成的

网络,尽管 NETs 有助于病原体清除,但过量的 NETs 形成会促进脓毒症的炎症和组织损伤^[13]。在脓毒症期间,半胱天冬酶-11 (cysteiny l aspartate specific proteinase-11, Caspase-11) /消皮素 D (gasdermin D, GSDMD) 通路的激活控制中性粒细胞的 NETs 释放^[14]。GSDMD 已被确定为细胞焦亡过程中孔形成的关键介质,当 Caspase 被激活时,GSDMD 可以通过在细胞膜上形成孔来释放胞内物质 IL-1 β 、IL-18,并最终诱导细胞焦亡,但过度的细胞焦亡会引起不受控制的炎症反应,从而加速脓毒症的发生和发展^[15]。而 Caspase-3/8/9 介导细胞凋亡,脓毒症诱导的细胞凋亡会导致关键免疫效应细胞 (树突状细胞和淋巴细胞) 死亡,从而使机体的免疫系统紊乱^[16]。

因此,脓毒症的发病机制与氧化应激、中性粒细胞外诱捕网、细胞焦亡、细胞凋亡等多方面密切相关,这些机制在脓毒症期间会导致细胞和器官水平的稳态失衡,最终导致器官功能障碍甚至死亡^[17]。脓毒症发病及相关器官损伤的病理机制如图 1 所示。

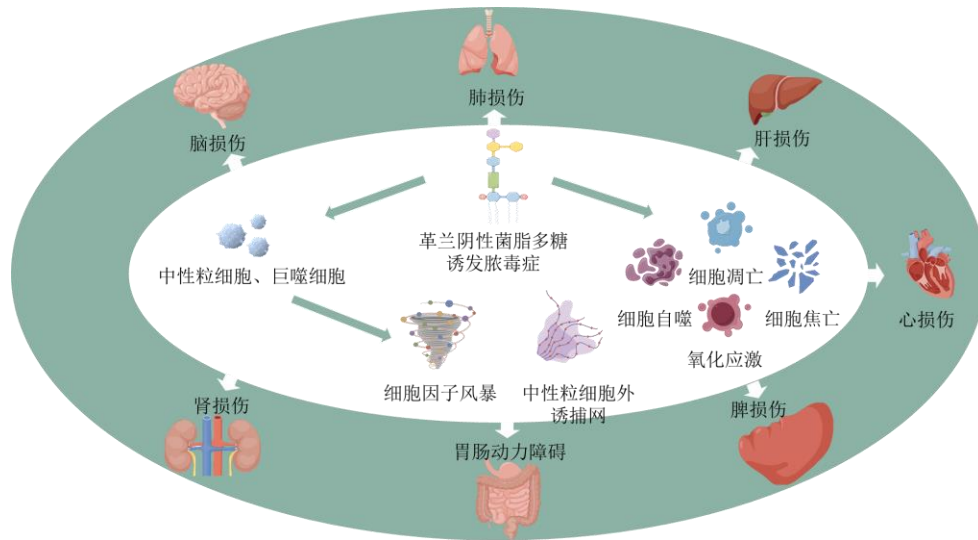


图 1 脓毒症发生和发展及相关器官损伤的病理生理机制

Fig. 1 Pathophysiological mechanisms of onset and progression and associated organ damage of sepsis

2 和厚朴酚治疗脓毒症所致的器官损伤及机制

2.1 心肌损伤

在脓毒症的众多器官损伤中,脓毒性心肌损伤 (septic cardio myopathy, SCM) 是脓症患者最常见的并发症之一,SCM 的特征是左心室收缩功能下降,机体内儿茶酚胺升高导致心室舒张异常,全身血管阻力低造成高动力左心室收缩^[18]。脓毒症诱发心肌损伤的机制与细胞凋亡、线粒体损伤、自噬、

过度炎症反应、氧化应激和焦亡等相关^[19]。

2.1.1 抑制氧化应激 正常心肌细胞线粒体电子传递链 (electron transport chain, ETC) 中生成的 ROS 通常由超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 等进行抗衡^[20]。据相关研究报道,和厚朴酚可显著提高脓毒症大鼠的左室射血分数 (left ventricular ejection fractions, LVEF)、左室

短轴缩短率 (left ventricular fractional shortening, LVFS)来改善心功能障碍,提高心肌组织内的SOD、GSH-Px 活性与降低血清乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、心肌组织内的ROS来抑制氧化应激从而改善脓毒症的心肌损伤^[21]。通过提高SOD、GSH-Px来清除心肌组织内的ROS是抑制心肌细胞发生氧化应激的重要策略。

2.1.2 抑制心肌细胞凋亡 心肌细胞凋亡可诱导心肌丝成分断裂,导致舒张功能障碍,并且细胞外组蛋白诱导的促凋亡信号通路 TNF- α /B 淋巴瘤-2 基因 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X, Bax) 的高表达会促进脓毒症中的心肌细胞凋亡^[22]。和厚朴酚可抑制脓毒症大鼠心脏损伤生物标志物心肌肌钙蛋白 T (cardiac troponin T, cTnT)、肌酸激酶同工酶 MB (creatinine kinase-MB, CKMB), 通过上调 Bcl-2 与降低 Bax 的表达来抑制心肌细胞凋亡, 表明和厚朴酚通过抑制心肌细胞凋亡来改善脓毒症的心肌损伤, 从而有效提高脓毒症小鼠的存活率^[23]。因此, 抑制细胞凋亡是和厚朴酚治疗脓毒症所致的心肌损伤的重要机制。

2.2 肾损伤

脓毒性急性肾损伤 (sepsis-induced acute kidney injury, SAKI) 是一种急性功能损害和器官损伤综合征, 是脓毒症的常见并发症, 占有急性肾损伤的 26%~50%, SAKI 可能是一种结合微血管分流和肾小管细胞应激的功能性改变, 其特征是脓毒症相关的肾功能迅速恶化, 并且是脓症患者死亡风险增加的独立危险因素, SAKI 中过度的炎症反应是肾脏损害的主要原因之一^[24-26]。脓毒症会导致血管扩张、低血压、休克、肾脏血液灌注不足、肾小管细胞缺血坏死从而形成急性肾损伤, 近年来的研究表明, 细胞凋亡、细胞焦亡和自噬等在急性肾损伤起着重要作用^[27]。

2.2.1 阻断核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路 NF- κ B 在细胞环境中作为应激源起着至关重要的作用, 并控制着免疫、炎症和细胞增殖等重要调控基因的表达, NF- κ B 蛋白主要通过调节包括趋化因子、TNF- α 和 IL-1 β 在内的许多重要基因的表达来实现控制炎症过程^[28]。Li 等^[29]研究发现, 和厚朴酚可显著改善脓毒症大鼠肾脏的肾小管扩张和肾小管细胞肿胀情况, 通过阻断 NF- κ B 信号通路抑制炎症细胞因子 (TNF- α 、IL-1 β 、IL-6) 以及下调可以控制相关器官衰竭的一氧化氮 (nitric oxide, NO)、一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 的表达水平,

从而缓解脓毒性急性肾损伤。Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 是 TLR 家族的主要成员, NF- κ B 是其下游基因, 和厚朴酚能通过抑制 TLR2/TLR4/髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) /NF- κ B 信号通路下调被脓毒症血清刺激的大鼠肾细胞 (NRK-52E 细胞) 的 TLR4、TLR2、MyD88、 β 干扰素 TIR 结构域衔接蛋白 (TIR domain-containing adaptor inducing interferon-beta, TRIF) 和 p-核因子 κ B 抑制蛋白 α (p-inhibitor kappa B α , p-I κ B α) 来发挥抗炎作用^[30]。

2.2.2 调节血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) HO-1 是血红素加氧酶的功能亚型, 游离的血红素在各种含血红素的蛋白 (包括血红蛋白、肌红蛋白和细胞色素) 的组织损伤时释放并导致细胞凋亡、炎症和氧化应激, 而上调 HO-1 可有效改善急性肾损伤^[31]。因此, HO-1 可作为脓毒症诱导的急性肾损伤的预测因子^[32]。Zhang 等^[33]研究确定 HO-1 相关的 miRNA 参与脓毒症诱导的 SAKI, 证实 HO-1 是 miR-218-5p 的直接靶点, 并且其研究表明和厚朴酚显著改善脓毒症小鼠肾脏病理变化, 并通过上调 Bcl-2/Bax 水平含量来抑制脂多糖 (lipopoly-saccharides, LPS) 诱导的小鼠肾小球系膜细胞凋亡, 其潜在机制是通过抑制 miR-218-5p 介导 HO-1 上调来缓解脓毒症诱导的小鼠急性肾损伤。Xia 等^[30]研究发现, 和厚朴酚能够上调核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid2-related factor 2, Nrf2)、HO-1 来激活 Nrf2/HO-1 信号通路增加脓毒症大鼠 HO-1 的抗氧化性能, 从而改善脓毒症大鼠肾脏的形态变化。

总体而言, 和厚朴酚可通过抑制细胞凋亡、调节 miR-218-5p/HO-1、Nrf2/HO-1、TLR2/TLR4/MyD88/NF- κ B 等信号通路改善 SAKI (图 2)。从其作用机制关联性和深入探究出发, 和厚朴酚是否可通过抑制 TLR4, 使其无法与泛素连接酶共同激活 NF- κ B 通路改善脓毒症所致的急性肾损伤是有待进一步研究的方向^[34]。

2.3 肺损伤

急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 是脓毒症的常见临床并发症, ALI 的特征是由于弥漫性肺泡损伤而形成肺水肿, 大部分肺泡的 I 型肺泡细胞损伤和上皮屏障的破坏会促进肺泡间隙和间质中的液体积聚^[35]。在脓毒症诱发的急性肺损伤过程中, 多种炎症细胞被激活并释放出大量的炎症介质, 破坏

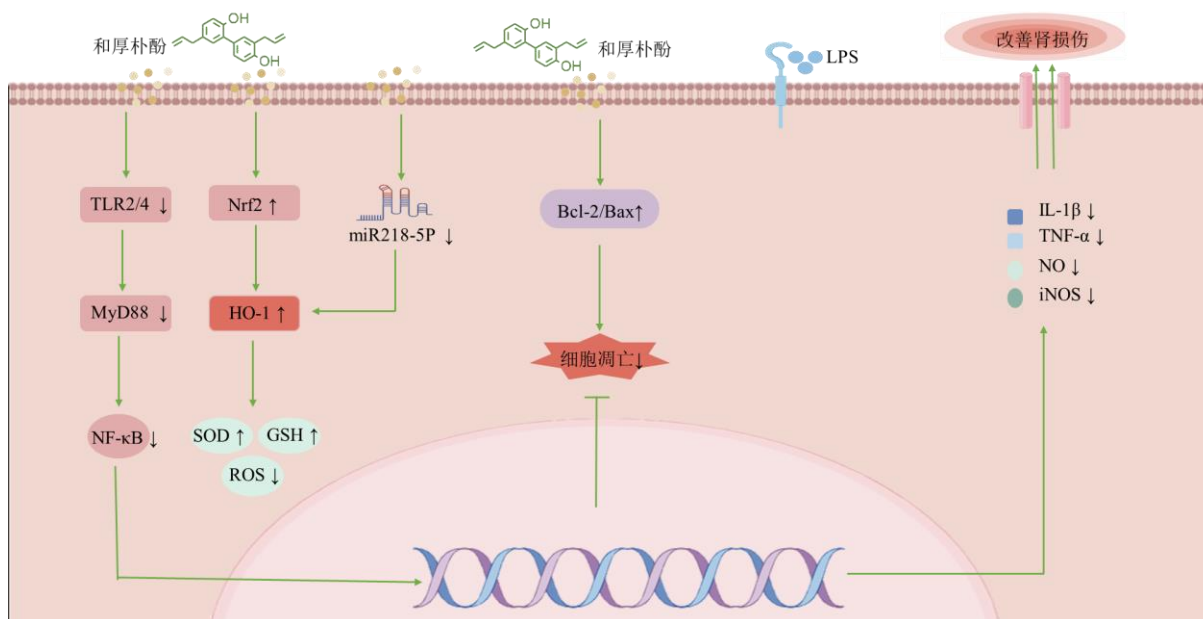


图 2 和厚朴酚治疗脓毒症所致的急性肾损伤的作用机制

Fig. 2 Mechanism of honokiol in treatment of acute kidney injury caused by sepsis

肺泡毛细血管内皮屏障结构的完整性，引起中性粒细胞浸润和弥漫性肺水肿^[36]。王贵佐等^[37]报道和厚朴酚通过促进支气管肺泡灌洗液（broncho alveolar lavage fluid, BALF）中 IL-10 和肺组织中 HO-1 表达来保护 LPS 诱导的小鼠 ALI，但并未深入探究和厚朴酚是通过什么途径上调 IL-10、HO-1 来保护 LPS 诱导的小鼠 ALI。

2.3.1 靶向高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box-1 protein, HMGB1) HMGB1 是一种高度保守的蛋白质，其不仅结合 DNA，增加转录因子的可及性，而且还通过内皮屏障募集细胞，促进 TNF、IL-6 和 γ 干扰素的局部产生，其受体主要包括晚期糖基化终产物受体 (ceptor of advanced glycation endproducts, RAGE)、TLR2 和 TLR4^[38-39]。HMGB1 可介导 LPS 诱导的巨噬细胞自噬和焦亡，且 HMGB1 的释放独立于 Caspase-1 控制^[40]。和厚朴酚可显著抑制脓毒症小鼠血清中 HMGB1、NO、TNF- α 表达和降低丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 水平，以及抑制脓毒症小鼠肺组织的 NF- κ B、iNOS 的蛋白表达，通过抑制 HMGB1 有效降低脓毒症小鼠的死亡率^[41]。

2.3.2 激活沉默调节蛋白 3 (recombinant sirtuin 3, Sirt3) /腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine activated protein kinase, AMPK) 信号通路和抑制内皮细胞凋亡 Sirt3 是调节线粒体功能的多功能分子，对代谢酶活性、氧化磷酸化、线粒体动力学、抗氧化机制和抗炎活性有影响，此外，Sirt3 的激活与早期脓毒症中内皮

功能的保护有关^[42]。AMPK 主要通过影响细胞代谢来维持能量供需平衡^[43]。陈兰等^[44]发现厚朴酚可降低裂解 Caspase-3 (cleaved Caspase-3)/Caspase-3、上调 Bcl-2/Bax 来抑制 LPS 诱导的肺部炎症损伤和肺微血管内皮细胞 HPMECs 凋亡，以及通过上调 Sirt3 和 AMPK 的含量来激活线粒体依赖的 Sirt3/AMPK 途径减轻 LPS 所致的急性呼吸窘迫综合征。

2.3.3 抑制基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP-9) MMP-9 是最复杂的基质金属蛋白酶形式之一，MMP-9 具有降解细胞外基质成分的能力，在病理生理功能中具有重要作用^[45]。MMP-9 的失调与 ALI 的发病机制有关，且是早期脓毒症检测的生物标志物^[46-47]。王林等^[48-49]研究表明和厚朴酚可通过抑制氧化应激和抑制 MMP-9、NF- κ B 表达来改善脂多糖诱导的 ALI。

2.3.4 抑制细胞焦亡 焦亡是一种溶解性和炎症性的程序性细胞死亡，通常由炎症小体触发并由 GSDMD 蛋白执行，包括经典和非经典炎症小体通路，经典炎症小体通路炎症小体由胞内模式识别受体 (intracellular pattern recognition receptor, PRR)、含有半胱天冬酶募集结构域的细胞凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC) 和炎性半胱天冬酶组成^[50-52]。Liu 等^[53]研究发现和厚朴酚可降低 LPS 和三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 诱导的 ALI 中 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor

thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)、ASC、Caspase-1、焦孔素蛋白 N 端 (gasdermin D-N, GSDMD-N) 的蛋白和 mRNA 水平, 从而通过抑制 NLRP3 炎症小体介导的气道上皮细胞焦亡来改善 LPS 诱导的 ALI, 并且在体内和体外均能显著上调 Nrf2 和 HO-1 的蛋白和 mRNA 表达水平, 降低髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO)、MDA 水平, 提高 SOD 活性来抑制氧化应激, 从体内动物实验和体外细胞实验揭示了和厚朴酚通过激活 Nrf2

抑制 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡, 从而减轻 LPS 诱导的 ALI。

因此, 和厚朴酚可通过抑制氧化应激、HMGB1、MMP-9、细胞凋亡, 激活 Sirt3/AMPK 信号通路、Nrf2 抑制 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡来改善脓毒症所致的 ALI (图 3)。结合相关研究发现, Sirt3/AMPK 途径也是激活自噬的途径之一^[54], 而和厚朴酚是否可通过激活自噬抑制 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡来改善脓毒症所致的 ALI 需进一步验证。

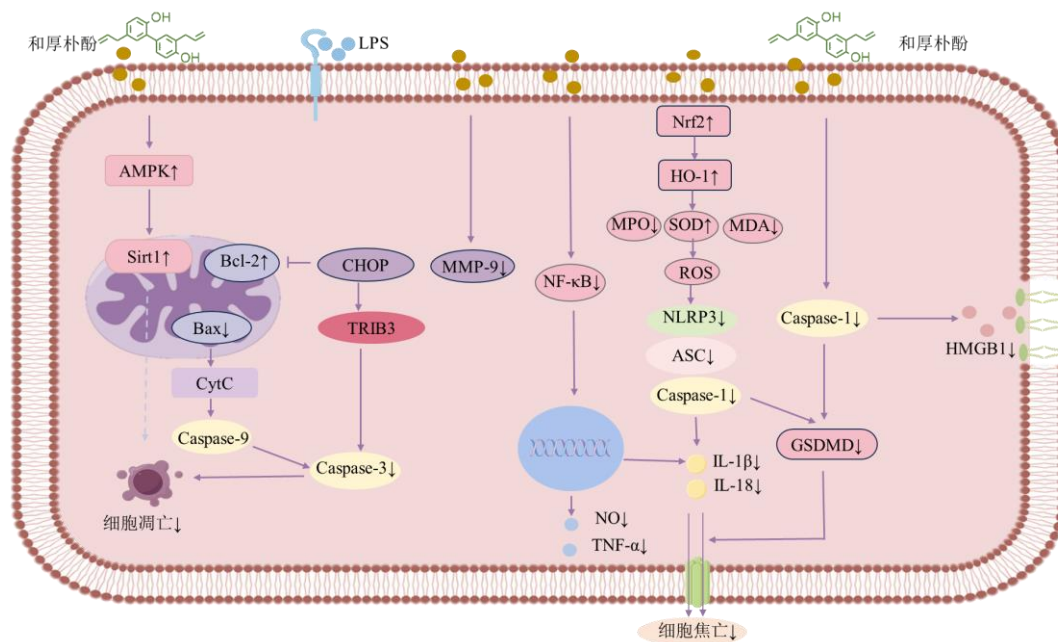


图 3 和厚朴酚治疗脓毒症所致的急性肺损伤的作用机制

Fig. 3 Mechanism of honokiol in treatment of acute lung injury caused by sepsis

2.4 肝损伤

脓毒症诱发的肝损伤被认为是重症监护病房死亡率的有力独立预测指标, 在全身感染期间, 肝脏通过清除细菌、急性期蛋白和细胞因子的产生以及对炎症的代谢适应来调节免疫防御, 因此肝损伤对脓毒症的严重程度和结局有关键影响^[55]。脓毒症期间, 肝功能不全的主要特征是胆汁淤积、脂肪变性、肝细胞损伤和再生丧失^[56]。

自噬是对抗微生物攻击的先天免疫防御机制之一, 其主要通过清除病原体、调节炎症和代谢、抑制细胞凋亡和免疫反应在多器官损伤中起到保护作用^[57]。自噬是由一组密切相关的自噬相关蛋白 (autophagy-related protein, ATG) 协调的, 因此被称为经典途径, 而非经典自噬是指自噬降解可以在没有这些 ATG 蛋白中的参与也能被激活, 这 2 种途径都是通过将胞浆形式的微管相关蛋白 1 轻链 3I

(microtubule-associated protein1 light chain 3I, LC3I) 转化为与吞噬体和自噬体结合的 LC3-II 而启动的^[58]。自噬功能障碍可导致过度炎症和 NLRP3 炎症小体过度激活的疾病, 因此自噬是炎症小体的主要调节因子^[59]。李琛等^[60]研究发现, D-氨基半乳糖 (D-galactosamine hydrochloride, D-Gal N) 和 LPS 诱导大鼠肝细胞的细胞膜和细胞核破裂, 使位于肝细胞的天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、总胆汁酸 (total bile acids, TBA) 释放到细胞外环境从而流入血液, 而和厚朴酚可降低其血清的 AST、ALT、TBA 和促炎因子 (IL-1β、TNF-α) 表达, 并从转录和翻译 2 个层面表明其下调 NLRP3、ASC、pro-Caspase-1 蛋白表达来抑制 NLRP3 炎症通路, 并且激活自噬上调 LC3I、LC3II, 从而通过激活自噬抑制 NLRP3 炎症通路预

防 D-Gal N/LPS 诱导的肝损伤。

NLRP3 炎症小体是一种由先天免疫传感器分子 NLRP3、ASC 和 pro-Caspase-1 组成的多蛋白复合物，在启动细胞焦亡中起着不可或缺的作用^[61]。因此，结合和厚朴酚主要通过激活自噬抑制 NLRP3 炎症通路改善脓毒症所致的急性肝损伤的研究，预测和厚朴酚也有可能通过激活自噬抑制 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡来改善脓毒症诱导的急性肝损伤。

2.5 脑损伤

由脓毒症引起的弥漫性脑功能障碍也称脓毒症相关性脑病，脓毒症相关脑病是一种常见但被忽视的早期全身炎症反应的临床症状^[62]。脓毒性急性脑损伤临床表现为从轻度意识模糊和定向障碍到抽搐、深度昏迷等^[63]。其潜在机制是血脑屏障通透性和金属蛋白酶活性增强、紧密连接蛋白丢失和内皮细胞变性促进炎症和毒性介质流入大脑，从而引发脑血管损伤，并且激活线粒体凋亡通路可导致神经元损伤，其特征是海马和皮质神经元中 Caspase-3 和 Caspase-9 裂解以及 Bax/Bcl-2 增加，进而导致神经认知障碍^[64]。

沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 属于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD) 依赖性 III 类组蛋白脱乙酰酶，可通过催化非组蛋白和组蛋白赖氨酸残基脱乙酰化来调节基因表达^[65]。SIRT1 能够调控 NF-κB、HMGB、AMPK 和叉头转录因子 1 (forkhead

box protein O1, FOXO1) 等多种下游信号，而这些信号通过其脱乙酰活性参与脓毒症相关性脑病的发展^[66]。魏明豪等^[67]研究发现，和厚朴酚可显著降低脓毒症小鼠脑组织脑组织水含量，上调 Bcl-2 的表达和下调 Bax、Caspase-3 的表达来抑制脑组织的细胞凋亡，上调 SIRT1 的表达量和下调 SIRT1 下游的 FOXO1 乙酰化水平来抑制脓毒症小鼠脑组织炎症因子的表达，表明和厚朴酚通过激活 SIRT1/FOXO1 信号通路抑制脑组织炎症和细胞凋亡来缓解脓毒症急性脑损伤。SIRT1 也参与激活自噬^[68]，预测和厚朴酚可通过上调 SIRT1 激活自噬来改善脓毒症所致的急性脑损伤。

3 结语与展望

脓毒症被定义为“由宿主全身炎症和免疫反应失调引起的危及生命的器官功能障碍”，由入侵病原体引发的免疫反应无法恢复体内平衡，从而最终形成以持续过度炎症和免疫抑制为特征的病理综合征^[69]。和厚朴酚作为天然活性成分对脓毒症导致的急性心肌损伤、脑损伤、肺损伤、肝损伤、肾损伤具有改善作用，其主要通过抑制氧化应激、抑制细胞凋亡、控制炎症因子、阻断细胞焦亡、抑制 MMP-9、抑制 HMGB1、激活自噬和通过调节 miR-218-5p/HO-1、NF-κB、Nrf2/HO-1、TLR2/4/MyD88/NF-κB、Sirt3/AMPK、SIRT1/FOXO1 信号通路来发挥治疗脓毒症的作用。说明和厚朴酚具有多途径、多靶点治疗脓毒症的特点，如图 4 和表 1 所示。

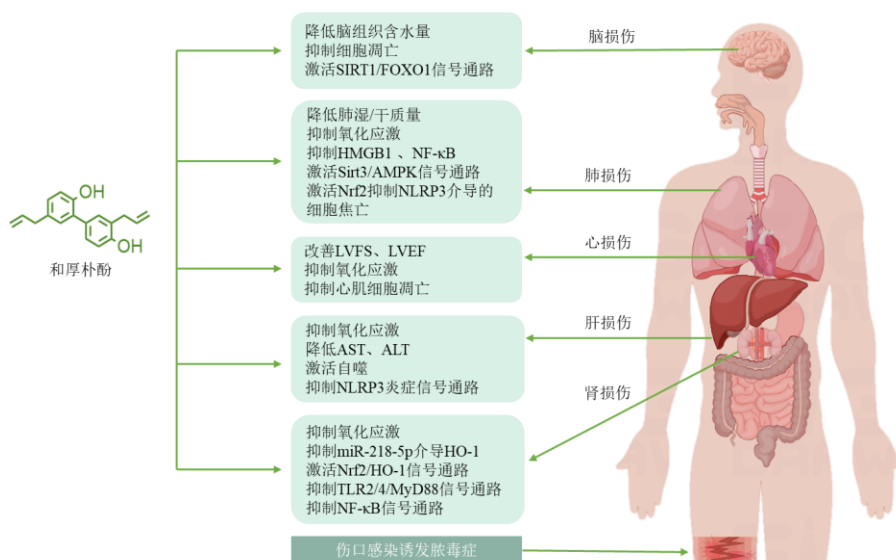


图 4 和厚朴酚治疗脓毒症所致的器官损伤的作用机制

Fig. 4 Mechanism of honokiol in treatment of organ damage caused by sepsis

表 1 和厚朴酚对脓毒症所致器官损伤的保护作用

Table 1 Protective effect of honokiol on organ damage caused by sepsis

剂量/(mg·kg ⁻¹)	造模方法	研究对象	器官	涉及机制	主要结果	文献
5	CLP	C57BL/6 小鼠	心	细胞凋亡、氧化应激	LVEF↑, LVFS↑, SOD↑, GSH-Px↑, Bcl-2↑; LDH↓, 21 ROS↓, Bax↓, Caspase-3↓	
2.5、5、10	CLP	小鼠	心	细胞凋亡、氧化应激	存活率↑; LVEF↑, LVFS↑, Bcl-2↑; IL-1β↓, IL- 23 6↓, TNF-α↓, NOX, cTnT↓, LDH↓, CKMB↓, MDA↓, Baxand↓	
30	CLP	SD 大鼠	肾	NF-κB 信号通路、氧化应激	SOD↑, GSH↑; MPO↓, TNF-α↓, IL-1β↓, IL-6↓, 26 NO↓, iNOS↓, NF-κB↓	
5	CLP	SD 大鼠	肾	Nrf2/HO-1 信号通路	TNF-α↓, IL-1β↓, IL-6↓; HO-1↑ 30	
12.5	脓毒症大鼠血清	NRK-52E 细胞(肾 细胞)		TLR2/4/MyD88 信号通路	iNOS↓, NO↓, TLR4↓, TLR2↓, MyD88↓, TRIF↓, 30 p-IκBα↓; GSH↑, SOD↑	
2.5、10	CLP	ICR 小鼠	肾	miR-218-5p/HO-1 信号通路	存活率↑; miR-218-5p↓, HO-1↑ 33	
5	LPS(1 mg·mL ⁻¹)	BALB/c 雌性小鼠	肺		IL-1β↓, IL-6↓; IL-10↑, HO-1↑ 37	
2.5、5	CLP/LPS (10 mg·kg ⁻¹)	ICR 小鼠	肺、肝	HMGB1	存活率↑; AST↓, ALT↓, NOS↓, MDA↓, TNF-α↓, 41 HMGB1↓, NO↓, iNOS↓, NF-κB↓	
5	LPS(5 mg·mL ⁻¹)	C57BL/6J 小鼠	肺	Sirt3/AMPK	肺组织湿干重比↓; MPO↓, Caspase-3↓, Bcl- 44 2/Bax↓, ELI↓; Sirt3↑, p-AMPK/AMPK↑	
50、10 μg·kg ⁻¹	LPS (2 μg·mL ⁻¹)	BALB/c 小鼠	肺	氧化应激、MMP-9	MDA↓, PCC↓, ROS↓; GSH↑, SOD↑, CAT↑, GSH- 48-49 Px↑, GST↑; TNF-α↓, IL-1β↓, MMP-9↓, NF-κB↓	
1.25、2.5、5	LPS (5 mg·kg ⁻¹)	SD 大鼠	肺	激活 Nrf2 抑制 NLRP3 介导 的细胞焦亡	MPO↓, MDA↓; SOD↑, Nrf2↑, HO-1↑; NLRP3↓, ASC↓, 53 Caspase-1↓, GSDMD↓, LDH↓, IL-18↓, IL-1β↓	
10、40、80 μg·kg ⁻¹	D-Gal N (500 mg·kg ⁻¹) + LPS (10 μg·kg ⁻¹)	大鼠	肝	激活自噬抑制 NLRP3 炎症 信号通路	AST↓, ALT↓, TBA↓, IL-1β↓, TNF-α↓, NLRP3↓, 60 ASC↓, Caspase-1↓; LC3↑	
0.2	CLP	C57BL 小鼠	脑	SIRT1/FOXO1 信号通路	脑组织水含量↓; IL-1β↓, TNF-α↓, Caspase-3↓, 67 Bax↓; SIRT1↑, Bcl-2↑	

“↑”表示升高或上调，“↓”表示降低或下调；CLP-盲肠结扎穿孔；LDH-乳酸脱氢酶；NOX-氮氧化物；ICAM-1-细胞间黏附分子-1；ELI-伊文思蓝渗漏指数；PCC-蛋白质羰基含量；CAT-谷胱甘肽；GST-谷胱甘肽-S-转移酶；TBA-胆汁酸。

“↑”indicates increase or upregulation, “↓” indicates decrease or downregulation; CLP-cecal ligation and puncture; LDH-lactate dehydrogenase; NOX-nitrogen oxides; ICAM-1-intercellular cell adhesion molecule-1; ELI-evans blue leaking index; PCC-protein carbonyl content; CAT-catalase; GST-glutathione S-transferase; TBA-total bile acid.

传统中医没有“脓毒症”这一疾病术语，根据脓毒症的发热、炎症反应等临床症状特点，可将脓毒症归属为中医学的“外感热病”“伤寒”“疽毒内陷”等范畴^[70-71]。《备急千金要方》的排脓内塞散、《太平圣惠方》的排脓生肌汤，均以厚朴为君药治疗“脓血”。现代药理研究表明，以厚朴为君药的厚朴排气合剂可通过减轻炎症反应和改善胃肠道功能从而治疗脓毒症急性胃肠损伤患者^[72]，也能够通过降低白细胞和 C-反应蛋白治疗脓毒症腑气不通证患者^[73]。以厚朴为君药的方剂在治疗脓毒症时，可能

与厚朴的和厚朴酚等主要活性成分有关。因此，中药单体成分和厚朴酚在治疗脓毒症方面具有潜在的药用价值和开发意义。

尽管和厚朴酚治疗脓毒症具有较好治疗作用，但和厚朴酚治疗脓毒症的研究深度和机制研究方面仍有待进一步扩展完善。首先，和厚朴酚对脓毒症所致的急性脾损伤^[74]、胃肠动力障碍^[75]的保护作用及其机制研究未见有关报道。其次，和厚朴酚通过抑制中性粒细胞外诱捕网、抑制铁死亡、调节肠道菌群代谢缓解脓毒症所致器官损伤的机制研究也鲜

有报道^[76-78]。最后, 尽管和厚朴酚治疗脓毒症的研究取得了一定的进展, 但仍需要更多的临床试验来验证其疗效和安全性, 后续由动物实验的机制研究向临床试验验证是研究的突破点。

和厚朴酚治疗脓毒症所致器官损伤的作用机制研究较成熟。对于 Klingensmith 等^[79]的研究显示和厚朴酚对脓毒症所致的肾损伤、肺损伤、肝损伤没有改善作用和无法提高脓毒症的存活率, 显然这与相关的文献报道不相符。其主要原因是其所使用的和厚朴酚的剂量 120 mg/kg 超过了和厚朴酚的半数致死量 (98 mg/kg)^[33]。这也表明高浓度的和厚朴酚可能会对肝肾细胞具有细胞毒性^[80]。和厚朴酚在应用于对脓毒症诱导的器官损伤改善作用时, 应考虑剂量过大对肝、肾具有毒性作用的影响。并且可通过结合药物输送载体系统和结构修饰解决其细胞毒性、低生物利用度、代谢快等问题^[81-83]。此外, 在探究和厚朴酚改善脓毒症所致的器官损伤时, 根据不同器官的生理特征进一步明确和厚朴酚的剂量、剂型、最佳用药时间以及给药途径等方面的问题也亟待解决。

未来和厚朴酚可根据新的脓毒症发病机制和治疗脓毒症的新靶点进行多层次、多维度研究, 以及结合转录组学、蛋白质组学扩展完善和厚朴酚治疗脓毒症所致器官损伤的机制研究, 为其预防、治疗脓毒症提供更多的依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wen X Y, Xie B, Yuan S Y, *et al.* The “self-sacrifice” of immune cells in sepsis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 833479.
- [2] Cheng C, Yu X. Research progress in Chinese herbal medicines for treatment of sepsis: Pharmacological action, phytochemistry, and pharmacokinetics [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(20): 11078.
- [3] Rudd K E, Johnson S C, Agesa K M, *et al.* Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990—2017: Analysis for the Global Burden of Disease Study [J]. *Lancet*, 2020, 395(10219): 200-211.
- [4] 张笑婷, 纪文焘, 薄禄龙, 等. 脓毒症基础研究的进展及未来方向 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(8): 919-921.
- [5] Rhee C, Dantes R B, Epstein L, *et al.* Using objective clinical data to track progress on preventing and treating sepsis: CDC’s new ‘Adult Sepsis Event’ surveillance strategy [J]. *BMJ Qual Saf*, 2019, 28(4): 305-309.
- [6] 常静, 尚婷, 王欣桐, 等. 中药通过调控自噬信号通路治疗脓毒症的研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(7): 2349-2356.
- [7] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 379.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Sygitowicz G, Sitkiewicz D. Molecular mechanisms of organ damage in sepsis: An overview [J]. *Braz J Infect Dis*, 2020, 24(6): 552-560.
- [11] Chousterman B G, Swirski F K, Weber G F. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis [J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39(5): 517-528.
- [12] Kumar S, Saxena J, Srivastava V K, *et al.* The interplay of oxidative stress and ROS scavenging: Antioxidants as a therapeutic potential in sepsis [J]. *Vaccines*, 2022, 10(10): 1575.
- [13] Denning N L, Aziz M, Gurien S D, *et al.* DAMPs and NETs in sepsis [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2536.
- [14] Silva C M S, Wanderley C W S, Veras F P, *et al.* Gasdermin D inhibition prevents multiple organ dysfunction during sepsis by blocking NET formation [J]. *Blood*, 2021, 138(25): 2702-2713.
- [15] Zheng X T, Chen W W, Gong F C, *et al.* The role and mechanism of pyroptosis and potential therapeutic targets in sepsis: A review [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 711939.
- [16] Cao C, Yu M M, Chai Y F. Pathological alteration and therapeutic implications of sepsis-induced immune cell apoptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(10): 782.
- [17] Zhang W D, Jiang H H, Wu G S, *et al.* The pathogenesis and potential therapeutic targets in sepsis [J]. *MedComm*, 2023, 4(6): e418.
- [18] Shvilkina T, Shapiro N. Sepsis-Induced myocardial dysfunction: Heterogeneity of functional effects and clinical significance [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1200441.
- [19] Bi C F, Liu J, Yang L S, *et al.* Research progress on the mechanism of sepsis induced myocardial injury [J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 4275-4290.
- [20] 彭帅, 周丽华. 氧化应激在脓毒性心肌病中作用机制的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34(12): 1337-1341.
- [21] 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.
- [22] Wang L J, Wang Z Y, Liu X, *et al.* Effects of extracellular histones on left ventricular diastolic function and potential mechanisms in mice with sepsis [J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(1): 150-165.
- [23] Liu A J, Xun S C, Zhou G Z, *et al.* Honokiol alleviates

- sepsis-associated cardiac dysfunction via attenuating inflammation, apoptosis and oxidative stress [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2023, 75(3): 397-406.
- [24] Sun S J, Chen R, Dou X K, *et al.* Immunoregulatory mechanism of acute kidney injury in sepsis: A narrative review [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 159: 114202.
- [25] Alobaidi R, Basu R K, Goldstein S L, *et al.* Sepsis-associated acute kidney injury [J]. *Semin Nephrol*, 2015, 35(1): 2-11.
- [26] Bellomo R, Kellum J A, Ronco C, *et al.* Acute kidney injury in sepsis [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(6): 816-828.
- [27] Wu Z F, Deng J H, Zhou H W, *et al.* Programmed cell death in sepsis associated acute kidney injury [J]. *Front Med*, 2022, 9: 883028.
- [28] Zinatizadeh M R, Schock B, Chalbatani G M, *et al.* The nuclear factor kappa B (NF- κ B) signaling in cancer development and immune diseases [J]. *Genes Dis*, 2021, 8(3): 287-297.
- [29] Li N, Xie H, Li L K, *et al.* Effects of honokiol on sepsis-induced acute kidney injury in an experimental model of sepsis in rats [J]. *Inflammation*, 2014, 37(4): 1191-1199.
- [30] Xia S L, Lin H L, Liu H, *et al.* Honokiol attenuates sepsis-associated acute kidney injury via the inhibition of oxidative stress and inflammation [J]. *Inflammation*, 2019, 42(3): 826-834.
- [31] Nath K A. Heme oxygenase-1 and acute kidney injury [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2014, 23(1): 17-24.
- [32] Xia S L, Zhang M S, Liu H, *et al.* Heme oxygenase-1 as a predictor of sepsis-induced acute kidney injury: A cross-sectional study [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(21): 1177.
- [33] Zhang T, Xiang L. Honokiol alleviates sepsis-induced acute kidney injury in mice by targeting the miR-218-5p/heme oxygenase-1 signaling pathway [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2019, 24: 15.
- [34] 谭继翔, 何进, 秦文熠, 等. 槲皮素通过抑制 TLR4/NF- κ B 通路缓解脂多糖诱导的急性肾损伤 [J]. 南方医科大学学报, 2019, 39(5): 598-602.
- [35] Mokra D, Kosutova P. Biomarkers in acute lung injury [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2015, 209: 52-58.
- [36] Li W L, Li D, Chen Y S, *et al.* Classic signaling pathways in alveolar injury and repair involved in sepsis-induced ALI/ARDS: New research progress and prospect [J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 6362344.
- [37] 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.
- [38] 吴丹. 高迁移率族蛋白 B1 与脓毒症的关系研究进展 [J]. 国际儿科学杂志, 2012, 39(2): 170-173.
- [39] Lotze M T, Tracey K J. High-mobility group box 1 protein (HMGB1): Nuclear weapon in the immune arsenal [J]. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5(4): 331-342.
- [40] Shang J W, Zhao F, Cao Y M, *et al.* HMGB1 mediates lipopolysaccharide-induced macrophage autophagy and pyroptosis [J]. *BMC Mol Cell Biol*, 2023, 24(1): 2.
- [41] Weng T I, Wu H Y, Kuo C W, *et al.* Honokiol rescues sepsis-associated acute lung injury and lethality via the inhibition of oxidative stress and inflammation [J]. *Intensive Care Med*, 2011, 37(3): 533-541.
- [42] Yu H L, Liu Q, Chen G D, *et al.* SIRT3-AMPK signaling pathway as a protective target in endothelial dysfunction of early sepsis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 106: 108600.
- [43] Garcia D, Shaw R J. AMPK: Mechanisms of cellular energy sensing and restoration of metabolic balance [J]. *Mol Cell*, 2017, 66(6): 789-800.
- [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.
- [45] Mondal S, Adhikari N, Banerjee S, *et al.* Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and its inhibitors in cancer: A minireview [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 194: 112260.
- [46] Zhang H, Mao Y F, Zhao Y, *et al.* Upregulation of matrix metalloproteinase-9 protects against sepsis-induced acute lung injury via promoting the release of soluble receptor for advanced glycation end products [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 8889313.
- [47] Serrano-Gomez S, Burgos-Angulo G, Niño-Vargas D C, *et al.* Predictive value of matrix metalloproteinases and their inhibitors for mortality in septic patients: A cohort study [J]. *J Intensive Care Med*, 2020, 35(1): 95-103.
- [48] 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.
- [49] 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.
- [50] Rao Z P, Zhu Y T, Yang P, *et al.* Pyroptosis in inflammatory diseases and cancer [J]. *Theranostics*, 2022, 12(9): 4310-4329.
- [51] Li L P, Dickinson M S, Coers J, *et al.* Pyroptosis in defense against intracellular bacteria [J]. *Semin Immunol*, 2023, 69: 101805.
- [52] Wei Y N, Yang L, Pandeya A, *et al.* Pyroptosis-induced inflammation and tissue damage [J]. *J Mol Biol*, 2022, 434(4): 167301.
- [53] 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(1): 127.
- [54] Zhao W Y, Zhang L, Chen R, *et al.* SIRT3 protects against acute kidney injury via AMPK/mTOR-regulated autophagy [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1526.
- [55] Sun J, Zhang J X, Wang X F, *et al.* Gut-liver crosstalk in

- sepsis-induced liver injury [J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 614.
- [56] Kang K, Li N N, Gao Y, *et al.* Research progress on sepsis-related liver injury [J]. *J Transl Crit Care Med*, 2020, 2(3): 49-53.
- [57] Feng Y, Liu B Y, Zheng X, *et al.* The protective role of autophagy in sepsis [J]. *Microb Pathog*, 2019, 131: 106-111.
- [58] Ho J, Yu J, Wong S H, *et al.* Autophagy in sepsis: Degradation into exhaustion? [J]. *Autophagy*, 2016, 12(7): 1073-1082.
- [59] Biasizzo M, Kopitar-Jerala N. Interplay between NLRP3 inflammasome and autophagy [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 591803.
- [60] 李琛, 戴晨希, 阚建英. 和厚朴酚对D-氨基半乳糖/脂多糖诱导的急性肝损伤大鼠 NLRP3 炎症通路及肝细胞自噬的影响 [J]. *热带医学杂志*, 2021, 21(2): 148-151.
- [61] Hua S Y, Ma M Y, Fei X Y, *et al.* Glycyrrhizin attenuates hepatic ischemia-reperfusion injury by suppressing HMGB1-dependent GSDMD-mediated kupffer cells pyroptosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 68: 145-155.
- [62] Gofton T E, Young G B. Sepsis-associated encephalopathy [J]. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8: 557-566.
- [63] Ziaja M. Septic encephalopathy [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2013, 13(10): 383.
- [64] Gu M, Mei X L, Zhao Y N. Sepsis and cerebral dysfunction: BBB damage, neuroinflammation, oxidative stress, apoptosis and autophagy as key mediators and the potential therapeutic approaches [J]. *Neurotox Res*, 2021, 39(2): 489-503.
- [65] Li L C, Liu M C, Cao M Y, *et al.* Research progress on SIRT1 and sepsis [J]. *Histol Histopathol*, 2019, 34(11): 1205-1215.
- [66] Shehata A H, Anter A F, Ahmed A S F. Role of SIRT1 in sepsis-induced encephalopathy: Molecular targets for future therapies [J]. *Eur J Neurosci*, 2023, 58(10): 4211-4235.
- [67] 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.
- [68] Li K, Liu T X, Li J F, *et al.* rhEPO inhibited cell apoptosis to alleviate acute kidney injury in sepsis by AMPK/SIRT1 activated autophagy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 517(4): 557-565.
- [69] van der Poll T, van de Veerdonk F L, Scicluna B P, *et al.* The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets [J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(7): 407-420.
- [70] 傅育情, 胡冠宇, 钱义明. 脓毒症血流动力学障碍中的中医认识与治疗 [J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2023, 22(7): 553-556.
- [71] 崔夏雨, 姜超, 贺晨明, 等. “急性虚证”理论在急危重症中的临床应用与实践意义: 方邦江学术思想与临床经验研究 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2023, 43(8): 1439-1444.
- [72] 李魏, 俞兴群, 高志凌, 等. 厚朴排气合剂治疗脓毒症急性胃肠损伤患者的临床研究 [J]. *中国医药导报*, 2022, 19(7): 141-144.
- [73] 叶成坚. 厚朴排气合剂治疗脓毒症腑气不通证的临床疗效观察 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2022.
- [74] Satarasinghe R, Navaratne C, Subasinghe C, *et al.* An unusual cause of haemorrhagic ascites due to rupture of splenic haematoma following acute bacterial sepsis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105: S233.
- [75] Shimizu K, Ogura H, Asahara T, *et al.* Gastrointestinal dysmotility is associated with altered gut flora and septic mortality in patients with severe systemic inflammatory response syndrome: A preliminary study [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2011, 23(4): 330-335.
- [76] Liu Y T, Tan S C, Wu Y B, *et al.* The emerging role of ferroptosis in sepsis [J]. *DNA Cell Biol*, 2022, 41(4): 368-380.
- [77] Allison S J. NET-induced coagulation induces organ damage in sepsis [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13: 133.
- [78] Huang W, Chen H, He Q, *et al.* Nobiletin protects against ferroptosis to alleviate sepsis-associated acute liver injury by modulating the gut microbiota [J]. *Food Funct*, 2023, 14(16): 7692-7704.
- [79] Klingensmith N J, Chen C W, Liang Z, *et al.* Honokiol increases CD4⁺ T cell activation and decreases TNF but fails to improve survival following sepsis [J]. *Shock*, 2018, 50(2): 178-186.
- [80] 张明发, 沈雅琴. 厚朴酚与和厚朴酚对肝肾保护作用的研究进展 [J]. *抗感染药学*, 2022, 19(12): 1625-1631.
- [81] Yang J, Shang J L, Yang L X, *et al.* Nanotechnology-based drug delivery systems for honokiol: Enhancing therapeutic potential and overcoming limitations [J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 6639-6665.
- [82] Guo M M, Wu X, Feng Y F, *et al.* Research progress on the structural modification of magnolol and honokiol and the biological activities of their derivatives [J]. *Chem Biodivers*, 2023, 20(8): e202300754.
- [83] He Y, Hou X, Guo J, *et al.* Activation of a gamma-cyclodextrin-based metal-organic framework using supercritical carbon dioxide for high-efficient delivery of honokiol [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2020, 235: 115935.

[责任编辑 潘明佳]