

和厚朴酚与厚朴酚治疗免疫紊乱疾病及其免疫调控作用研究进展

秦晓颖^{1,2}, 陈文静^{1,2}, 刘玉萍^{1,2}, 张黄琴^{1,3}, 陈彦^{1,2*}

1. 南京中医药大学附属中西医结合医院, 江苏 南京 210028

2. 江苏省中医药研究院 中药组与微生态研究中心, 江苏 南京 210028

3. 南京中医药大学 中药制药过程控制与智能制造技术全国重点实验室, 江苏 南京 210023

摘要: 和厚朴酚与厚朴酚是传统中药厚朴中的双酚类活性成分, 具有抗菌、抗炎、抗氧化、抗肿瘤、神经保护等药理活性。近年来, 研究证实和厚朴酚与厚朴酚可作为潜力巨大的免疫调节剂用于感染性疾病、自身免疫疾病(过敏性哮喘、溃疡性结肠炎、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等)和癌症的治疗。通过综述和厚朴酚与厚朴酚在免疫紊乱疾病(脓毒症、自身免疫疾病)和肿瘤中的研究进展和其发挥免疫调控作用的主要分子机制, 并简介和厚朴酚与厚朴酚纳米制剂的应用, 为和厚朴酚与厚朴酚在免疫失调疾病中的进一步临床应用和开发提供理论指导和思路。

关键词: 和厚朴酚; 厚朴酚; 免疫调节; 自身免疫疾病; 肿瘤免疫; 抗菌; 抗炎; 神经保护

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)24-8602-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.24.027

Research progress on treatment of immune-disordered diseases and their immunomodulatory effects by honokiol and magnolol

QIN Xiaoying^{1,2}, CHEN Wenjing^{1,2}, LIU Yuping^{1,2}, ZHANG Huangqin^{1,3}, CHEN Yan^{1,2}

1. Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

2. Multicomponent of Traditional Chinese Medicine and Microecology Research Center, Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

3. State Key Laboratory on Technologies for Chinese Medicine Pharmaceutical Process Control and Intelligent Manufacture, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Abstract: Honokiol and magnolol are bisphenol active ingredients in traditional Chinese medicine Houpo (*Magnoliae Officinalis Cortex*), which have various pharmacological activities such as antibacterial, anti-inflammatory, antioxidant, antitumor and neuroprotective properties. Recent studies have confirmed that honokiol and magnolol can be used as potential immune modulators for the treatment of infectious diseases, autoimmune diseases (such as allergic asthma, ulcerative colitis, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, etc.) and cancer. This review summarizes the research progress of honokiol and magnolol in immune disorders (sepsis, autoimmune diseases) and cancers, and main molecular mechanisms of their immune regulatory effects. It also briefly introduces the application of nano-formulations of honokiol and magnolol, hoping to provide theoretical guidance and ideas for the further clinical application and development of honokiol and magnolol in immune disorders.

Key words: honokiol; magnolol; immunomodulation; autoimmune diseases; tumor immunity; antibacterial, anti-inflammation; neuroprotective properties

免疫系统通过免疫反应保护身体免受细菌、病毒、寄生虫、移植物和癌细胞的侵害。在病原体入侵或自身细胞变异的情况下, 免疫系统启动, 识别

并清除这些致病因素, 并在成功消除后恢复到免疫稳态。如果机体持续的免疫过度活跃或抑制, 则可能导致免疫损伤、自身免疫病或癌症的发生。临床

收稿日期: 2024-07-06

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82374045); 江苏省中医药领军人才项目(CZ2023SLJ0302); 江苏省中医药科技发展计划青年人才项目(QN202213); 江苏省中医消化肿瘤临床创新项目(2021.6)

作者简介: 秦晓颖, 女, 博士, 讲师, 从事中药调节免疫药理学研究。E-mail: shkqxy@163.com

*通信作者: 陈彦, 女, 博士, 研究员, 博士生导师, 从事抗肿瘤中药新制剂研究。E-mail: ychen202@hotmail.com

上感染性疾病出现死亡的重要原因是机体过度免疫反应造成的免疫损伤。脓毒症患者的死亡率高达 30%，是全球重症监护病房患者死亡的主要原因之一^[1]。控制感染引起的免疫损伤是脓毒症治疗的有效策略。

自身免疫疾病是一类给人类健康、经济和社会造成巨大负担的疾病。近年来，由于环境因素和病毒感染的影响，自身免疫性疾病的发病率约为总人口的 10%，给患者造成了巨大的痛苦，同时在总额上造成了比癌症更高的医疗费用支出^[2]。迄今，人类已经发现了超过 100 多种自身免疫性疾病，累及人体的多个重要器官，致残、致死率高，有导致严重的器官功能障碍甚至衰竭的风险^[1-2]。而其并发症会造成感染和心血管疾病风险，进一步增加自身免疫性疾病的危害。

自身免疫性疾病的特征是对自身的免疫耐受性崩溃，导致对自身抗原的慢性和异常免疫反应^[3]。具体而言，在环境因素、病毒感染和遗传因素影响下，自身抗原免疫耐受紊乱、机体错误地对自身抗原发生免疫反应，产生自身免疫性抗体及活性淋巴细胞，攻击自身健康细胞而引发自身免疫性疾病。自身免疫疾病的确切发病机制尚不明确，多数自身免疫疾病目前尚没有彻底治愈的方法，临床治疗多采用非甾体抗炎药、皮质类固醇激素、小分子免疫抑制剂和靶向生物制剂等药物进行治疗^[1,4]。这些药物虽能有效缓解症状，但是无法彻底治愈疾病，通常需要长期服药。激素类药物有较大的不良反应。由于患者个体差异和受累器官的敏感性不同，化学药治疗时很难使免疫系统恢复稳态，可能因为过度用药使免疫系统失衡，由过度激活转为过度抑制，长期用药造成系统性的免疫抑制，进而引起感染和恶性肿瘤的风险。而中医药调控免疫系统具有可双向调控，使免疫系统趋于平衡的优势，减少感染和恶性肿瘤的风险。源自中医药的中成药雷公藤多苷片和白芍总苷片已广泛用于自身免疫疾病的治疗且具有较好的疗效。因此，通过中医药调节免疫系统功能，治疗免疫失调相关的疾病可能是更好的治疗方案。厚朴具有燥湿消痰、下气除满的功效，可以治疗咳嗽、腹胀、便秘等呼吸系统和消化系统疾病。厚朴用于半夏厚朴汤、桂枝厚朴杏子汤、厚朴麻黄汤等中药方剂，对过敏性哮喘等自身免疫疾病有较好的临床疗效^[5-7]，此外，最近的研究发现厚朴中主要活性成分和厚朴酚与厚朴酚可以调控肿瘤免疫微

环境，促进抗肿瘤免疫^[8-9]。本文综述了和厚朴酚与厚朴酚的免疫调节作用和其机制，期望为开发创新的免疫调节剂治疗免疫紊乱疾病提供理论依据和研究思路。

1 和厚朴酚与厚朴酚概述

和厚朴酚与厚朴酚为厚朴 *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、根皮及枝皮的提取物。二者互为同分异构体，均为联苯酚类化合物，是厚朴提取物中的主要生物活性成分^[10]。厚朴干皮和枝皮中和厚朴酚的质量分数为 0.60%~1.24%，厚朴酚的质量分数为 0.66%~1.58%；厚朴根皮中和厚朴酚的质量分数为 2.10%~9.83%，厚朴酚的质量分数为 4.32%~7.79%；和厚朴酚与厚朴酚的总体比例约为 1:1^[11-12]。和厚朴酚与厚朴酚为厚朴中的木脂素类活性物质，分子式均为 $C_{18}H_{18}O_2$ 。厚朴酚化学名 5',5'-二烯丙基 2,2'-联苯二酚，相对分子质量为 266.32，熔点 102 °C。和厚朴酚化学名 3',5'-二-2-丙烯基-1,1'-联苯-2,4'-二酚，相对分子质量为 266.33，熔点 87.5 °C。厚朴酚、和厚朴酚均为棕褐色至白色精细粉末，单体均为无色针状结晶，均难溶于水，易溶于苯、乙醚、氯仿、乙醇等有机溶剂。

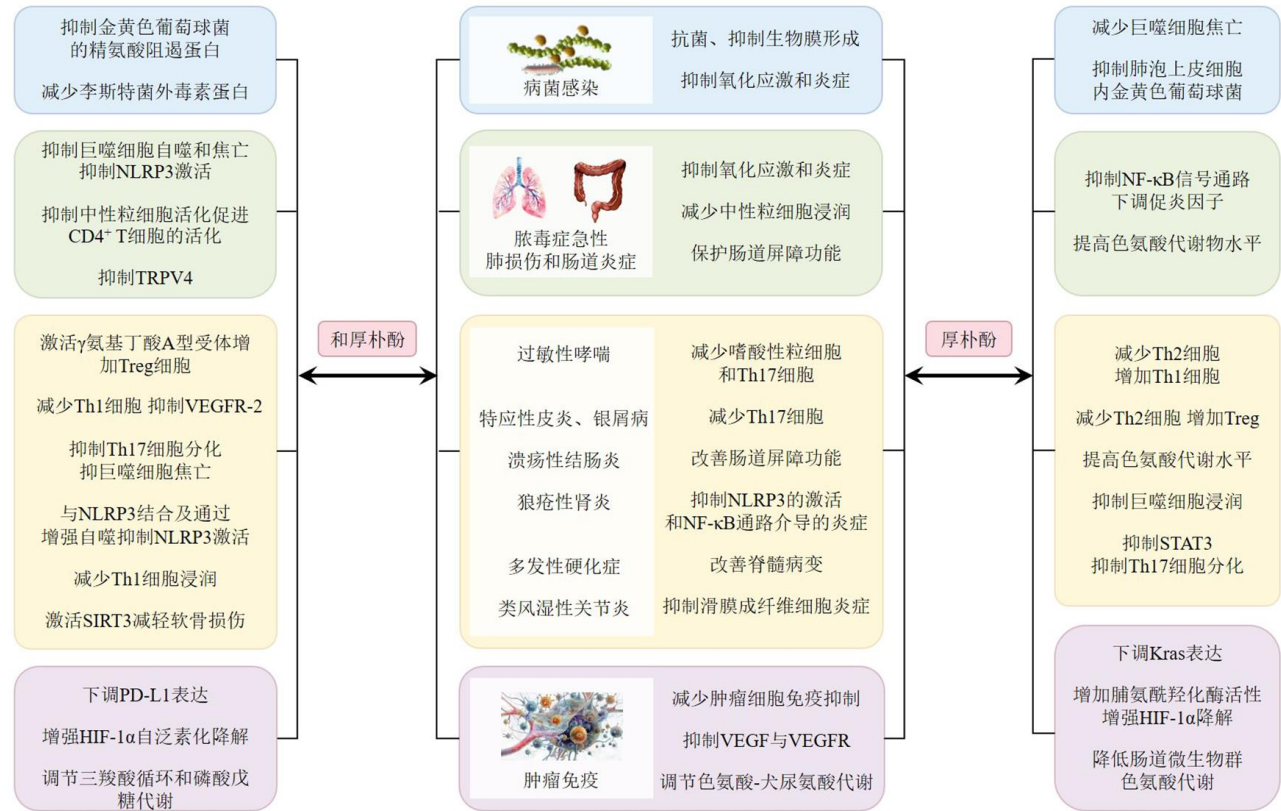
和厚朴酚与厚朴酚具有广泛的药理活性，其酚羟基易被氧化，具有抗氧化、清除自由基的作用^[10]。此外，和厚朴酚与厚朴酚具有抗菌、抗炎、抗病毒、抗肿瘤、调节胃肠运动、神经保护和抗抑郁等药理作用^[10,13-14]。近年来的研究发现，二者对于细菌感染、自身免疫疾病和肿瘤等免疫失调疾病具有治疗作用^[8-10,15]。口服和厚朴酚与厚朴酚在动物实验和临床研究中已被确定为基本安全，目前尚未发现其有明显的不良反应^[10,16]。

2 在免疫紊乱疾病中的研究

近年来研究发现，和厚朴酚与厚朴酚在治疗感染性疾病、自身免疫疾病和调控肿瘤免疫方面均有一定的疗效，本文主要对和厚朴酚与厚朴酚在不同免疫紊乱疾病中的免疫调控作用和机制进行综述（图 1）。

2.1 缓解感染性疾病损伤

和厚朴酚与厚朴酚均具有抗生素样作用，能够减少病菌感染和生物膜形成，抑制氧化应激和炎症反应，改善脓毒症急性肺损伤和肠道炎症，从而治疗脓毒症等感染性疾病。



NF-κB-核因子-κB; NLRP3-NOD 样受体热蛋白结构域 3; Th1-辅助型 T 细胞 1; VEGF-血管内皮生长因子; STAT-信号转导及转录激活蛋白; HIF-1α-缺氧诱导因子-1α; Kras-Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物; TRPV4-瞬时感受器电位香草酸受体 4。

NF-κB-nuclear factor-κB; NLRP3-NOD like receptor family pyrin domain containing 3; Th1-helper T cell 1; VEGF-vascular endothelial growth factor; STAT-signal transducer and activator of transcription; HIF-1α-hypoxia-inducible factor-1α; Kras-Kirsten ratsarcoma viral oncogene homolog; TRPV4-transient receptor potential vanilloid 4。

图 1 和厚朴酚与厚朴酚在免疫失调疾病中的作用及机制

Fig. 1 Effects and mechanisms of honokiol and magnolol on immune disorders

2.1.1 抑制细菌感染和生物膜形成 和厚朴酚与厚朴酚可以抑制马链球菌、金黄色葡萄球菌、霍乱弧菌、李斯特菌等细菌感染。马链球菌是一种人畜共患细菌病原体，可引起感染和脑膜炎、心内膜炎和肺炎等可能危及生命的疾病。厚朴酚可以抑制马链球菌感染并通过下调焦亡相关蛋白的表达，减少被感染的巨噬细胞的细胞膜孔形成，从而抑制后续的炎症^[17]。和厚朴酚与厚朴酚均可以抑制金黄色葡萄球菌感染，减少细菌生物膜的形成^[17-19]。和厚朴酚可以通过靶向精氨酸阻遏蛋白抑制金黄色葡萄球菌的生长和生物膜形成^[18]。厚朴酚可抑制人肺泡上皮细胞对金黄色葡萄球菌的内化，减少感染^[19]。除了抗菌活性外，和厚朴酚与厚朴酚均能够减少巨噬细胞响应脂多糖产生的活性氧和炎症因子，通过抗氧化和抗炎延长细菌感染后机体的存活时间^[19-21]。李斯特菌作为致命的食源性病原体。和厚朴酚可通过抑制李斯特菌的活性和减少李斯特菌分泌的外毒素

蛋白减少巨噬细胞产生的炎症因子，从而减轻李斯特菌感染造成的毒性^[21]，厚朴酚对李斯特菌感染是否有作用尚不清楚，仍有待进一步研究。

2.1.2 改善脓毒症急性肺损伤和肠道炎症 临床上脓毒症感染常引起急性肺损伤和肠道炎症。和厚朴酚与厚朴酚均可显著抑制脓毒症造成的肺损伤并均能通过保护肠道屏障功能显著改善脓毒症造成的肠道炎症^[22-24]。厚朴酚主要通过抗炎和抗氧化作用缓解急性肺损伤和肠道炎症。厚朴酚通过抑制 NF-κB 信号通路，下调促炎因子如肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-1β (interleukin-1β, IL-1β) 和 IL-6 的表达，减少肺部中性粒细胞和巨噬细胞的浸润，从而抑制脂多糖诱导的急性肺损伤和肠道炎症^[22-23]。和厚朴酚主要通过抑制巨噬细胞和支气管上皮细胞的细胞焦亡发挥抗炎作用^[15]。和厚朴酚可通过激活巨噬细胞的沉默调节蛋白 1 (sirtuin 1, SIRT1)、哺乳动物雷帕霉素

C1 (mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1) 和核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) 介导的自噬通路抑制 NLRP3 的激活从而抑制细胞焦亡, 减少炎症因子的生成^[24-26]。Cai 等^[25]研究发现氨基酸转运体溶质载体家族 3 成员 2 (solute carrier family 3 member 2, SLC3A2) 是和厚朴酚的直接结合靶标, 其能够通过促进 SLC3A2 的降解, 抑制 mTORC1 的活性, 促进自噬从而抑制 NLRP3 的激活, 进而发挥抗炎作用。此外, 中性粒细胞的过度聚集和功能失调是脓毒症损伤的关键。感染发生后, 骨髓产生的中性粒细胞迁移至感染区域, 释放中性粒细胞外诱捕网 (neutrophil extracellular traps, NETs) 发挥抗菌作用。然而在脓毒症中, 中性粒细胞凋亡延迟, 不能被有效清除, 导致其在靶器官内大量聚集, 造成血管内皮细胞损伤和血栓形成, 并通过诱导 T 细胞凋亡造成免疫抑制和持续存在的炎症^[27-28]。和厚朴酚可以抑制氧化应激, 抑制中性粒细胞甲酰肽受体 1 的激活, 从而抑制中性粒细胞活化^[29], 但其对脓毒症疾病条件下中性粒细胞炎性细胞死亡和细胞 NETs 释放的影响仍有待进一步研究。此外, 和厚朴酚可以通过促进树突状细胞的活化增加小鼠脾脏 CD4⁺ T 细胞数目, 减少脓毒症后的免疫抑制从而减轻脓毒症损伤^[30]。

2.2 治疗自身免疫疾病

2.2.1 过敏性哮喘 过敏性哮喘是由过敏原引起的气道慢性炎症疾病, Th2 在其发病机制中起重要作用。Th2 细胞因子如 IL-4、IL-5 和 IL-13 可以促进免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 的合成并促进嗜酸性粒细胞聚集和浸润, 造成气道高反应性; 而 Th1 细胞因子中的 γ 干扰素可以抑制 IgE 合成^[31-33]。此外, Th17 和其细胞因子 IL-17 可在气道中募集中性粒细胞加剧炎症和哮喘; 而调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs) 可抑制炎症和过敏反应^[31-33]。和厚朴酚与厚朴酚均可抑制过敏性哮喘的慢性炎症, 但机制并不相同^[32-33]。和厚朴酚不能减少 Th2 细胞因子, 但能通过激活 γ 氨基丁酸 A 型受体减少 B 细胞和 T 细胞促炎因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-17 的分泌, 增加 Tregs 的数目, 抑制嗜酸性粒细胞的浸润, 从而减轻肺部炎症和免疫反应^[32]。厚朴酚 50 mg/kg 可调节 Th1/Th2 细胞因子平衡, 并抑制哮喘模型中免疫细胞 (嗜酸性粒细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和 Th17 细胞) 的浸润。厚朴酚可通过抑

制 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) /STAT/Notch1 通路减少 Th17 细胞数目和细胞因子 (IL-17A、IL-6) 水平, 降低肺泡灌洗液中的 Th2 细胞因子 (IL-4、IL-5、IL-13) 并提高 Th1 细胞因子 γ 干扰素水平^[33]。

2.2.2 特应性皮炎和银屑病 Th17 和 Treg 细胞的比例失衡在特应性皮炎的发病机制中具有关键作用。厚朴酚 10 mg/kg 可显著缓解特应性皮炎的皮肤病变严重程度, 逆转肥大细胞的聚集, 并显著抑制外周血中 IgE 水平的升高^[34]。其机制为厚朴酚可降低特应性皮炎小鼠淋巴结中 Th17 细胞比例, 提高 Treg 细胞比例, 并通过抑制 T 细胞向 Th2 和 Th17 分化, 抑制皮肤中的特应性皮炎样反应^[34]。Th1 和 Th17 细胞浸润过多及血管扩张、血管生成增多是银屑病的主要病理特征。0.1% 的和厚朴酚可改善咪喹莫特诱导的银屑病样皮炎。和厚朴酚 20 μ g/mL 可显著降低 CD4⁺ T 细胞中 Th1/Th2 的值并抑制 TNF- α 诱导的内皮细胞 NF- κ B 和 VEGFR-2 激活, 抑制 TNF- α 和 γ 干扰素的表达^[35]。厚朴酚 300 μ g/mL 能通过抑制 IL-23 改善银屑病的皮肤屏障功能, 但对银屑病病理特征的直接改善不明显^[36]。

2.2.3 溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) UC 是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病, 目前病因不明, 病程漫长, 常反复发作。结肠上皮损伤和免疫反应失调是 UC 进展和恶化的关键因素。和厚朴酚与厚朴酚均可明显改善葡聚糖硫酸钠盐诱导的结肠炎小鼠的体质量减轻和结肠长度缩短, 减弱疾病活动指数并改善组织病理学炎症表现^[37-39]。和厚朴酚与厚朴酚均可抑制原代结肠上皮细胞的坏死性凋亡^[40], 并通过上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 抑制 NF- κ B 通路, 减少 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和 γ 干扰素等炎症因子分泌, 改善肠道屏障功能缓解 UC^[37-38,41-43]。和厚朴酚可以通过激活 SIRT3 来抑制 STAT3 及维 A 酸相关孤儿受体 γ (RAR-related orphan receptor γ , ROR γ) 信号通路从而调节 Th17 细胞分化, 通过促进腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 和 Nrf2/血红素环氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 信号通路改善肠道屏障功能; 并能通过抑制消皮素 D (gasdermin-D, GSDMD) 介导的巨噬细胞焦亡改善结肠炎的症状^[37,41-42]。此外, 和厚朴酚可与 TRPV4 的 ATP 结合位点竞争性结合, 通过抑制 TRPV4 活性改善内皮细胞通透性, 减少免疫细胞浸润, 缓解

炎症性肠病^[43]。厚朴酚 10 mg/kg 可有效逆转结肠炎小鼠的血清代谢异常,提高色氨酸代谢物的水平,从而调节肠道免疫反应和稳态^[39]。

2.2.4 狼疮性肾炎 狼疮性肾炎是系统性红斑狼疮的常见并发症和导致死亡的主要原因。和厚朴酚与厚朴酚均可通过抑制炎症小体 NLRP3 的激活和 NF- κ B 通路减少炎症因子分泌,从而减少血清抗双链 DNA 自身抗体、巨噬细胞及中性粒细胞浸润和肾小球纤维蛋白样坏死,进而改善狼疮性肾炎肾脏病理学评分^[44-45]。和厚朴酚可以增强 SIRT1 介导的巨噬细胞自噬通路,抑制 NLRP3 的激活。此外,和厚朴酚还可与 NLRP3 发生直接相互作用,从而抑制 NLRP3 诱导的肾脏驻留巨噬细胞的活化,对狼疮性肾炎起到预防和治疗作用^[44]。厚朴酚可以减少 F4/80⁺巨噬细胞在肾脏的浸润从而缓解肾脏炎症,其具体机制尚不明确^[45]。

2.2.5 多发性硬化症 多发性硬化症是一种由免疫系统错误攻击髓鞘造成的中枢神经系统疾病。厚朴酚为 STAT3 抑制剂,可通过抑制 Th17 细胞分化治疗多发性硬化症^[46]。在体内,厚朴酚能缓解实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠的体质量减轻,改善脊髓病变,减少脊髓中淋巴细胞尤其是 Th17 细胞的数量和血清中的 IL-17A 炎症因子水平^[46]。和厚朴酚脂质体在多发性硬化症中具有较好的疗效^[47]。和厚朴酚脂质体可减少活化的小胶质细胞和脊髓中浸润的 Th1 细胞来抑制脊髓脱髓鞘和炎症,改善多发性硬化症的严重程度^[47]。

2.2.6 类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) RA 是一种以侵蚀性关节炎为特征的全身性慢性炎症性疾病,其发病机制与多种因素造成的免疫耐受破坏和滑膜炎有关。炎症因子尤其是 TNF- α 的过度产生促使 T 细胞分化为 Th1 和 Th17 细胞,产生和释放大量炎症因子,并使 B 细胞产生抗瓜氨酸蛋白抗体等自身抗体,进而触发巨噬细胞和滑膜成纤维细胞的免疫反应,导致滑膜成纤维细胞增生和炎症,最终造成永久性软骨及骨骼损伤。和厚朴酚能有效抑制 RA 滑膜成纤维细胞的增殖,并能抑制免疫细胞浸润及保护软骨细胞的能量代谢平衡,从而缓解 RA^[48-51]。和厚朴酚能抑制 Ras 相关 C3 肉毒杆菌毒素底物 2 蛋白的表达并抑制蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 和细胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular regulated protein kinase 1/2, ERK1/2) 磷酸化,通过抑制炎症相关通路,减少

TNF- α 和其诱导的其他炎症因子的表达,降低免疫细胞浸润^[48-50]。和厚朴酚可以激活 SIRT3,恢复软骨细胞受损的线粒体呼吸链,从而减轻软骨损伤缓解关节炎^[51]。厚朴酚能抑制 IL-1 β 诱导的滑膜成纤维细胞 NF- κ B 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路的激活从而缓解关节炎^[52]。Th1 和 Th17 细胞过度激活及 Treg 的减少和功能失调在 RA 的发病过程中具有重要作用,以往的研究发现和厚朴酚与厚朴酚在其他自身免疫疾病中均具有抑制 Th17 细胞激活,增加 Treg 细胞数目的作用,但在 RA 中是否具有相似的作用仍有待进一步研究。

2.3 对肿瘤免疫的影响

2.3.1 改善肿瘤细胞造成的免疫抑制 和厚朴酚可抑制肿瘤细胞免疫检查点细胞程序性死亡配体 1 (programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1) 的表达,增强 T 细胞介导的抗肿瘤免疫。和厚朴酚可以在磷酸酶张力蛋白同源物缺陷性神经胶质瘤、乳腺癌、前列腺癌、非小细胞肺癌和肾癌细胞中通过抑制磷脂酰肌醇激酶磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) /mTOR 通路的激活,下调 PD-L1 的表达,并减少与肿瘤细胞共培养的 T 细胞凋亡^[8,53-55]。和厚朴酚能够与 PD-L1 直接结合 (结合亲和力为 66 μ mol/L),显著降低肿瘤细胞 PD-L1 的表达,增强 T 细胞对肿瘤细胞的杀伤能力^[8,53]。和厚朴酚 20 mg/kg 可以促进 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞浸润,从而抑制荷瘤小鼠非小细胞肺癌的肿瘤生长^[8]。厚朴酚可降低肿瘤 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物 (Kirsten ratsarcoma viral oncogene homolog, Kras) 的表达,改善肿瘤免疫抑制。Kras 是最为常见的致癌驱动基因,约 17% 实体瘤具有 Kras 突变 (包括约 90% 的胰腺癌、50% 的结肠癌和 25% 的肺癌)^[9]。Kras 信号可通过下调原癌基因抑制干扰素信号通路,下调干扰素调节因子 2,并促进人类肺泡细胞中 IL-8、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、趋化因子配体 12 等细胞因子和趋化因子的分泌,促进肿瘤免疫微环境对骨髓来源抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 和肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs) 的招募并增加 Treg 细胞的数量,造成免疫抑制^[56-57]。厚朴酚显著降低脂多糖和 γ 干扰素诱导下胃癌细胞 Kras 和 Toll 样受体 4 的表达^[9]。Kras 与厚朴酚分子对接结合能约为 -6.9 kcal/mol^[9],厚朴酚

能否与 Kras 蛋白直接结合抑制其活性仍有待进一步实验验证。

2.3.2 抑制 VEGF 生成促进抗肿瘤免疫 VEGF 的生成受到 HIF-1 α 的调控。和厚朴酚与厚朴酚均可通过抑制 HIF-1 α 的表达,减少 VEGF 的生成。和厚朴酚通过募集 2 种 E3 泛素连接酶增强 HIF-1 α 的自泛素化和降解^[58]。而厚朴酚通过增加脯氨酰羟化酶活性增强 HIF-1 α 蛋白的降解^[59]。因此二者均可抑制 HIF-1 α 下游 VEGF 的生成,进而减轻缺氧造成的肿瘤血管新生和血管通透性增加。此外,和厚朴酚与厚朴酚均可与 VEGFR-2 结合,抑制其活性从而抑制血管新生^[60]。和厚朴酚通过氢键和范德华力与 VEGFR-2 结合,其与 VEGFR-2 的亲合能力高于厚朴酚^[60]。VEGF 和 VEGFR-2 除了能够促进肿瘤血管新生,还能共同抑制 CD8⁺ T 细胞的浸润,增加其细胞免疫检查点分子 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白-3 的表达,抑制髓系来源的树突状细胞成熟,并增加 MDSCs、TAMs 和 Treg 细胞的募集,从而抑制 CD8⁺ T 细胞的抗肿瘤活性^[61]。贝伐单抗等 VEGF 抑制剂能够促进 CD8⁺ T 细胞浸润并提高其抗肿瘤活性。和厚朴酚与厚朴酚能否通过抑制 VEGF 和 VEGFR-2 促进 T 细胞浸润和抗肿瘤免疫仍有待进一步研究。

2.3.3 通过代谢重编程影响肿瘤免疫 色氨酸-犬尿氨酸代谢途径在肿瘤免疫逃逸中发挥重要的作用。具体而言,肿瘤和 MDSCs 等抑制性免疫细胞通过分泌吲哚胺 2,3-双加氧酶和色氨酸 2,3-双加氧酶,耗竭肿瘤微环境中的色氨酸,抑制 T 细胞的增殖^[62]。而色氨酸主要代谢产物犬尿氨酸可作为芳香烃受体的激动剂,促进 T 细胞向 Treg 分化和促进 MDSCs 增殖,造成免疫抑制^[62]。和厚朴酚与厚朴酚均能调节色氨酸-犬尿氨酸代谢途径。在 Apc^{Min/+} 的结直肠癌模型中,口服和厚朴酚可以影响色氨酸代谢,减少犬尿氨酸的生成,还能够调控三羧酸循环和磷酸戊糖代谢途径,抑制结直肠癌^[63]。厚朴酚能影响肠道微生物群的色氨酸-犬尿氨酸代谢途径,抑制犬尿氨酸/色氨酸的值,促进结直肠癌细胞凋亡^[64]。和厚朴酚与厚朴酚影响色氨酸-犬尿氨酸代谢途径的具体机制仍有待探索和研究。

3 主要免疫调控作用和分子机制

和厚朴酚与厚朴酚在脓毒症、自身免疫疾病和癌症中主要通过调控巨噬细胞极化和焦亡、树突状细胞的激活、T 淋巴细胞分化和肿瘤细胞抗原呈递

及免疫抑制,发挥多种免疫调节作用。

3.1 激活 PPAR γ 抑制 NF- κ B 通路减少脂多糖诱导的巨噬细胞极化

和厚朴酚与厚朴酚均可通过激活 PPAR γ 抑制 NF- κ B 通路减少脂多糖诱导的巨噬细胞 M₁ 极化,促进 M₂ 极化^[15,65-69]。和厚朴酚对 PPAR γ 的激活能力高于厚朴酚,半数效应浓度分别为 3.9、17.7 μ mol/L^[69-70]。和厚朴酚与厚朴酚对脂多糖诱导的 RAW264.7 细胞一氧化氮生成具有更强的抑制作用,半数抑制浓度分别为 (3.3 $\pm$ 1.2) 和 (15.8 $\pm$ 0.3) μ mol/L^[66]。二者均可调节 MAPK/c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)/Nrf2 通路,和厚朴酚还可抑制蛋白激酶 C 通路,厚朴酚可调节 PI3K/Akt 通路,从而抑制脂多糖诱导的巨噬细胞的 M₁ 极化,增强 M₂ 极化^[65,67-70]。

3.2 抑制 NLRP3 的激活减少巨噬细胞焦亡

和厚朴酚与厚朴酚均能通过激活自噬通路抑制 NLRP3 的激活,减少炎症因子的生成,抑制巨噬细胞焦亡。和厚朴酚可通过调控 mTORC1 自噬通路或直接与 NLRP3 结合,抑制 NLRP3 的激活^[24-26]。和厚朴酚可激活 SIRT1 和 Nrf2 及抑制 SLC3A2 表达,从而抑制 mTORC1,促进巨噬细胞自噬,进而抑制 NLRP3 的激活^[24-26]。此外,和厚朴酚可以通过抑制 GSDMD 减少巨噬细胞的焦亡。厚朴酚则主要通过 Nrf2/HO-1 自噬通路抑制 NLRP3 的激活,减少巨噬细胞焦亡^[71]。

3.3 调控树突状细胞激活和 T 淋巴细胞分化减少过敏反应

在特应性皮炎、过敏性哮喘、免疫性肝纤维化和 UC 等自身免疫疾病中,和厚朴酚与厚朴酚均可以抑制 CD4⁺ Th0 向 Th17 细胞分化,并增加 T 细胞向 Treg 细胞分化,但对 Th1 和 Th2 细胞的分化二者作用相反^[30-33,44,72]。和厚朴酚与厚朴酚均能够调控脂多糖刺激下树突状细胞的激活和炎症反应。和厚朴酚通过抑制 NF- κ B 和 MAPK 通路减少脂多糖刺激下人单核细胞来源的树突状细胞的成熟和炎症反应。具体而言,和厚朴酚可减少脂多糖刺激下树突状细胞 p38、ERK1/2、JNK1/2 等磷酸化水平,抑制树突状细胞抗原呈递蛋白 (CD40、CD80、CD86 等) 的表达,减少树突状细胞介导的炎症^[73]。厚朴酚可以通过增加髓样树突状细胞与淋巴样树突状细胞的比例来增加 IL-10/ γ 干扰素的值,诱导 T 细胞从 Th0 到 Th2 表型的分化,从而抑制过敏

反应^[74]。

3.4 造成肿瘤细胞线粒体损伤促进抗原呈递改善免疫抑制

靶向肿瘤细胞的线粒体呼吸可以抑制肿瘤生长并促进免疫微环境的重塑。线粒体呼吸链复合物 I (mitochondrial respiratory chain complex I, Complex I) 抑制剂可以抑制线粒体氧化磷酸化从而抑制肿瘤细胞增殖, 并能够减少肿瘤中 MDSCs 和 TAMs 的数目, 增加活化的效应 T 细胞浸润^[75]。和厚朴酚可以通过抑制 Complex I 诱导线粒体活性氧的生成, 引发细胞凋亡, 从而抑制肺鳞状细胞癌肿瘤的增殖^[76-77]。在胆管癌中, 和厚朴酚可增强肿瘤免疫原性并促进树突状细胞的激活和抗原呈递, 且可有效激活肿瘤细胞凋亡, 增加损伤相关分子模式的释放, 促进树突状细胞的激活进而促进 T 细胞的增殖和 γ 干扰素及 IL-12 等细胞因子的产生, 增强 T 细胞的抗肿瘤杀伤力^[78]。厚朴酚同样可通过调控肿瘤细胞的线粒体呼吸抑制肿瘤细胞增殖。其可通过诱导线粒体去极化, 导致线粒体过度碎裂, 增加线粒体活性氧, 并通过 p53 通路促进线粒体介导的细胞凋亡, 抑制神经母细胞瘤、结直肠癌黑色素瘤和骨肉瘤细胞的肿瘤生长^[79-81]。同时, 厚朴酚可以通过促进线粒体自噬抑制肿瘤细胞的凋亡, 厚朴酚与线粒体自噬抑制剂联用可显著提高其抗肿瘤活性^[79]。

4 结语与展望

和厚朴酚与厚朴酚通过影响巨噬细胞极化与焦亡、树突状细胞激活和抗原呈递、T 淋巴细胞分化和抗肿瘤活性等免疫细胞的功能在感染性疾病、自身免疫疾病和调控肿瘤微环境中发挥作用, 并能通过抗菌、抗炎、抑制免疫细胞浸润和调控肠道屏障功能发挥免疫调控作用。

和厚朴酚与厚朴酚均难溶于水, 易溶于脂, 易透过血脑屏障, 有利于中枢神经系统疾病如脑缺血、阿尔茨海默病、脑胶质瘤等疾病的治疗^[82-84]。和厚朴酚与厚朴酚水溶性和口服生物利用度均较低, 且体内代谢较快, 胃肠道稳定性差, 严重限制了临床应用^[85-86]。目前药剂学有多种方法将和厚朴酚与厚朴酚制备成纳米尺寸的制剂, 以提高水溶性、生物利用度和胃肠稳定性。和厚朴酚是高渗透性药物而厚朴酚的渗透性较低^[85-87], 影响二者渗透性的具体原因和因素尚不清楚。高溶解度和高渗透性的药物有较高的口服生物利用度。和厚朴酚的高渗透性使其制剂通过提高水溶性就可以有较好的生物利用

度, 而厚朴酚因为渗透性较差需要更多的辅料和制剂工艺来增加渗透性, 如通过增加透明质酸修饰的方式来提高药物递送效率。

和厚朴酚的自组装纳米粒与和厚朴酚脂质体在肿瘤治疗中有较好的临床应用前景。纳米颗粒由于增强的渗透性和保留性效应而表现出优异的肿瘤靶向能力。和厚朴酚超分子自组装纳米粒可以在 p53 突变结直肠癌中实现高效免疫治疗^[88]。该纳米颗粒中的和厚朴酚通过氢键和疏水性形成自组装, 其制备不需要水溶液中的分子前体或赋形剂, 是安全且分子经济的制备方式^[88]。和厚朴酚脂质体制备成的冻干粉在治疗成人晚期实体瘤患者的 I 期临床试验 (CTR20170822) 中, 已发现其对胶质细胞瘤患者有较好的治疗作用。和厚朴酚脂质体可通过调节巨噬细胞极化, 减少肿瘤组织中 TAMs 的比例抑制胶质母细胞瘤生长^[89]。和厚朴酚脂质体还可通过抑制 ERK/p38 MAPK 信号促进人髓母细胞瘤的凋亡, 抑制其生长^[90]。

厚朴酚纳米制剂可显著提高厚朴酚的口服生物利用度, 对哮喘、急性胃损伤和 UC 的治疗有很好的疗效^[91-94]。在小鼠哮喘模型中, 载有厚朴酚的聚乙丙交酯-聚乙二醇纳米颗粒可显著降低气道高反应性、肺组织嗜酸性粒细胞浸润、减少 Th2 (IL-4、IL-13、TGF- β 1) 和 Th17 型细胞因子 (IL-17A) 及过敏原特异性 IgE 的生成, 并抑制气道胶原沉积和气道黏液分泌过多^[91]。硫代牛血清白蛋白修饰的厚朴酚纳米粒通过激活 Nrf2 通路抑制活性氧生成, 发挥抗氧化和抗炎功效, 缓解乙醇引起的急性胃溃疡^[92]。透明质酸功能化的厚朴酚硫代牛血清白蛋白-厚朴酚纳米粒具有显著的巨噬细胞靶向性, 并且能够增强结肠上皮细胞的吸收。其可通过调节炎症因子和紧密连接蛋白促进结肠黏膜屏障修复, 缓解 UC^[93]。透明质酸功能化的双十二烷基二甲基溴化铵/聚乙丙交酯厚朴酚脂质-聚合物混合纳米颗粒同样能够通过抗炎和促进结肠黏膜屏障修复, 在 UC 中有很好的疗效^[94]。因此, 和厚朴酚与厚朴酚的纳米制剂可以有效提高和厚朴酚与厚朴酚的生物利用度和药效, 未来在感染性疾病、自身免疫疾病和肿瘤的治疗中有广阔的临床应用前景。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Weng L, Xu Y, Yin P, *et al.* National incidence and mortality of hospitalized sepsis in China [J]. *Crit Care*,

- 2023, 27(1): 84.
- [2] Conrad N, Misra S, Verbakel J Y, *et al.* Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: A population-based cohort study of 22 million individuals in the UK [J]. *Lancet*, 2023, 401(10391): 1878-1890.
- [3] Holborough-Kerkvliet M D, Kroos S, van de Wetering R, *et al.* Addressing the key issue: Antigen-specific targeting of B cells in autoimmune diseases [J]. *Immunol Lett*, 2023, 259: 37-45.
- [4] Long Z Y, Zeng L T, He Q, *et al.* Research progress on the clinical application and mechanism of igitatimod in the treatment of autoimmune diseases and rheumatic diseases [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1150661.
- [5] 孙宇博, 范欣生, 杨耀景, 等. 厚朴麻黄汤的研究现状与展望 [J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(12): 1249-1259.
- [6] 何琛璐, 王雪君, 刘润武, 等. 桂枝加厚朴杏子汤联合孟鲁司特钠对咳嗽变异性哮喘患者的临床疗效 [J]. 中成药, 2021, 43(10): 2690-2694.
- [7] 李琦, 唐以军, 王梅芳. 半夏厚朴汤治疗咳嗽变异性哮喘的网络药理学研究 [J]. 西部中医药, 2023, 36(1): 23-29.
- [8] Luo L X, Wu T, Ji M R, *et al.* Honokiol suppress the PD-L1 expression to improve anti-tumor immunity in lung cancer [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 133: 112098.
- [9] Li M Y, Tao J, Qian R, *et al.* Development of alternative herbals remedy for gastric cancer based on transcriptomic analysis of immune infiltration and ferroptosis [J]. *Front Genet*, 2023, 14: 1086368.
- [10] 王锋, 姜宁, 罗颖, 等. 和厚朴酚药理作用研究新进展 [J]. 中药材, 2023, 44(5): 1273-1277.
- [11] 苏孙卿. 不同林龄对厚朴人工林生长及厚朴酚与和厚朴酚含量的影响 [J]. 安徽农业科学, 2023, 51(8): 113-116.
- [12] 刘瑞连, 鲁翠香, 蒋孟良, 等. 不同产地厚朴中厚朴酚与和厚朴酚含量比较研究 [J]. 时珍国医国药, 2022, 33(8): 1996-1997.
- [13] 张明发, 沈雅琴. 厚朴酚及和厚朴酚抗抑郁药理作用及机制的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(2): 450-456.
- [14] 张明发, 沈雅琴. 厚朴酚及和厚朴酚防治高血糖、高脂血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.
- [15] 范丁兴, 任鑫悦, 王宇航, 等. 和厚朴酚治疗脓毒症器官损伤作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(13): 4633-4642.
- [16] Sarrica A, Kirika N, Romeo M, *et al.* Safety and toxicology of magnolol and honokiol [J]. *Planta Med*, 2018, 84(16): 1151-1164.
- [17] Liu Y X, Lu M J, Sun Q, *et al.* Magnolol attenuates macrophage pyroptosis triggered by *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 131: 111922.
- [18] 李君桐, 邓凯红, 戈丽莎, 等. 和厚朴酚靶向 ArgR 抗 MRSA 活性初步验证及生物信息学预测 [J]. 中国测试, 2024, 1674-5124.
- [19] Choi E J, Kim H I, Kim J A, *et al.* The herbal-derived honokiol and magnolol enhances immune response to infection with methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) and methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2015, 99(10): 4387-4396.
- [20] 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]. 中草药, 2021, 44(12): 2739-2746.
- [21] Meng R Z, Zhao Z W, Guo N, *et al.* Effect of honokiol on exotoxin proteins listeriolysin O and p60 secreted by *Listeria monocytogenes* [J]. *J Med Microbiol*, 2015, 64(12): 1474-1480.
- [22] Fu Y H, Liu B, Feng X S, *et al.* The effect of magnolol on the Toll-like receptor 4/nuclear factor κ B signaling pathway in lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 689(1/2/3): 255-261.
- [23] Mao S H, Feng D D, Wang X, *et al.* Magnolol protects against acute gastrointestinal injury in sepsis by down-regulating regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted [J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(34): 10451-10463.
- [24] Pan X M, Hua Z, Fan G C, *et al.* Inflammatory suppression and immunity regulation benefits of honokiol in a rat model of acute peritonitis via the regulation of NLRP3 inflammasome and Sirt1/autophagy axis [J]. *Histol Histopathol*, 2024, 39(7): 921-934.
- [25] Cai X Y, Jiang X Q, Zhao M, *et al.* Identification of the target protein and molecular mechanism of honokiol in anti-inflammatory action [J]. *Phytomedicine*, 2023, 109: 154617.
- [26] 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.
- [27] Zhang H, Wang Y, Qu M D, *et al.* Neutrophil, neutrophil extracellular traps and endothelial cell dysfunction in sepsis [J]. *Clin Transl Med*, 2023, 13(1): e1170.
- [28] Kwok A J, Allcock A, Ferreira R C, *et al.* Neutrophils and emergency granulopoiesis drive immune suppression and

- an extreme response endotype during sepsis [J]. *Nat Immunol*, 2023, 24(5): 767-779.
- [29] Liu F C, Yu H P, Syu Y T, *et al*. Honokiol suppresses formyl peptide-induced human neutrophil activation by blocking formyl peptide receptor 1 [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 6718.
- [30] 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.
- [31] Zhang B B, Zeng M N, Zhang Q Q, *et al*. *Ephedrae Herba* polysaccharides inhibit the inflammation of ovalbumin induced asthma by regulating Th1/Th2 and Th17/Treg cell immune imbalance [J]. *Mol Immunol*, 2022, 152: 14-26.
- [32] Munroe M E, Businga T R, Kline J N, *et al*. Anti-inflammatory effects of the neurotransmitter agonist honokiol in a mouse model of allergic asthma [J]. *J Immunol*, 2010, 185(9): 5586-5597.
- [33] Huang Q, Han L L, Lv R, *et al*. Magnolol exerts anti-asthmatic effects by regulating Janus kinase-signal transduction and activation of transcription and Notch signaling pathways and modulating Th1/Th2/Th17 cytokines in ovalbumin-sensitized asthmatic mice [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2019, 23(4): 251-261.
- [34] Lee J H, Im D S. Magnolol reduces atopic dermatitis-like symptoms in BALB/C mice [J]. *Life*, 2024, 14(3): 339.
- [35] Wen J L, Wang X H, Pei H Y, *et al*. Anti-psoriatic effects of honokiol through the inhibition of NF- κ B and VEGFR-2 in animal model of K14-VEGF transgenic mouse [J]. *J Pharmacol Sci*, 2015, 128(3): 116-124.
- [36] Guo J W, Cheng Y P, Liu C Y, *et al*. Magnolol may contribute to barrier function improvement on imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis animal model via the downregulation of interleukin-23 [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(5): 448.
- [37] Chen X T, Zhang M M, Zhou F, *et al*. SIRT3 activator honokiol inhibits Th17 cell differentiation and alleviates colitis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2023, 29(12): 1929-1940.
- [38] Chen H C, Fu W Y, Chen H Y, *et al*. Magnolol attenuates the inflammation and enhances phagocytosis through the activation of MAPK, NF- κ B signal pathways *in vitro* and *in vivo* [J]. *Mol Immunol*, 2019, 105: 96-106.
- [39] Zhao L, Xiao H T, Mu H X, *et al*. Magnolol, a natural polyphenol, attenuates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice [J]. *Molecules*, 2017, 22(7): 1218.
- [40] Lee K I, Kim H J, Kim H, *et al*. *Magnolia officinalis* bark extract prevents enterocyte death in a colitis mouse model by inhibiting ROS-mediated necroptosis [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(12): 2435.
- [41] Wang L, Wang J P. Honokiol ameliorates DSS-induced mouse colitis by inhibiting inflammation and oxidative stress and improving the intestinal barrier [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 1755608.
- [42] Wang N, Kong R, Han W, *et al*. Honokiol alleviates ulcerative colitis by targeting PPAR- γ -TLR4-NF- κ B signaling and suppressing gasdermin-D-mediated pyroptosis *in vivo* and *in vitro* [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 111: 109058.
- [43] Niu L, Wang S L, Xu Y Y, *et al*. Honokiol targeting ankyrin repeat domain of TRPV4 ameliorates endothelial permeability in mice inflammatory bowel disease induced by DSS [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 325: 117825.
- [44] Ma Q, Xu M Y, Jing X, *et al*. Honokiol suppresses the aberrant interactions between renal resident macrophages and tubular epithelial cells in lupus nephritis through the NLRP3/IL-33/ST2 axis [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(3): 174.
- [45] Huang F, Zhang R Y, Song L. Beneficial effect of magnolol on lupus nephritis in MRL/LPR mice by attenuating the NLRP3 inflammasome and NF- κ B signaling pathway: A mechanistic analysis [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4): 4817-4822.
- [46] Chen J Y, Tian X Y, Wei S S, *et al*. Magnolol as STAT3 inhibitor for treating multiple sclerosis by restricting Th17 cells [J]. *Phytomedicine*, 2023, 117: 154917.
- [47] Hsiao Y P, Chen H T, Liang Y C, *et al*. Development of nanosome-encapsulated honokiol for intravenous therapy against experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 17-29.
- [48] Sun J J, Liu B C, Yuan Y, *et al*. Disease markers and therapeutic targets for rheumatoid arthritis identified by integrating bioinformatics analysis with virtual screening of traditional Chinese medicine [J]. *Front Biosci*, 2022, 27(9): 267.
- [49] Li J, Shao X T, Wu L J, *et al*. Honokiol: An effective inhibitor of tumor necrosis factor- α -induced up-regulation of inflammatory cytokine and chemokine production in human synovial fibroblasts [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2011, 43(5): 380-386.
- [50] Wang X D, Wang Y L, Gao W F. Honokiol possesses potential anti-inflammatory effects on rheumatoid arthritis and GM-CSF can be a target for its treatment [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(7): 7929-7936.
- [51] Zhang Y J, Liu Y, Hou M Z, *et al*. Reprogramming of mitochondrial respiratory chain complex by targeting SIRT3-COX4I2 axis attenuates osteoarthritis progression [J]. *Adv Sci*, 2023, 10(10): e2206144.

- [52] Wang J H, Shih K S, Liou J P, *et al.* Anti-arthritic effects of magnolol in human interleukin 1 β -stimulated fibroblast-like synoviocytes and in a rat arthritis model [J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e31368.
- [53] Sabarwal A, Chakraborty S, Mahanta S, *et al.* A novel combination treatment with honokiol and rapamycin effectively restricts c-Met-induced growth of renal cancer cells, and also inhibits the expression of tumor cell PD-L1 involved in immune escape [J]. *Cancers*, 2020, 12(7): 1782.
- [54] Crane C, Panner A, Pieper R O, *et al.* Honokiol-mediated inhibition of PI3K/mTOR pathway: A potential strategy to overcome immunoresistance in glioma, breast, and prostate carcinoma without impacting T cell function [J]. *J Immunother*, 2009, 32(6): 585-592.
- [55] Sabarwal A, Wedel J, Liu K F, *et al.* A combination therapy using an mTOR inhibitor and honokiol effectively induces autophagy through the modulation of AXL and rubicon in renal cancer cells and restricts renal tumor growth following organ transplantation [J]. *Carcinogenesis*, 2022, 43(4): 360-370.
- [56] Mugarza E, van Maldegem F, Boumelha J, *et al.* Therapeutic KRAS^{G12C} inhibition drives effective interferon-mediated antitumor immunity in immunogenic lung cancers [J]. *Sci Adv*, 2022, 8(29): eabm8780.
- [57] Hamarsheh S, Groß O, Brummer T, *et al.* Immune modulatory effects of oncogenic KRAS in cancer [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5439.
- [58] Yi X L, Qi M X, Huang M X, *et al.* Honokiol inhibits HIF-1 α -mediated glycolysis to halt breast cancer growth [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 796763.
- [59] Chen M C, Lee C F, Huang W H, *et al.* Magnolol suppresses hypoxia-induced angiogenesis via inhibition of HIF-1 α /VEGF signaling pathway in human bladder cancer cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 85(9): 1278-1287.
- [60] He X S, Zhang M H, Wei F, *et al.* Affinity character analysis of magnolol and honokiol based on stepwise frontal analysis coupled with cell membrane chromatography [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2023, 1229: 123903.
- [61] Zhang Y Q, Brekken R A. Direct and indirect regulation of the tumor immune microenvironment by VEGF [J]. *J Leukoc Biol*, 2022, 111(6): 1269-1286.
- [62] Wiggins B G, Wang Y F, Burke A, *et al.* Endothelial sensing of AHR ligands regulates intestinal homeostasis [J]. *Nature*, 2023, 621(7980): 821-829.
- [63] Chen X, Shi B L, Qi R Z, *et al.* Ultra-performance liquid chromatography/mass spectrometry-based metabolomics for discovering potential biomarkers and metabolic pathways of colorectal cancer in mouse model (Apc^{Min/+}) and revealing the effect of honokiol [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 671014.
- [64] Ji H X, Qiao O, Zhang Y, *et al.* Dual targeting of wild-type p53 and gut microbiota by magnolol represses key metabolic process and kills CRC cells [J]. *Phytother Res*, 2024, 38(10):4982-4998.
- [65] Hao L, Zhong X Y, Yu R J, *et al.* Integrating network pharmacology and experimental validation to decipher the anti-inflammatory effects of magnolol on LPS-induced RAW264.7 cells [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2024, 27(3): 462-478.
- [66] Seo K H, Lee D Y, Lee D S, *et al.* Neolignans from the fruits of *Magnolia obovata* and their inhibition effect on NO production in LPS-induced RAW264.7 cells [J]. *Planta Med*, 2013, 79(14): 1335-1340.
- [67] Zhong X Q, Liu H L. Honokiol attenuates diet-induced non-alcoholic steatohepatitis by regulating macrophage polarization through activating peroxisome proliferator-activated receptor γ [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33(2): 524-532.
- [68] Chao L K, Liao P C, Ho C L, *et al.* Anti-inflammatory bioactivities of honokiol through inhibition of protein kinase C, mitogen-activated protein kinase, and the NF-kappaB pathway to reduce LPS-induced TNF α and NO expression [J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58(6): 3472-3478.
- [69] Atanasov A G, Wang J N, Gu S P, *et al.* Honokiol: A non-adipogenic PPAR γ agonist from nature [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1830(10): 4813-4819.
- [70] Zhang H T, Xu X, Chen L L, *et al.* Molecular determinants of magnolol targeting both RXR α and PPAR γ [J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e28253.
- [71] Kuo N C, Huang S Y, Yang C Y, *et al.* Involvement of HO-1 and autophagy in the protective effect of magnolol in hepatic steatosis-induced NLRP3 inflammasome activation *in vivo* and *in vitro* [J]. *Antioxidants*, 2020, 9(10): 924.
- [72] Zhang H J, Ju B L, Zhang X L, *et al.* Magnolol attenuates concanavalin A-induced hepatic fibrosis, inhibits CD4⁺ T helper 17 (Th17) cell differentiation and suppresses hepatic stellate cell activation: Blockade of Smad3/Smad4 signalling [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2017, 120(6): 560-570.
- [73] Li C Y, Chao L K, Wang S C, *et al.* Honokiol inhibits LPS-induced maturation and inflammatory response of human monocyte-derived dendritic cells [J]. *J Cell Physiol*, 2011,

- 226(9): 2338-2349.
- [74] 王海曼, 张淑文. 不同药物对急性胰腺炎小鼠树突细胞的干预作用研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2010, 22(4): 201-205.
- [75] Yoshida J, Ohishi T, Abe H, *et al.* Mitochondrial complex I inhibitors suppress tumor growth through concomitant acidification of the intra- and extracellular environment [J]. *iScience*, 2021, 24(12): 103497.
- [76] Sun L M, Liao K, Wang D Y. Honokiol induces superoxide production by targeting mitochondrial respiratory chain complex I in *Candida albicans* [J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0184003.
- [77] Pan J, Zhang Q, Liu Q, *et al.* Honokiol inhibits lung tumorigenesis through inhibition of mitochondrial function [J]. *Cancer Prev Res*, 2014, 7(11): 1149-1159.
- [78] Jiraviriyakul A, Songjang W, Kaewthet P, *et al.* Honokiol-enhanced cytotoxic T lymphocyte activity against cholangiocarcinoma cells mediated by dendritic cells pulsed with damage-associated molecular patterns [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(29): 3941-3955.
- [79] Tang Y C, Wang L M, Yi T, *et al.* Synergistic effects of autophagy/mitophagy inhibitors and magnolol promote apoptosis and antitumor efficacy [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(12): 3966-3982.
- [80] Su C M, Weng Y S, Kuan L Y, *et al.* Suppression of PKC δ /NF- κ B signaling and apoptosis induction through extrinsic/intrinsic pathways are associated magnolol-inhibited tumor progression in colorectal cancer *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10): 3527.
- [81] Cheng G, Hardy M, Zielonka J, *et al.* Mitochondria-targeted magnolol inhibits OXPHOS, proliferation, and tumor growth via modulation of energetics and autophagy in melanoma cells [J]. *Cancer Treat Res Commun*, 2020, 25: 100210.
- [82] Dai X L, Xie L, Liu K, *et al.* The neuropharmacological effects of magnolol and honokiol: A review of signal pathways and molecular mechanisms [J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2023, 16(2): 161-177.
- [83] Faysal M, Khan J, Zehravi M, *et al.* Neuropharmacological potential of honokiol and its derivatives from Chinese herb *Magnolia* species: Understandings from therapeutic viewpoint [J]. *Chin Med*, 2023, 18(1): 154.
- [84] Hu Y, Zhang M, Liu B H, *et al.* Honokiol prevents chronic cerebral hypoperfusion induced astrocyte A1 polarization to alleviate neurotoxicity by targeting SIRT3-STAT3 axis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 202: 62-75.
- [85] 张明发, 沈雅琴. 和厚朴酚的药动学研究进展 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(8): 1689-1696.
- [86] 张明发, 沈雅琴. 厚朴酚的药动学研究进展 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(7): 1453-1460.
- [87] 张瑞涛, 吴振刚, 赵军, 等. 厚朴酚与和厚朴酚透皮吸收的差异性 [J]. 医药导报, 2018, 37(6): 654-658.
- [88] Ji H X, Wang W Z, Li X, *et al.* Natural small molecules enabled efficient immunotherapy through supramolecular self-assembly in p53-mutated colorectal cancer [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(2): 2464-2477.
- [89] Li S L, Li L, Chen J Y, *et al.* Liposomal honokiol inhibits glioblastoma growth through regulating macrophage polarization [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(22): 1644.
- [90] Li S L, Chen J Y, Fan Y Q, *et al.* Liposomal honokiol induces ROS-mediated apoptosis via regulation of ERK/p38-MAPK signaling and autophagic inhibition in human medulloblastoma [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 49.
- [91] Wang J Y, Xian M, Cao H, *et al.* Prophylactic and therapeutic potential of magnolol-loaded PLGA-PEG nanoparticles in a chronic murine model of allergic asthma [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11:1182080.
- [92] Li Y F, Zhu B W, Chen T, *et al.* Construction of magnolol nanoparticles for alleviation of ethanol-induced acute gastric injury [J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72(14): 7933-7942.
- [93] Li Y F, Chen T, Chen L H, *et al.* Construction of hyaluronic acid-functionalized magnolol nanoparticles for ulcerative colitis treatment [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 268(Pt 2): 131920.
- [94] Li W, Lin J, Zhou J, *et al.* Hyaluronic acid-functionalized DDAB/PLGA nanoparticles for improved oral delivery of magnolol in the treatment of ulcerative colitis [J]. *Int J Pharm*, 2024, 653: 123878.

[责任编辑 赵慧亮]