

文章编号:1000-582X(2005)09-0136-04

厚朴的药理研究进展*

陈 笈,王伯初

(重庆大学生物工程学院 教育部生物力学及组织工程重点实验室,重庆 400030)

摘要:中药材厚朴是木兰科植物厚朴或凹叶厚朴的干燥干皮、枝皮或根皮,是我国重要的传统中药。近年来,随着老药新用的提出,厚朴所具有的抗病毒、抗肿瘤、抗菌、防癌、抗溃疡、镇痛抗炎等作用以及其它新的药理药效不断被发现。文中对国内外厚朴的药理研究进行了综述。

关键词:厚朴;药理;研究进展

中图分类号:Q949

文献标识码:A

厚朴,为木兰科植物厚朴(*Magnolia officina* Rend. et Wils.)或凹叶厚朴(*Magnolia biloba* Rehd. Ed Wils. Cheng)的干燥干皮、枝皮或根皮,是我国重要的传统中药,《神农本草经》将厚朴列为上品。开胸顺气丸、藿香正气丸、木香顺气丸、鳖甲煎胶囊、保济丸、香砂养胃丸等传统中药及新药中均以厚朴为主药。厚朴性温,味苦辛,入脾、胃、肺、大肠经,具有燥湿消痰、下气除满的功能,主治湿滞伤中、脘痞吐泻、食积气滞、腹胀便秘、痰饮喘咳^[1]。厚朴是一种古老的药材,其临床应用也非常广泛,主要有效成分为厚朴酚、和厚朴酚。

1 抗病毒、抗肿瘤作用

在国外,尤其是日本,对厚朴的抗病毒、抗肿瘤作用研究得较深入。池田浩治^[2]不仅探讨了厚朴酚对肿瘤移植后增殖的影响,还探讨了其抑制机制与诱导细胞凋亡的相关性。他对 C57BL/6 小鼠的背部皮下或右后足跖部移植 B16 - BL6 细胞,分别定时腹腔内给予各种剂量的厚朴酚,并且在背部皮下移植肿瘤 8 d 后以及足跖部移植 21 d 后切除肿瘤,分别检测肿瘤的大小及新生血管数。通过观察细胞形态、DNA 片断化以及半胱天冬酶(caspase)活性探讨了厚朴酚对诱导细胞凋亡的影响。实验证明,给予厚朴酚对背部皮下移植及右后足跖移植均有抑制肿瘤增殖的作用,新生血管数也明显减少。厚朴酚对细胞增殖、诱导细胞凋亡的体外研究发现添加 100 厚朴酚时可抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡,并伴有 caspase 活性增强,从而提示厚朴酚诱导肿瘤细胞凋亡是 caspase 依赖性途径。体内和体外研究的结果表明厚朴酚诱导肿瘤细胞凋亡的直接作用以及阻碍血管生成的间接作用共同抑制了肿瘤细胞的增殖。

Nagase^[3]在筛查一些树的水和乙醇提取物体外抑

制人纤维肉瘤(HT-1080)侵袭作用的研究中发现日本厚朴(*Magnolia obovata*)的乙醇提取物抑制肿瘤侵袭。因此对其作用及活性成分进行了检测,试图阐明其作用机理。结果发现,日本厚朴乙醇提取物显著抑制肿瘤细胞侵袭,作用呈浓度依赖性,但不影响肿瘤细胞的生长,未显示细胞毒性作用。浓度为 100 $\mu\text{m}/\text{mL}$ 时显著抑制 HT-1080 细胞趋向性结合的能动性,不影响肿瘤细胞对基底膜的粘附作用。经鉴定该提取物中化学成分为厚朴酚、和厚朴酚,所含浓度分别为 3.36% 和 4.31%,表明该提取物的抑制作用与厚朴酚及和厚朴酚有关。

松田久司^[4]在筛选日本厚朴活性成分且探讨其抑制机制时,取小鼠腹腔巨噬细胞,与 LPS 及受试物培养 20 min 后检测 NO 的生成量,另以 SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳及蛋白质印迹法检测诱导型 NO 合酶(iNOS)。结果发现,新木脂素类厚朴酚(IC₅₀为 34 μm)、和厚朴酚(IC₅₀为 21 μm)及苯丙醇类 obovatol(IC₅₀为 28 μm)均有抑制活性。但和厚朴酚甲基化后的 2-O-甲基和厚朴酚及 6-O-甲基和厚朴酚活性降低,倍半萜-新木脂素结合体按厚朴酚、丁香三环烷厚朴酚、caryolanemagolol 等虽然有较强的活性,但细胞毒性也强。进一步探讨厚朴酚等活性成分对 iNOS 诱导的影响,发现对酶活性仅呈弱的抑制作用,主要是抑制 iNOS 诱导。

2 抗菌作用

厚朴有较强的抗菌作用,其煎剂的抗菌谱较广,且抗菌性质稳定,不易受热、酸、碱的破坏。对金黄色葡萄球菌、肺炎双球菌、痢疾杆菌、伤寒杆菌、副伤寒杆菌、大肠杆菌、绿脓杆菌、霍乱弧菌、变形杆菌、百日咳杆菌、枯草杆菌、溶血性链球菌、炭疽杆菌等均有较强

* 收稿日期:2005-03-21

作者简介:陈笈(1979-),男,四川渠县人,重庆大学硕士研究生,主要从事药物化学研究。

的抑制作用,并对常见致病性皮肤真菌有抑制作用。

李平兰^[5]等为了解中草药对机体肠道有益菌两歧双歧杆菌、嗜酸乳杆菌体外生长的影响,探讨中草药的使用前景.选取泻下类的厚朴制成浸提液,添加于有益菌体的外生长培养基中,采用亨盖特厌氧滚管技术活菌计数.结果显示泻下类中药厚朴强烈抑制2类有益菌的生长($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),且随着浓度的增加抑制作用增强。

毛理纳、尹嘉^[6]为探讨厚朴酚对口腔致龋菌的抗菌作用、杀菌时间及对双歧杆菌的影响,采用试管法测定了厚朴酚对6种菌的最低杀菌浓度,其中对变链C、g及对青春双歧杆菌的MBC为16 $\mu\text{m}/\text{mL}$,对溶血性链球菌和保加利亚乳杆菌的MBC均为4 $\mu\text{m}/\text{mL}$;在4倍的MBC浓度下,对变链g的杀菌时间为3 min.但是厚朴酚长期应用时应注意维护肠道菌群平衡。

赵纯森等^[7]从厚朴树的自然落叶中提取总酚化合物,以粗提物为材料,测定其对10种植物病原真菌的抑菌活性,同时在盆栽和大田条件下用粗提物对棉苗立枯病、小麦白粉病和蚕豆赤斑病进行防治试验.结果表明粗提物对供试的10种真菌都有很强的抑制作用;盆栽和大田试验均显示出较好的防治效果.经分离、纯化和鉴定,粗提物种的抑菌物质为厚朴酚及和厚朴酚.通过对比试验,发现2种酚类物质在对植物病原真菌的抑菌活性方面无显著差异。

林桂芸等^[8]以和厚朴酚的标准品为试验材料,测定其对3种引起人类疾病的细菌(金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、链球菌)的抑菌活性.结果表明和厚朴酚对供试的3种致病细菌均有很强的抑菌作用,抑菌浓度在10 mg/L以内。

在厚朴的抗菌作用中,尤其值得关注的是厚朴的抗致龋菌的作用.随着回归自然和口腔保健意识的增强,由于中药普遍有毒副作用小的特点,一些学者注意到了中药的防龋作用.80年代,国内外学者曾进行一些天然植物抗菌斑作用的研究.在对主要致龋菌——变形链球菌有抑制作用的中药中,作用力最强的是厚朴.在厚朴抗菌作用方面,其有效成分厚朴酚对格兰氏阳性菌、耐酸性菌、丝状真菌有显著的抗菌活性,特别是对变形链球菌有更加显著的抗菌作用.变形链球菌、茸毛链球菌、粘性放线菌、乳杆菌被认为是最重要的致龋菌^[9],它们通过对牙面的粘附,形成牙菌斑,使牙齿产生龋坏,因此抑制和杀灭致龋菌对预防龋齿具有重要的作用。

黄冰冰^[10]等为寻找具有抗牙周病菌能力的中草药,对可能应用于口腔疾病的中草药进行横向比较和筛选,他们采用650 $\text{mL} \cdot \text{L}^{-1}$ 乙醇溶液作为溶剂,从实验药物中分别提取有效部位,通过纸片扩散法筛选能抑制牙周病菌生长的中草药;并用液体稀释法检测其最小抑菌浓度.结果发现,厚朴的粗提物对牙周病原菌同样具有具有较强抑制作用,对牙龈紫质单胞菌 *P. gingivalis* 33277 和福赛类杆菌 *B. forsythus* 43037 的

MIC 均为 1.95 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

王少虎^[11]等为筛选出具有抗致龋菌的中草药,并检测其最小抑菌、杀菌浓度,对各种实验用中草药分别采用水、醇两种方法提取有效成分,通过纸片扩散法筛选出具有抗致龋菌的中草药,用液体稀释方法检测最小抑菌及最小杀菌浓度.结果发现,对变形链球菌 *Ingbritt* 株和茸毛链球菌 6 715 株的最小杀菌浓度,厚朴都是 0.488 g/L .因此,厚朴对致龋菌有较强的抑菌或杀菌作用,厚朴醇提取物的杀菌效果也最强。

薛鹏光、李刚^[12]让40例病人以厚朴根水溶液,每日早晚含漱,并予以厚朴片口嚼,每日4次以上,每次保持5 min以上.半年后复查发现,厚朴对龋洞的形成有明显的阻止作用,具有控制浅龋发展的疗效.因此,厚朴的成分粗结晶及其钠盐对牙病中致龋菌——变异链球菌株具有强力、高效、快速的抗菌作用,且具有口服毒性小的优点。

3 抗溃疡作用

厚朴5%乙醇提取物对粘膜溃疡呈显著抑制作用.厚朴酚对Shay's幽门结扎、水浸应激性胃溃疡,组胺所致十二指肠痉挛均有抑制作用.张明发等^[13]对辛温(热)合归脾胃经中药厚朴进行抑制小鼠水浸应激性溃疡、盐酸性溃疡和吲哚美辛-乙醇性溃疡形成实验的平行比较.研究表明抗胃溃疡是辛温(热)合归脾胃经中药厚朴药效谱(药性)中的一种药效,且具有一定的特有性。

朱自平等^[14]通过实验发现,厚朴乙醇提取物5 g/kg,15 g/kg均明显抑制盐酸型溃疡,明显对抗番泻叶性小鼠腹泻,3 g/kg,10 g/kg均明显增加大鼠胆汁流量,实验表明厚朴对消化系统有明显促进作用。

4 对神经系统的作用

厚朴中的有效成分对中枢神经也有一定的作用.黄德彬等^[15]通过建立急性吗啡依赖及吗啡自然戒断大鼠模型,分别ip和厚朴酚与厚朴酚,侧脑室插管抽取脑脊液(CSF),放免法测定CSF中 β -EP含量.结果和厚朴酚与厚朴酚可明显抑制吗啡戒断反应,二者效应相当,并呈量效关系;吗啡依赖大鼠CSF中 β -EP含量明显低于正常大鼠,给吗啡戒断大鼠ip和厚朴酚和厚朴酚80 mg/kg后,CSF中 β -EP明显高于生理盐水(NS)组或低剂量HL和ML吗啡依赖组,且呈量效关系;正常大鼠ip和厚朴酚和厚朴酚后CSF中 β -EP含量也明显提高,且和厚朴酚作用强于厚朴酚($P < 0.05$).结果表明,和厚朴酚和厚朴酚可明显抑制吗啡戒断反应,这一抑制效应与脑内 β -EP的增加有关.这种效应,对吗啡依赖大鼠和厚朴酚和厚朴酚作用相当($P > 0.05$),对正常大鼠和厚朴酚作用强于厚朴酚($P < 0.05$).

高桥政史^[16]为了探讨厚朴对神经系统尤其是植物神经系统的影响,实验观察了厚朴提取物及其成分

对牛肾上腺髓质细胞分泌儿茶酚胺(CA)的影响. 结果表明,厚朴可能对抑制自主神经活动有抑制作用.

5 镇痛抗炎作用

厚朴有明显的抗炎、镇痛作用. 朱自平^[17]等通过实验验证厚朴乙醇提取物 5 g/kg, 15 g/kg 均有明显镇痛作用,均明显减少乙酸引起的小鼠腹腔毛细血管通透性升高,并明显抑制二甲苯引起的小鼠耳肿及角叉菜胶引起的小鼠足跖肿胀,表明厚朴有明显抗炎镇痛作用.

吕江明等^[18]为比较厚朴干皮未发汗品、发汗品抗菌、镇痛作用的强弱,采用试管稀释法测定最低抑菌浓度(MIC);用热板法观察对小鼠的镇痛作用. 结果表明,厚朴干皮的未发汗品、发汗品对金黄色葡萄球菌、伤寒、痢疾、大肠杆菌均有不同程度的抑制作用. 未发汗品组、发汗品组均能提高小鼠痛阈值与生理盐水组比较均有明显镇痛作用($P < 0.01 < 0.001$).

梁统等^[19]研究厚朴酚对花生四烯酸代谢酶活性的影响,以阐明其抗炎机理.

李杰萍等^[20]探讨厚朴酚对趋化三肽激活的大鼠中性粒细胞功能的影响,以阐明其抗炎机理. 李杰萍等^[21]还探讨了厚朴酚对 5-脂氧合酶活性的影响,以阐明其抗炎机理.

6 抗氧化作用

抗氧化剂可以消除人体有氧化代谢中产生的内源性活性氧自由基,阻断过多自由基对人体细胞膜及大分子(如蛋白质、DNA)的损伤,防止炎症及恶性肿瘤的发生^[22].

Park^[23]研究了和厚朴酚与厚朴酚对叔丁基氢过氧化物(tBH)或半乳糖胺(GalN)致肝细胞损害的防护作用. 结果表明,厚朴酚与和厚朴酚是通过抑制 tBH 诱导的氧化应激,如减少细胞内 ROS 生成、防止 GSH 的缺失并进而保护细胞内抗氧化防御系统以及抑制脂质过氧化等发挥肝细胞保护作用的.

刘玉鹏等^[24]采用乙醇-三氯甲烷(2:1)作溶剂,对选定的 30 种中草药粉末进行提取,测定各种提取物的抗氧化活性,用烘箱法和 OSI 法两种方法测定的结果表明厚朴、射干、甘草、芡实 4 种中草药提取物具有明显的抗氧化活性.

魏安池等^[25]采用 Rancimat 法,对所选 56 种天然植物原料进行抗氧化活性研究,结果表明,诃子、补骨脂、厚朴、生姜等 14 种原料具有强抗氧化活性.

付学军等^[26]采用不同极性的溶剂对厚朴粉末进行提取,采用 OSI 对提取和分离所得各部分的抗氧化活性作了比较研究. 结果发现,用乙酸乙酯提取的厚朴抗氧化剂对猪油、鱼油等油脂具有较强的抗氧化活性且得率较高;没食子酸辛酯(OG)、没食酯酸十二酯(DG)对厚朴抗氧化剂具有较强的协同增效作用. 研究表明,厚朴乙酸乙酯提取物作为抗氧化剂有望应用

于食品和医疗保健.

7 其它作用

厚朴除了上述主要的药理作用外,还有一些其它作用值得关注.

抗腹泻. 张明发^[27]对辛温(热)合归脾胃经中药砂仁、厚朴、苍术等,进行抑制蓖麻油或番泻叶引起小鼠小肠性或大肠性腹泻及墨汁胃肠推进运动的平行比较. 研究表明抗腹泻是辛温(热)合归脾胃经中药药效谱(药性)中的一项共同药效,其中此类药抗番泻叶性腹泻具有相当的特有性.

抗血栓及抗凝. 朱自平等^[28]对厚朴、桑白皮的抗血栓及抗凝作用的研究发现,在血栓形成时间方面,厚朴 3, 10 g/kg 分别为(527 ± 237) s, (607 ± 179) s, 与对照组(358 ± 138) s 比较 10 g/kg 组明显延长大鼠体内血栓形成时间($P < 0.05$).

对脑缺血的保护. 张广钦等^[29]为研究厚朴酚对脑缺血的保护方法,采用小鼠常压耐缺氧实验,测定小鼠氧耗量及存活时间;小鼠双侧颈总动脉结扎引起急性不完全脑缺血模型,测定小鼠死亡时间;大鼠大脑中动脉阻塞法(MCAO)造成局灶性脑缺血模型,评价动物行为功能,测定脑梗死范围及脑组织中 SOD、MDA 及 LDH 的含量,并进行病理学组织检查. 结果发现,厚朴酚能剂量依赖性地延长小鼠缺氧缺血的存活时间;改善大鼠脑缺血造成的行为缺陷,提高脑组织中 SOD 和 LDH 活性,减少 MDA 含量,缩小梗死范围,降低脑含水量. 病理学组织检查显示,厚朴酚能改善脑缺血造成的大鼠神经细胞的损伤,减少组织坏死.

另外,厚朴提取液对光照性皮肤衰老也有一定的预防作用.

8 结束语

厚朴是一味具有广泛药效作用的中药,在国内外用于多种疾病的治疗,新的药效又不断被发现. 尤其是其较好的抗病毒、抗肿瘤、防龋、抗菌的药效,越来越受到人们的重视,且厚朴的分布地区较广,栽培简便,资源丰富. 但是,厚朴总体上说是资源不少,好货难找,主要原因就在于对厚朴进行了大规模的提前采收,因此必须对厚朴的质量优化进行进一步的研究,而研究方向则应该主要集中在厚朴质量的改良策略上,即厚朴主产区厚朴酚类含量的层次变异、不同种源厚朴酚类含量的变异与遗传以及厚朴遗传改良的程序和方法. 这样,厚朴才会有更大的社会效益和更广泛的开发前景.

参考文献:

- [1] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中国药典 I 部[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1995: 218 - 218.
- [2] 池田浩治. 厚朴酚抑制肿瘤细胞增殖[J]. 国外医学中医(中药分册), 2002, 4(24): 248 - 250.

- [3] NAGASE H, IKEDA K, SAKAI Y. Inhibitory Effect of Magnolol and Honokiol from *Magnolia Obovata* on Human Fibrosarcoma HT-1080 Invasiveness in Vitro [J]. *Planta Medica*, 2001, 67(8): 705 - 708.
- [4] 松田久司. 日本厚朴中抑制 NO 生成的活性成分[J]. 国外医学中医(中药分册), 2002, 5(24): 317 - 318.
- [5] 李平兰, 时向东, 吕燕妮, 等. 常见中草药对两种肠道有益菌体外生长的影响[J]. 中国农业大学学报, 2003, 8(5): 33 - 36.
- [6] 毛理纳, 尹嘉. 厚朴酚抗菌作用的实验研究[J]. 中国公共卫生学报, 1999, 4(18): 215 - 216.
- [7] 赵纯森, 黄俊斌, 周茂繁. 厚朴叶中抑菌活性成分鉴别及其防病效果[J]. 华中农业大学学报, 1994, 13(4): 373 - 377.
- [8] 林桂芸, 谢生发, 谢鸿, 等. 和厚朴酚抑菌作用的研究[J]. 成都大学学报(自然科学版), 2003, 2(22): 18 - 20.
- [9] 刘天佳. 口腔疾病的微生物基础(第1版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999. 42 - 65.
- [10] 黄冰冰, 樊明文, 杨祥良, 等. 中草药对牙周病菌生长的影响[J]. 第四军医大学学报, 2003, 24(5): 424 - 426.
- [11] 王少虎, 樊明文, 边专. 中草药抗致龋菌的实验研究[J]. 中华口腔医学杂志, 2001, 5(36): 385 - 387.
- [12] 薛鹏光, 李刚. 厚朴防龋齿的临床观察[J]. 中国社区医师, 2004, 2(20): 26 - 28.
- [13] 张明发, 沈雅琴, 朱自平等. 辛温(热)合归脾胃经中药药性研究(II)抗溃疡作用[J]. 中药药理与临床, 1997, 13(4): 1 - 5.
- [14] 朱自平, 张明发, 沈雅琴, 等. 厚朴对消化系统的药理作用[J]. 中国中药杂志, 1997, 11(22): 686 - 688.
- [15] 黄德彬, 余昭芬, 胡泽华. 和厚朴酚与厚朴酚在缓解大鼠吗啡戒断反应中对 β -内啡肽的影响[J]. 中草药, 2004, 2(35): 182 - 194.
- [16] 高桥政史. 厚朴及其成分桉醇对肾上腺髓质细胞分泌儿茶酚胺的影响[J]. 日本药理学杂志, 1999, 113(2): 22 - 23.
- [17] 朱自平, 张明发, 沈雅琴, 等. 厚朴的镇痛抗炎药理作用[J]. 中草药, 1997, 28(10): 613 - 615.
- [18] 吕江明, 陈景, 梁剑雄, 等. 厚朴干皮“发汗”(加工)前后抗菌镇痛作用的比较研究[J]. 内蒙古中医药, 2004, 1: 25 - 26.
- [19] 梁统, 周克元, 李杰萍, 等. 厚朴酚对大鼠中性白细胞花生四烯酸代谢酶的影响[J]. 中国药科大学学报, 2003, 34(2): 151 - 154.
- [20] 李杰萍, 梁统, 周克元. 厚朴酚对趋化三肽激活的大鼠中性粒细胞功能的影响[J]. 中国药科大学学报, 2003, 34(3): 260 - 263.
- [21] 李杰萍, 梁统, 周克元. 厚朴酚对大鼠白细胞 5-脂氧合酶活性和细胞内钙离子浓度的影响[J]. 广东医学院学报, 2002, 3(20): 177 - 178.
- [22] 杨晓泉, 张水华, 高建华, 等. 小茴香甲醇提取物的抗氧化性质的研究[J]. 中国粮油学报, 1998, 13(3): 37 - 39.
- [22] PARK EUN-JEON, ZHAO YU-ZHE, NA MINKYUN, et al. Protective Effects of Honokiol and Magnolol on Tertiary Butyl Hydroperoxide- or D-Galactosamine-Induced Toxicity in Rat Primary Hepatocytes [J]. *Planta Medica*, 2003, 69(1): 33 - 37.
- [24] 刘玉鹏, 刘梅, 刘俊英, 等. 30 种中草药的抗氧化活性研究[J]. 烟台大学学报(自然科学与工程版), 2000, 13(1): 70 - 73.
- [25] 魏安池, 代红丽, 周瑞宝. 56 种植物原料抗氧化性能研究[J]. 粮食与油脂, 2003, 7: 11 - 12.
- [26] 付学军, 董新伟, 金海珠. 厚朴的抗氧化性能[J]. 无锡轻工大学学报, 2003, 22(6): 59 - 63.
- [27] 张明发, 沈雅琴, 朱自平, 等. 辛温(热)合归脾胃经中药药性研究(V)抗腹泻作用[J]. 中药药理与临床, 1997, 13(5): 2 - 5.
- [28] 朱自平, 张明发, 沈雅琴, 等. 厚朴、桑白皮的抗血栓及抗凝作用[J]. 西北药学杂志, 1997, 4(12): 32 - 35.
- [29] 张广钦, 陈世忠, 郝雪梅, 等. 厚朴酚对脑缺血的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2003, 19(9): 1 020 - 1 023.

Advances in Pharmacological Studies of Cortex *Magnoliae Officinalis*

CHEN Ji, WANG Bo-chu

(College of Bioengineering, Chongqing University, Key Laboratory for Biomechanics & Tissue Engineering Under the State Ministry of Education, Chongqing 400030, China)

Abstract: Cortex *Magnoliae Officinalis* is the dry trunk bark, branch bark, root bark of Magnoliaceae *Magnolia officinalis* Rehd. et Wils. or *Magnolia officinalis* Rehd. et Wils. var. *biloba* Rehd. et Wils. It's the important traditional Chinese herb. In recent years, its new pharmacological actions have been reported, which are antiviral, antitumor, antibiotic, preventing caries, antiabscess, action of nervous system, easing pain and diminishing inflammation and some other new effect of medicine. The pharmacological actions of Cortex *Magnoliae Officinalis* are reviewed in this paper.

Key words: cortex *magnoliae officinalis*; pharmacody; development of studies

(编辑 陈移峰)