

# 中药厚朴用于口腔疾病防治的研究进展

俞燕玲<sup>1</sup>, 刘 凯<sup>2</sup>, 扈超越<sup>1</sup>, 陈燕玲<sup>1</sup>, 祁周妙<sup>1</sup>

<sup>1</sup>杭州师范大学口腔医学院, 浙江 杭州

<sup>2</sup>丽水学院医学院, 浙江 丽水

收稿日期: 2023年5月5日; 录用日期: 2023年6月20日; 发布日期: 2023年6月27日

## 摘 要

作为传统中药, 厚朴具有温中益气、消痰下气、燥湿散滞等功效。可用于治疗消化不良、腹胀、大便秘结、肝郁气滞、咳喘痰多、术后胀气等病症。现代药理学研究发现, 厚朴具有多种药理活性, 表现为抗菌抗病毒、抗凝抗血栓、抗肿瘤、抗过敏、镇静、抗惊厥、降压、止泻、神经保护等作用。本文就其在口腔疾病预防和治疗方面的研究进行综述, 探讨厚朴用于防治口腔疾病的作用机制, 展望相关研究及应用前景。

## 关键词

厚朴, 厚朴酚, 和厚朴酚, 口腔疾病

# Research Progress on the Prevention and Treatment of Oral Diseases with *Magnolia officinalis*

Yanling Yu<sup>1</sup>, Kai Liu<sup>2</sup>, Chaoyue Hu<sup>1</sup>, Yanling Chen<sup>1</sup>, Zhoumiao Qi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>College of Stomatology, Hangzhou Normal University, Hangzhou Zhejiang

<sup>2</sup>Medical College, Lishui University, Lishui Zhejiang

Received: May 5<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jun. 20<sup>th</sup>, 2023; published: Jun. 27<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

As a traditional Chinese medicine, *Magnolia officinalis* has the effects on warming and invigorating qi, eliminating phlegm and descending qi, dissolving dryness and dampness. It can be used to treat dyspepsia, abdominal distension, constipation, liver stagnation and Qi stagnation, cough and asthma, postoperative flatulence and other diseases. Modern pharmacological studies have found that *Mag-*

*Magnolia officinalis* has a variety of pharmacological activities which manifests antibacterial and antiviral, anticoagulant and antithrombotic, antitumor, antiallergic, sedative, anticonvulsive, antihypertensive, antidiarrheal, neuroprotective effects. This article reviews the research of *Magnolia officinalis* in the prevention and treatment of oral diseases. It also discusses the mechanism of *Magnolia officinalis* in preventing and treating oral diseases. At the same time, it prospects the related research and application prospects.

## Keywords

*Magnolia officinalis*, Magnolol, Honokiol, Oral Diseases

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

药用厚朴为木兰科植物厚朴(*Magnolia officinalis* Rehd. et Wils.)或凹叶厚朴(*Magnolia officinalis* Rehd. et Wils. var. *biloba* Rehd. et Wils.)入药部分为干燥干皮、根皮、枝皮及花蕾[1]。厚朴分布于陕西、甘肃、浙江、江西、湖北、湖南、四川、贵州等地,凹叶厚朴分布于中国安徽、福建、江西、湖南、浙江等地[2]。

厚朴皮所含化学成分包括:① 木脂素类:厚朴酚,四氢厚朴酚,异厚朴酚,6'-O-甲基和厚朴酚,厚朴三醇 B,厚朴木脂素 F,辣薄荷基厚朴酚,辣薄荷基和厚朴酚等。② 挥发油类:桉叶油醇,α-蒎烯,对聚伞花烯,1,4 桉叶素,β-柠檬烯等。③ 生物碱类:木兰箭毒碱等。厚朴花则主要含厚朴酚及和厚朴酚[3]。

厚朴酚及和厚朴酚是厚朴的有效成分,不溶于水,溶于醇[4]。目前所进行的有关厚朴药物学研究主要是基于此二者。

## 2. 厚朴用于龋病防治的研究

龋病是由于牙面菌斑内的致龋微生物和碳水化合物作用产生的酸引起牙体硬组织脱矿和无机质崩解的一种慢性进行性破坏的疾病。目前所公认的致龋菌包括:链球菌属、乳酸杆菌属、和放线菌属[5]。防龋药物的主要作用是增强牙的抗龋能力以及控制菌斑抑制细菌生长[6]。在天然药物防龋中,研究最多的就是厚朴提取物,有效成分是厚朴酚及和厚朴酚[7]。其通过抑制致龋菌的生长、黏附,抑制菌斑形成和破坏已形成的菌斑,抑制变形链球菌葡糖基转移酶活性等发挥防龋作用。

上世纪 80 年代, Namba [8]等在中药的防龋研究中发现,厚朴树皮的乙醚和甲醇提取物对致龋变形链球菌具有抗菌作用,其有效成分为厚朴酚及和厚朴酚,最低抑菌浓度(MIC)为 6.31 μg/mL,强于当时的常用药物黄连素(MIC 为 50 μg/mL)。但没发现对变形链球菌的葡糖基转移酶活性有抑制作用。并且在离体实验中发现,有葡糖基转移酶和蔗糖存在时,厚朴酚及和厚朴酚不能阻碍细菌黏附于牙面。翁方敏[9]等的研究也证实这个结论,并发现即使浓度高至 10 mg/ml,也不能抑制大肠杆菌的生长,认为口服含厚朴酚的制剂,对肠道正常菌群来说是安全的。杨霖[10]等发现厚朴制剂及成品厚朴牙膏对各型变形链球菌均有较强的抑菌和杀菌效果,尤其对 C 型和 D 型效果更好。不仅对变形链球菌有抑菌和杀菌的良好效果,而对口腔其他微生物也各有不同程度的抗菌效果,如 1:200 稀释的厚朴制剂能对大肠杆菌、乳酸杆菌、新型隐球菌产生杀菌作用,1:100 稀释的厚朴制剂能对金黄色葡萄球菌、白色葡萄球菌、大肠杆菌、溶血

性链球菌、甲型链球菌、乳酸杆菌、白喉杆菌、白色念珠菌、酵母菌、新型隐球菌产生杀菌作用。何清英[11]、乌爱菊[12]等比较观察了川朴、筒朴和根朴三种常用的商品厚朴的抑菌作用,发现根朴提取物对变形链球菌的抑菌作用优于川朴提取物。由于厚朴酚性成分(厚朴酚及和厚朴酚)不溶于水且易被氧化而失去杀菌能力,限制了其应用范围。彭小玉[13]、贾白玲等[14]将厚朴酚性成分用碱处理后得到不易氧化、性质稳定、易溶于水的钠盐。通过抑菌试验和杀菌实验,发现二者具有等同的高效抑菌效力和快速杀菌能力。王少虎等[15]比较了黄、红花、虎杖、黄连、野菊花、黄柏、黄芩、知母、金银花、一点红、厚朴、羊蹄、艾叶、五倍子、鱼腥草等中草药的水提物和醇提物,发现厚朴醇提取物的杀菌效果最好,对变形链球菌 Ingbritt、茸毛链球菌 6715 的最低杀菌浓度为 0.488 g/L。

李君等[16]采用厚朴、黄芩等四味中药经蒸馏、过滤、浓缩、醇沉、定容成漱口剂,通过抑菌试验、抗变链菌粘附试验和 GTF 活性测定,发现该复方中药漱口剂不仅对变链菌的生长、产酸和粘附均有明显抑制作用,尚能抑制变链菌 GTF 活性,有望在龋病防治方面发挥良好作用。冯瑾等[17]利用 MBECTM-Device 研究厚朴酚及和厚朴酚对变形链球菌、血链球菌、内氏放线菌、粘性放线菌和乳酸杆菌等 5 种主要致龋菌生长和代谢的影响。结果表明,厚朴酚及和厚朴酚对 5 种口腔致龋菌具有很强的抑制作用, MIC 低至 3.9  $\mu\text{g/mL}$ ,而药物对生物膜下细菌的 MBEC 值高于浮游细菌 MIC<sub>2</sub>~8 倍。从而证明厚朴酚及和厚朴酚可抑制致龋菌生长、减少菌斑生物膜中致病菌的数量,同时降低细菌产酸能力,作为天然抗龋药物有良好的应用前景。Michael Greenberg 等[18]采用 MIC 法对厚朴树皮提取物(MBE)及其两个主要成分厚朴酚和和厚朴酚进行研究,通过杀灭时间实验进一步评价了 MBE 薄荷糖的抑制作用;此外,对 9 名健康志愿者在午餐后进行了活体研究,受试者在食用薄荷糖和口香糖之前及之后采集唾液样本,分别使用和不使用 MBE。结果表明, MBE 及其两种主要成分对口臭致病菌和龋病致病菌变形链球菌均有较强的杀灭作用。厚朴酚、和厚朴酚、MBE 对牙龈卟啉单胞菌、具核梭杆菌、变异链球菌的 MIC 为 8~31  $\mu\text{g/mL}$ 。杀灭时间测定结果表明,含 0.2% MBE 的薄荷糖在作用 5 min 内对 3 种口腔细菌的杀灭率均在 99.9% 以上。活体研究表明, MBE 对引起口腔异味的微生物有显著的抗菌活性,可以加入薄荷糖和口香糖中,以改善呼吸清新效果。黄冰冰等[19]应用薄层层析,萃取分离,硅胶色谱柱层析等方法,从生药厚朴中提取出有效成分  $\text{MO}_2$  (含厚朴酚、和厚朴酚及木脂素衍生物),用微量液体稀释法检测不同血清型变形链球菌  $\text{MO}_2$  的敏感性。以 *S.mutans* MT703 和 *S.sobrinus* B13 为实验菌株,分析  $\text{MO}_2$  对其细胞表面疏水能力和合成水不溶性葡聚糖能力的影响。结果显示,  $\text{MO}_2$  能降低细胞表面疏水率,抑制葡聚糖基转移酶催化合成水不溶性葡聚糖,随  $\text{MO}_2$  浓度升高,细胞表面疏水率下降,表明厚朴提取物  $\text{MO}_2$  对变形链球菌致龋能力有较强抑制作用。殷其蕾等[20]发现成分为 35% 厚朴酚和 65% 和厚朴酚的生药厚朴提取物(MOCE)对牙菌斑内致龋菌 变形链球菌、黏性放线菌生长具有较强抑制作用,速效杀菌,并对致龋菌的黏附具有抑制形成和促进瓦解的双效作用。Sakaue Y 等[21]发现,厚朴提取物对变形链球菌的生长和生物膜形成的抑制呈浓度依赖性,而厚朴酚及和厚朴酚的杀菌效果呈浓度依赖性和时间依赖性。50  $\mu\text{g/mL}$  厚朴酚或和厚朴酚溶液作用于变形链球菌悬液后,30 s 内未见杀菌效果,5 min 和 1 h 后 90% 细菌被灭活,而 500  $\mu\text{g/mL}$  的氯己定 30 s 就有明显杀菌效果。厚朴酚、和厚朴酚及氯己定都能透过变形链球菌菌斑生物膜,但在 30 s 内仅有微弱的杀菌作用,在 5 min 时,50  $\mu\text{g/mL}$  厚朴酚能杀灭 99% 的变形链球菌,效果远远超过 500  $\mu\text{g/mL}$  甚至 1200  $\mu\text{g/mL}$  的氯己定。氯己定在杀灭变形链球菌的同时也对体外培养的人牙龈细胞有细胞毒作用,而厚朴酚及和厚朴酚则未见明显细胞毒作用。

向晓波等[22]采用微孔板法观察不同浓度的厚朴酚对白色念珠菌黏附的影响,发现 62.5 mg/L 和 125 mg/L 厚朴酚可以显著的抑制白色念珠菌的黏附,其抑制作用具有时间及浓度依赖性。并采用微孔板法复制体外生物膜模型,观察不同浓度的厚朴酚对白色念珠菌生物膜的影响,发现实验所选 5 个浓度的厚朴酚对白色念珠菌的生物膜均有不同程度的抑制作用,其中 125 mg/L 厚朴酚对其抑制率达到 66.32%。向

晓波等[23]还发现厚朴冷浸液使生物膜内白色念珠菌脱落,芽管、假菌丝形成受抑制,对白色念珠菌早期黏附和中期生物膜形成有抑制作用。认为厚朴酚用于治疗白色念珠菌相关龋病有良好的应用前景。

许颖等[24]通过建立变形链球菌生物膜体外模型,观察不同药物浓度作用后效果,并进行红绿荧光定量分析,根据 GenBank 基因库查询 *ffh*、*gtfD*、*pdp* 等基因序列并设计引物,进行 RT-PCR。激光共聚焦显微镜观察到厚朴酚作用变形链球菌生物膜后可使膜内活菌比例明显下降,同时 RT-PCR 结果表明厚朴酚对变形链球菌生物膜的致龋毒力因子 *ffh*、*gtfD*、*pdp* 的转录表达有明显的抑制作用。认为厚朴酚对变形链球菌生物膜生长的影响是由于其抑制或干扰了某些基因片段的转录和表达,从而导致生物膜结构受到破坏,达到防龋的目的。

齐芳芳等[25]采用细菌致龋法形成离体牙早期根面龋模型,研究茶多酚与厚朴酚两种中药对早期人工根面龋发展的抑制作用。发现 2 mg/ml 茶多酚溶液可以有效抑制早期人工根面龋发展,6.3 μg/ml 厚朴酚溶液效果较差。但实验中茶多酚溶液浓度远高于厚朴酚溶液浓度,鉴于厚朴酚的安全范围较大,尚需要研究高浓度下厚朴酚抑制早期根面龋发展的效果。孔晶晶等发现,变形链球菌能加速碳酸性脱矿牙釉质的脱矿速度,而厚朴酚通过抑制变形链球菌,减慢碳酸性脱矿牙釉质的脱矿速度,进而减缓龋病的进展。

包广洁等[26]发现,蜂胶与厚朴酚混合物抑菌效果较二者单独作用时明显增强,提示复方中药防龋存在很大的开发潜力。

王德堂等[27]通过 SD 大鼠龋病动物模型研究厚朴提取物厚朴酚与氟化物联合预防龋病的效果,发现厚朴酚、氟化钠和氯己定单独使用均有较好的防龋作用,而厚朴酚与氟化物联合制剂联合防龋效果更佳,可明显减少大鼠龋病的形成及减轻龋损破坏程度。

孙昊量[28]将厚朴菌陈蒿煎服剂用于临床预防龋病,并以口服甲硝唑作为对照,观察龋病患者术后应用中草药防龋有无复发及不良反应情况。结果显示口服厚朴菌陈蒿煎服剂组的龋病复发率及小不良反应明显低于对照组,并且药物不良反应也较低。认为作用机制为:厚朴可以抑菌而菌陈蒿抑制细菌在牙面的黏附,二者互补,可以有效防治龋病。崔淑霞等[29]对 35 例各类龋病患者进行传统治疗(去腐后氨硝酸银溶液涂擦龋坏处)的基础上给予菌陈蒿 6~9 g 与厚朴 9~12 g 水煎液,早晚分服一个月,与 35 例未服用者进行疗效对比,发现疗效和复发率均优于对照组。

杨熙等[30]发现厚朴酚及和厚朴酚对变异链球菌的抗菌作用,其对变异链球菌形态无明显影响,但可使其细胞膜通透性增加,导致细胞内钙离子大量流失,这一作用具有浓度依赖性,且和厚朴酚的作用强于厚朴酚。推测其机制可能是厚朴酚及和厚朴酚作用于细菌细胞膜上的离子通道蛋白,从而裂解细菌导致离子流失。

耿晓瑞等[31]通过研究厚朴水煎剂对变异链球菌和白假丝酵母菌的体外抑制作用,结果显示厚朴的 MIC 为 50mg/mL,荧光光谱分析发现厚朴对变异链球菌的抑制效果最好(49.6%),对白假丝酵母菌抑制效果较好(28.4%)。王玉帛[32]等采用微量肉汤稀释法、棋盘设计法及 Heatmap 测定厚朴酚变形链球菌的 MIC 为 20 mg/mL。同时计算联合其他中药应用的 FIC,结果显示厚朴酚、木犀草素、甘草甜素分别联合应用抑制作用均优于单独应用。Fateme [33]等采用单盲安慰剂对照试验,给 20 例青年志愿者(18~35 岁)每天口漱含厚朴漱口液,结果发现含 0.3%厚朴提取物漱口液有显著降低牙菌斑中变形链球菌数量的趋势。

### 3. 厚朴用于牙周病防治的研究

牙周病是发生在牙支持组织中的一种以炎症破坏为主要特征的慢性感染性疾病,主要的临床特征为牙齿松动移位。随着我国人口老龄化的加快,牙周病患者越来越多,牙周病的防治也成为当前口腔医生最重要的工作内容之一。

BeomSeok Chang 等[34]较早研究厚朴酚及和厚朴酚对牙周病原微生物的抗菌活性,发现厚朴酚及和

厚朴酚对牙龈卟啉单胞菌、牙龈普氏菌、嗜二氧化碳噬细胞菌、伴放线放线菌和殊异韦荣球菌等的抗菌作用虽然不及氯己定，但其对牙龈成纤维细胞和牙龈上皮细胞有细胞毒作用也较氯己定弱。因此在预防和治疗牙周病方面可作为的一种安全的口腔局部抗菌剂具有潜在的应用价值。

Kun-Yen Ho 等[35]采用琼脂稀释法测试了厚朴酚及和厚朴酚对牙周病相关的致病菌，包括伴放线放线杆菌、牙龈卟啉单胞菌、中间普氏菌、黄色微球菌和枯草芽孢杆菌等有显著抗菌活性，但对志贺氏杆菌、表皮葡萄球菌、产气肠杆菌、普通变形杆菌、大肠杆菌和铜绿假单胞菌等无抗菌活性。对牙周病致病菌的抗菌活性虽不及四环素，但优于多西环素。有望作为牙周病治疗的辅助用药，用于儿童患者及四环素耐药的复发性、难治性牙周炎。

李春年[36]利用大鼠建立牙周炎模型，4周后进行清洁牙周局部，冲洗、上碘甘油局部治疗、厚朴酚灌胃等治疗。持续8周后检查牙周袋深度、组织切片观察牙周组织变化、免疫组化检测牙周组织中OPG、RANKL的变化。发现厚朴酚治疗后能够明显改善牙周组织的组织形态，降低牙周袋深度，升高OPG，降低RANKL。认为厚朴酚对实验性牙周炎有明显治疗效果，作用机制可能是调节OPG和RANKL表达，从而减少牙周组织中的骨吸收，促进骨新生。

赵学忠等[37]进行的一项研究表明，厚朴酚通过减少糖尿病和牙周炎患者的Nrf2，在伤口愈合和调节炎症方面很有用，实验中侵袭性牙周炎患者的口腔中性粒细胞数量降低。Nrf2是一种转录因子，在调节抗氧化反应中起着关键作用，它可以激活Nrf2/HO-1信号通路，抑制牙龈卟啉单胞菌诱导的巨噬细胞炎症反应。多项研究表明，Nrf2在晚期牙周炎患者中调节抗氧化剂方面至关重要。

据Liu Chia-Ming [38]等通过评估有无厚朴酚治疗对晚期糖基化终末产物(AGEs)刺激的活性氧(ROS)生成、Transwell迁移和伤口愈合能力，认为厚朴酚是通过上调核因子E2相关因子-2(Nrf2)和血红素氧化酶-1(HO-1)的表达，下调糖基化终末产物(AGE)诱导牙龈细胞过表达活性氧、白介素-6、白介素-8，减轻糖尿病牙周炎患者的炎症反应和促进牙周受损创面的愈合。因此，针对Nrf2/HO-1信号通路的治疗可以缓解糖尿病牙周病患者的氧化应激和炎症。

尽管目前这方面的研究还比较少，但厚朴酚能抑制牙周致病菌、抗炎、调节牙周骨代谢，其用于牙周病防治的潜力值得进一步研究。

#### 4. 厚朴用于口腔肿瘤防治的研究

口腔癌是最常见的口腔恶性肿瘤，占有口腔恶性肿瘤的80~90% [39]。口腔癌的病因是多因素的，与宿主免疫、新陈代谢、遗传和接触慢性炎症有关。这些变化可能受到致癌基因、致癌物和其他化学物质、病毒、辐射、烟草和酒精引起的突变的影响[40] [41]。目前，口腔癌的治疗主要以手术为主，术后根据病理分期及相关危险因素决定是否安排术后放疗，甚至化疗[42]。然而，一些患者可能由于肿瘤的位置、疾病的严重程度或身体状况而无法接受手术，同时放疗可能是主要的治疗方法。

体外实验和动物实验研究显示，厚朴酚对多种恶性肿瘤具有抑制作用，并具有作用机制复杂、作用靶点和途径广泛的特点。目前研究认为，厚朴酚抗肿瘤的机制可能为：① 诱导细胞凋亡和坏死性细胞死亡；② 细胞周期阻滞作用；③ 自噬作用；④ 间质转化作用；⑤ 抑制癌细胞的迁移、侵袭和血管生成等。这些作用通过多种细胞信号途径来实现。

Singh T 等[43]通过体外实验和接种肿瘤细胞的裸鼠动物模型研究了和厚朴酚对来源于口腔、咽部、喉部舌部的鳞状细胞癌细胞的作用效果及机制。认为机制可能是：① 抑制肿瘤细胞增殖；② 诱导细胞凋亡；③ 减少细胞周期蛋白和Cdk的表达；④ EGFR信号通路的抑制途径。厚朴酚在EGFR结合位点的分子对接分析表明，和厚朴酚通过与EGFR的紧密结合实现对头颈部鳞状细胞癌的化疗作用，其优于常用的抗肿瘤药物吉非替尼。

JinHyoungh Cho 等[44]用两种口腔鳞状细胞癌细胞株 HN22 和 HSC4 在体外实验和移植瘤裸鼠模型发现厚朴酚通过抑制 iNOS/NO 和 ERp44 的表达而抑制炎症和诱导细胞凋亡。Kao-Jean Huang 等[45]将朴酚作用于两种口腔癌细胞系 OC2 和 OCSL, 肿瘤增殖减少, 细胞周期阻滞在 G1 期, Cdk2、Cdk4 下调和 p21、p27 上调。与临床治疗药物 5-FU 相比, 厚朴酚对口腔鳞状细胞癌细胞具有更强的抑制活性, 并协同增强 5-FU 的细胞毒作用。此外, 口服厚朴酚对 SAS 移植瘤小鼠具有有效的抗肿瘤活性。

Qi Zhang [46]等人通过建立 4-nitroquinoline-1-oxide (4NQO)诱导的小鼠模型和两种口腔癌原位模型, 研究了 ME 在口腔癌中的抗肿瘤功效/ME 对小鼠口腔肿瘤中线粒体电子传递链活性和 ROS 产生的影响。研究表明 ME 没有引起可检测的副作用, 表明它是一种有前途且安全的口腔癌化学预防剂。ME 中的三种主要关键活性化合物(和厚朴酚、厚朴酚和 4-O-甲基和厚朴酚)有助于其化学预防作用。ME 抑制电子传递链复合体 I 的线粒体呼吸, 氧化过氧化物酶, 激活 AMPK, 抑制 STAT3 磷酸化, 从而抑制口腔癌细胞的生长和增殖。

Dinh Bui [47]等人为了促进对 ME 膳食补充剂在口腔癌化学预防中的最佳用途的理解, 研究确定木兰提取物(ME-KACs)抗口腔癌的关键活性成分, 使用经过验证的 UPLC-MS/MS 表征 ME-KAC 在 C57/BL6 小鼠中的药代动力学, 以同时量化不同生物基质中的 ME-KAC 及其代谢物。进行 UPLC-UV、UPLC-MS/MS 分析、方法开发和验证、溶解度测定、CaCO-2 单层转运研究、体外代谢研究、药代动力学研究、统计分析, 提出了一种质量可控且化学成分明确的 ME 混合物, 其中包含三种 KAC 的优化比例, 在口腔中局部递送, 作为 ME 作为口腔癌化学预防膳食补充剂最有希望的策略。

Chih-Yu Peng [48]等人通过细胞实验研究厚朴中提取的厚朴酚是否具有抗口腔鳞状细胞癌 CSCs 的特性。实验结果表明厚朴酚对口腔鳞状细胞癌 CSCs 具有较高的细胞毒作用, 肿瘤干细胞的自我更新能力、CSC 标志物的表达、迁移和侵袭能力均下调。厚朴酚可以通过 IL-6/STAT3 信号转导靶向 CSCs 并抑制肿瘤干细胞特性。此外, 给予厚朴酚可增强顺铂的作用, 包括降低细胞存活率、自我更新和侵袭活性。饮食补充剂厚朴酚可作为顺铂治疗的辅助药物。还观察到厚朴酚作用于口腔鳞癌 CSCs 后 IL-6 的分泌和 Stat3 的磷酸化水平降低。

Yi-Tzu Chen 等[49]人研究了厚朴酚对人口腔癌细胞株的抗癌作用及其机制。结果表明, 厚朴酚通过诱导 HSC-3 和 SCC-9 细胞的亚 G1 期和细胞凋亡而抑制细胞增殖。人细胞凋亡阵列和 Western 印迹分析显示, 厚朴酚可增加 caspase-3 蛋白和 HO-1 的表达。此外, 我们还证实了厚朴酚通过 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)1/2 和 p38 途径诱导口腔癌细胞株的凋亡。该研究支持厚朴酚通过 JNK1/2 和 p38 介导的 caspase 激活作为口腔癌的治疗方法。

厚朴酚对口腔颌面部鳞癌治疗研究中显示出的良好效果, 预示着它可能成为有前途且安全的口腔癌化学预防剂、治疗口腔颌面部恶性肿瘤又一种新药。

## 5. 结语

以厚朴酚和厚朴酚为主要有效成分的天然植物药厚朴, 对口腔多种病变有预防和治疗作用, 其作用具有多效性和多重性, 其机制具有复杂性和多样性, 具有重要的研究价值和广阔的应用前景。

## 参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 2020 年版一部[M]. 北京: 中国医药出版社, 2020: 263-264.
- [2] 初敏, 丁立文, 刘红, 等. 厚朴商品资源概述[J]. 中草药, 2003(6): 111-112.
- [3] 张淑洁, 钟凌云. 厚朴化学成分及其现代药理研究进展[J]. 中药材, 2013, 36(5): 838-843.
- [4] Watanabe, K., Watanabe, H., Goto, Y., et al. (1683) Pharmacological Properties of Magnolol and Hönokiol Extracted from *Magnolia officinalis*: Central Depressant Effects. *Planta Medica*, **49**, 103-108.

<https://doi.org/10.1055/s-2007-969825>

- [5] 周学东. 牙体牙髓病学[M]. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 12-13.
- [6] 王晓娟. 口腔临床药理学[M]. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 139.
- [7] 李钦. 全国普通高等中医药院校药理学类十二五规划教材生药学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2016: 189.
- [8] Namba, T., Tsunozuka, M. and Hattori, M. (1982) Dental Caries Prevention by Traditional Chinese Medicines. *Planta Medica*, **44**, 100-106. <https://doi.org/10.1055/s-2007-971412>
- [9] 翁方敏, 乌爱菊, 邵家珏, 等. 中药厚朴的防龋研究(三)——厚朴活性成分的抗菌作用[J]. 口腔医学, 1987(2): 70-71.
- [10] 杨霖, 孔子清. 中药厚朴及厚朴牙膏对各型变形链球菌及其他口腔微生物的作用[J]. 湖北医学院学报, 1983(1): 24-28.
- [11] 何清英, 黄洪志, 应久皓, 等. 中药厚朴的防龋研究——防龋活性成分的筛选和提取分离[J]. 中成药研究, 1983(9): 30-31.
- [12] 乌爱菊, 翁方敏, 邵家珏, 等. 中药厚朴的防龋研究(二)——临床防龋效果观察[J]. 口腔医学, 1987(1): 1-3.
- [13] 彭小玉, 涂剑平, 邓焕彩, 等. 厚朴酚性成分及其钠盐对致龋变异链球菌的抑杀作用[J]. 江西医学院学报, 1991(3): 20-23.
- [14] 贾白玲, 胡俊铨, 姚全胜, 等. 厚朴水提取部位的化学成分和对致龋突变链球菌抑杀作用的研究[J]. 江苏药学与临床研究, 1996(1): 13-14.
- [15] 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, 36(5): 385-387.
- [16] 李君, 卢莺燕, 徐锡鸿. 复方中药漱口剂对变形链球菌致龋的实验研究[J]. 浙江医学, 2004, 26(3): 187-189.
- [17] 冯瑾, 李继遥, 周学东. 厚朴活性成分对致龋菌生长和产酸影响的体外研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2007, 38(3): 456-458.
- [18] Greenberg, M., Urnezis, P. and Tian, M. (2007) Compressed Mints and Chewing Gum Containing Magnolia Bark Extract Are Effective Against Bacteria Responsible for Oral Malodor. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **55**, 9465-9469. <https://doi.org/10.1021/jf072122h>
- [19] Huang, B.B. and Fan, M.W. (2010) Effect of *Magnolia Officinalis* Extract on Cariogenic Activity of Mutans Streptococci. *Journal of Oral Science Research*, **26**, 362-365.
- [20] 殷其蕾, 刘勇, 詹先王, 等. 厚朴提取物对于4种常见口腔致病菌生长和黏附的作用[J]. 中国药学杂志, 2011, 46(17): 1356-1361.
- [21] Sakaue, Y., Domon, H., Oda, M., et al. (2016) Anti-Biofilm and Bactericidal Effects of Magnolia Bark-Derived Magnolol and Honokiol on *Streptococcus mutans*. *Microbiology and Immunology*, **60**, 10-16. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12343>
- [22] 向晓波, 周艳萌, 冯琳颖, 等. 基于厚朴酚对白色念珠菌黏附性及其生物膜形成的影响探讨其抗龋作用[J]. 首都医科大学学报, 2015(6): 942-945.
- [23] 向晓波, 周艳萌, 冯琳颖, 等. 厚朴冷浸液对白色念珠菌生物膜作用的体外研究[J]. 遵义医学院学报, 2016, 39(1): 51-53, 61.
- [24] 许颖, 李婷, 潘亮亮, 等. 厚朴酚对变形链球菌生物膜致龋毒力因子作用的研究[J]. 中国微生态学杂志, 2013, 25(3): 299-302.
- [25] 齐芳芳, 王山, 郭洁, 等. 茶多酚、厚朴酚抑制早期人工根面龋作用的实验研究[J]. 现代口腔医学杂志, 2011, 25(5): 359-362.
- [26] 包广洁, 高秋爽, 黄双盛, 等. 蜂胶与厚朴酚混合物抑制变形链球菌生长的体外研究[J]. 中华口腔医学杂志, 2012, 47(z1): 74-76.
- [27] 王德堂, 何红, 卢志刚. 厚朴提取物厚朴酚与氟化物联合防龋的效果研究[J]. 荆楚理工学院学报, 2014(4): 67-71.
- [28] 孙昊量. 厚朴与茵陈蒿预防龋病67例的临床观察[J]. 国际中医中药杂志, 2008, 30(6): 459-460.
- [29] 崔淑霞, 闫志刚. 中西医结合治疗龋病[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(15): 256-257.
- [30] 杨熙, 张敏, 王人可, 李继遥. 厚朴酚及和厚朴酚对变异链球菌形态及细胞膜通透性的影响[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2017, 27(4): 201-204, 219.
- [31] 耿晓瑞, 马莉, 李红文, 姜晶, 邱玲, 耿发云. 中药对口腔致龋菌抑菌效果的实验研究[J]. 广东牙病防治, 2015, 23(2): 71-74.

- [32] 王玉帛, 杨洁莹. 3 种中药提取物联用对变形链球菌生长的影响[J]. 甘肃科技, 2021, 37(9): 63-65.
- [33] Ghorbani, F., Haghgoo, R., Aramjoo, H., *et al.* (2021) The Antibacterial Effect of Magnolia Mouthwash on the Levels of Salivary *Streptococcus mutans* in Dental Plaque: A Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Iranian Journal of Microbiology*, **13**, 104-111. <https://doi.org/10.18502/ijm.v13i1.5499>
- [34] Chang, B.S., Lee, Y.M., Ku, Y., Bae, K.H. and Chung, C.P. (1998) Antimicrobial Activity of Magnolol and Honokiol against Periodontopathic Microorganisms. *Planta Medica*, **64**, 367-369. <https://doi.org/10.1055/s-2006-957453>
- [35] Ho, K.Y., Tsai, C.C., Chen, C.P., Huang, J.S. and Lin, C.C. (2001) Antimicrobial Activity of Honokiol and Magnolol Isolated from *Magnolia officinalis*. *Phytotherapy Research*, **15**, 139-141. <https://doi.org/10.1002/ptr.736>
- [36] 李春年. 厚朴酚对大鼠实验性牙周炎骨吸收抑制作用的研究[J]. 实用口腔医学杂志, 2018, 34(3): 341-345.
- [37] Zhao, X.Z., Li, F.S., Sun, W.Q., *et al.* (2016) Extracts of Magnolia Species-Induced Prevention of Diabetic Complications: A Brief Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **17**, Article 1629. <https://doi.org/10.3390/ijms17101629>
- [38] Liu, C.M., Chen, S.H., Liao, Y.W., *et al.* (2021) Magnolol Ameliorates the Accumulation of Reactive Oxidative Stress and Inflammation in Diabetic Periodontitis. *Journal of the Formosan Medical Association*, **120**, 1452-1458. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2021.01.010>
- [39] Johnson, N.W., Jayasekara, P. and Amarasinghe, A.A. (2000) Squamous Cell Carcinoma and Precursor Lesions of the Oral Cavity: Epidemiology and Aetiology. *Periodontology*, **57**, 19-37. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2011.00401.x>
- [40] Lewin, F., Norell, S.E., Johansson, H., *et al.* (1998) Smoking Tobacco, Oral Snuff, and Alcohol in the Etiology of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Population-Based Case-Referent Study in Sweden. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, **82**, 1367-1375. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19980401\)82:7<1367::AID-CNCR21>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19980401)82:7<1367::AID-CNCR21>3.0.CO;2-3)
- [41] Ram, H., Sarkar, J., Kumar, H., *et al.* (2011) Oral Cancer: Risk Factors and Molecular Pathogenesis. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, **10**, 132-137. <https://doi.org/10.1007/s12663-011-0195-z>
- [42] Omura, K. (2014) Current Status of Oral Cancer Treatment Strategies: Surgical Treatments for Oral Squamous Cell Carcinoma. *International Journal of Clinical Oncology*, **19**, 423-430. <https://doi.org/10.1007/s10147-014-0689-z>
- [43] Singh, T., Gupta, N.A., Xu, S., *et al.* (2015) Honokiol Inhibits the Growth of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma by Targeting Epidermal Growth Factor Receptor. *Oncotarget*, **6**, 21268-21282. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4178>
- [44] Cho, J.H., Jeon, Y.J., Park, S.M., *et al.* (2015) Multifunctional Effects of Honokiol as an Anti-Inflammatory and Anti-Cancer Drug in Human Oral Squamous Cancer Cells and Xenograft. *Biomaterials*, **53**, 274-284. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.02.091>
- [45] Huang, K.J., Kuo, C.H., Chen, S.H., Lin, C.Y. and Lee, Y.R. (2018) Honokiol Inhibits *in vitro* and *in vivo* Growth of Oral Squamous Cell Carcinoma through Induction of Apoptosis, Cell Cycle Arrest and Autophagy. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **22**, 1894-1908. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13474>
- [46] Zhang, Q., Cheng, G., Pan, J., *et al.* (2020) Magnolia Extract Is Effective for the Chemoprevention of Oral Cancer through Its Ability to Inhibit Mitochondrial Respiration at Complex I. *Cell Communication and Signaling*, **18**, Article No. 58. <https://doi.org/10.1186/s12964-020-0524-2>
- [47] Bui, D., Li, L., Yin, T., *et al.* (2020) Pharmacokinetic and Metabolic Profiling of Key Active Components of Dietary Supplement *Magnolia officinalis* Extract for Prevention against Oral Carcinoma. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **68**, 6576-6587. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c01475>
- [48] Peng, C.Y., Yu, C.C., Huang, C.C., *et al.* (2022) Magnolol Inhibits Cancer Stemness and IL-6/Stat3 Signaling in Oral Carcinomas. *Journal of the Formosan Medical Association*, **121**, 51-57. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2021.01.009>
- [49] Chen, Y.T., Lin, C.W., Su, C.W., *et al.* (2021) Magnolol Triggers Caspase-Mediated Apoptotic Cell Death in Human Oral Cancer Cells through JNK1/2 and p38 Pathways. *Biomedicines*, **9**, Article 1295. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9101295>