

和厚朴酚逆转非小细胞肺癌紫杉醇耐药的作用及机制

戴 曦¹, 唐大春², 袁 竞³, 余文静⁴

1. 西南医科大学附属医院 呼吸与危重症医学科(泸州 646000); 2. 泸县人民医院 呼吸内科(泸州 646000); 3. 泸州市人民医院 检验科(泸州 646000); 4. 西南医科大学 基础医学院(泸州 646000)

【摘要】目的 探讨中药厚朴的有效单体成分和厚朴酚对非小细胞肺癌紫杉醇(paclitaxel, PTX)耐药性的逆转作用及可能机制。**方法** 以非小细胞肺癌细胞株 A549 和 PTX 耐药细胞株 A549T 作为研究对象, 分为空白对照组、和厚朴酚组、紫杉醇组、和厚朴酚+紫杉醇组、和厚朴酚组、紫杉醇组分别使用一定浓度的药物干预细胞, 和厚朴酚+紫杉醇组使用两种药物联合干预细胞, 空白对照组不干预。通过 MTT 实验、流式细胞术、细胞免疫荧光实验及 Western Blot 免疫印迹实验, 观察和厚朴酚对 A549T 细胞株紫杉醇耐药性的影响。**结果** 和厚朴酚联合紫杉醇干预体外培养的 A549T 细胞时, 细胞存活率较对照组显著降低; 和厚朴酚干预体外培养的 A549T 后, 与对照组相比, G2/M 期细胞数量增加, 细胞 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)表达水平降低。**结论** 和厚朴酚能逆转体外培养的 A549T 细胞的紫杉醇耐药性, 其机制与抑制 P-gp 蛋白的表达, 减少药物外排有关。

【关键词】 和厚朴酚; 非小细胞肺癌; 紫杉醇; 多药耐药; P-糖蛋白

【中图分类号】 R734.2

文献标志码 A

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.04.008

Effect and mechanism of honokiol in reversing paclitaxel resistance in NSCLC

DAI Xi¹, TANG Dachun², YUAN Jing³, YU Wenjing⁴

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Affiliated Hospital, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China; 2. Department of Respiratory Medicine, Luxian People's Hospital, Luzhou 646000, China; 3. Department of Laboratory Medicine, Luzhou People's Hospital, Luzhou, 646000, China; 4. College of Basic Medicine, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

【Abstract】Objective This study aimed to explore the potential of Honokiol in reversing paclitaxel resistance and to understand its underlying mechanisms in non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Using the non-small cell lung cancer cell line A549 and the paclitaxel-resistant cell line A549T as research subjects, A549T cells were divided into the control group, Honokiol group, Paclitaxel group and Honokiol+Paclitaxel group. Cells of Honokiol group and Paclitaxel group were treated with a certain concentration of Honokiol or Paclitaxel respectively, while the cells of Honokiol+Paclitaxel group were treated with these two drugs. We assessed the effects of honokiol on Paclitaxel-resistant cell line A549T using various methods including MTT assay, flow cytometry, cell immunofluorescence assay and Western blot analysis. **Results** When honokiol was combined with paclitaxel to intervene with A549T cells cultured in vitro, the cell survival rate was significantly reduced compared to the control group; after honokiol intervention with A549T cells cultured in vitro, the number of cells in the G2/M phase increased, and the expression level of P-glycoprotein (P-gp) was decreased compared to the control group. **Conclusion** Honokiol could reverse the paclitaxel resistance of A549T cells cultured in vitro, and its mechanism was related to the inhibition of P-glycoprotein (P-gp) expression levels and the reduction of drug efflux.

【Key words】 Honokiol; Non-small lung cancer (NSCLC); Paclitaxel; Multidrug resistance; P-glycoprotein

2018 年全球肺癌新增病例高达 209 万, 是癌症死亡的主要原因, 约占癌症死亡总数的 20%^[1]。中国肺癌的发病率和死亡率在全球位列第一, 也是患病人数攀升最严重的国家, 统计显示中国 2015 年新发肺癌病例 78.7 万, 死亡肺癌病例数约 63 万^[2], 肺癌发病率约为 278.07/10 万^[3]。与大多数国家相比, 中国的癌症死亡

率相对较高, 预计 2015 年至 2030 年间, 中国的癌症死亡率可能增加近 40%。以中国四川省泸州市为例, 经自回归滑动平均模型(Autoregressive Integrated Moving Average Model, ARIMA)预测 2021 年至 2023 年泸州市老年人肺癌的总体死亡率继续呈上升趋势^[4]。

当前肺癌的治疗手段已有较大的突破, 五年生存

基金项目: 四川省自然科学基金项目(2022NSFC0729); 西南医科大学附属医院科研项目(19039, 17180)

通信作者: 余文静, E-mail: aliceyu8998@126.com

引用本文: 戴曦, 唐大春, 袁竞, 等. 和厚朴酚逆转非小细胞肺癌紫杉醇耐药的作用及机制[J]. 西南医科大学学报, 2024, 47(4): 93-97. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.04.008.

率有明显提高,但总体生存情况仍然较差,患者五年生存率约为10%~20%^[5-6]。目前化疗仍然是晚期肺癌治疗的基石,但肿瘤细胞对化疗药物产生耐药会严重影响治疗效果和预后^[7],避免或逆转化疗药物的耐药性研究对肺癌的诊治具有重要意义。本研究通过紫杉醇联合和厚朴酚干预紫杉醇耐药细胞株A549T,检测细胞存活率、细胞周期及相关蛋白表达水平以及P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)表达水平,探讨和厚朴酚对小细胞肺癌紫杉醇耐药性的逆转作用及可能机制。

1 材料与方法

1.1 主要实验材料与仪器

非小细胞肺癌细胞株A549,耐紫杉醇非小细胞肺癌细胞株A549T(由澳门科技大学中药质量研究国家重点实验室冻存并复苏);和厚朴酚MTT检测试剂盒(Sigma-Aldrich, CT02);二甲基亚砜(DMSO, Sigma-Aldrich, D2650);碘化丙啶(PI, Sigma-Aldrich, 537059)染色液;周期调节相关蛋白: β -Tubulin(Abcam, ab7291), CyclinB1(Abcam, ab32053), CyclinD1(Abcam, ab16663), P21(Abcam, ab109520), P27(Abcam, ab32034);二抗购自SANTA生物科技公司(SC-2357, SC-2359, SC-2354);流式细胞仪(BD-FACS-Aria III)。

1.2 研究方法

1.2.1 MTT实验 将合适密度的A549、A549T细胞置于37℃、5% CO₂浓度的恒温孵箱中培养,使用RPMI-1640完全培养基(含10%胎牛血清,1%青霉素-链霉素双抗),隔天更换培养基。选择对数生长期A549、A549T细胞,按 5×10^3 /孔接种于96孔板,分别以设计药物浓度干预24、48 h;另将上述细胞按 3×10^3 /孔接种于96孔板,相同条件下干预72 h。紫杉醇作用浓度分别为0、12.5、25、50、100 μ M,和厚朴酚作用浓度分别为0、20、40、60、80 μ M。避光条件下每孔加入MTT溶液10 μ L,培养箱中继续培养3 h取出,离心,弃上清,每孔加入Formazan溶液100 μ L,继续培养4 h,在显微镜下观到黑紫色结晶完全溶解后,摇床震荡摇匀,酶标仪检测570 nm波长处吸光度值(OD值),计算细胞存活率。

1.2.2 细胞周期分析 选择对数生长期A549T细胞,按 1×10^6 /孔接种于6孔板,培养过夜。设置空白组、紫杉醇组、和厚朴酚组和紫杉醇联合和厚朴酚组,以相应药物分别干预48 h后分别收集各组细胞,离心去上清, PBS清洗。70%乙醇重悬细胞,4℃固定30 min,1 000 rpm,5 min离心,去上清。500 μ L PI染色液重悬细胞,常温避光染色30 min。PBS清洗,300 μ L缓冲液将细胞重新悬浮并转移至流式细胞仪检测细胞周期。

1.2.3 Western Blot检测 选择对数生长期A549T细胞,按 1×10^6 /孔接种于6孔板,培养过夜使细胞附着。设置空白组、紫杉醇组、和厚朴酚组和紫杉醇联合和厚

朴酚组,以相应药物分别干预48 h后,分别收集各组细胞,提取总蛋白并测定蛋白浓度;配制SDS-PAGE凝胶,按步骤完成电泳、转膜、封闭、一抗、二抗孵育、洗膜、显影,检测 β -Tubulin、CyclinB1、CyclinD1、P21、P27、Caspase-3、P-gp以及 β -Actin的蛋白浓度。

1.2.4 免疫荧光检测 选择对数生长期的A549T细胞以较低密度接种于共聚焦皿,隔日换液,待观察到形成细胞克隆群时使用和厚朴酚单独作用于A549T细胞,浓度分别为0、20、40、60 μ M。干预48 h后,以4%多聚甲醛固定细胞30 min,依次完成胞核穿孔、封闭、孵育一抗、二抗、DAPI染色等步骤,共聚焦显微镜下观察P-gp蛋白表达水平。

1.3 统计学分析

采用SPSS 17.0对数据进行统计学分析。计量数据用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,进行正态性检验和方差齐性检验,多组比较采用单因素方差分析,组间比较采用LSD或Tamhane's法, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 细胞存活实验

紫杉醇单独作用于A549细胞24、48及72 h的IC₅₀分别为74.84、40.29和19.39 μ M,而单独作用于A549T细胞的IC₅₀分别为187.7、128.9和35.77 μ M,在相同药物干预条件下,耐药A549T细胞的存活率高于A549细胞(见图1A-1C)。和厚朴酚单独作用于A549细胞24、48、72 h的IC₅₀分别为56.29、51.12和50.37 μ M,而单独作用于A549T细胞的IC₅₀分别为61.08、54.77和48.52 μ M,该药对两种细胞株单独作用效果没有显著差异(见图1D-1F)。使用紫杉醇(50 μ M)、和厚朴酚(50 μ M)单独或联合作用于A549T细胞24、48、72 h,结果两药联合组的细胞存活率最低,提示紫杉醇联合和厚朴酚时,抑制A549T细胞增殖作用明显增强(见图1G)。

2.2 细胞周期分析

使用紫杉醇、和厚朴酚单独或联合作用于体外培养的A549T细胞48 h后,用流式细胞仪分析样品,检测细胞周期。结果显示,和厚朴酚单独作用时,细胞周期与空白对照组趋势一致,而和厚朴酚联合紫杉醇组较单独使用紫杉醇组的细胞G0/G1期细胞数显著减少,G2/M期细胞数明显上升,与紫杉醇作用机制趋势一致(见图2A、2B);Western Blot(WB)免疫印迹实验检测细胞周期调节蛋白,结果发现紫杉醇联合和厚朴酚干预时,CyclinB1、P21、P27、Caspase-3升高而CyclinD1降低,提示药物诱导肿瘤细胞凋亡作用明显(见图2C)。

2.3 和厚朴酚作用机制分析

不同浓度的和厚朴酚分别干预体外培养的A549T

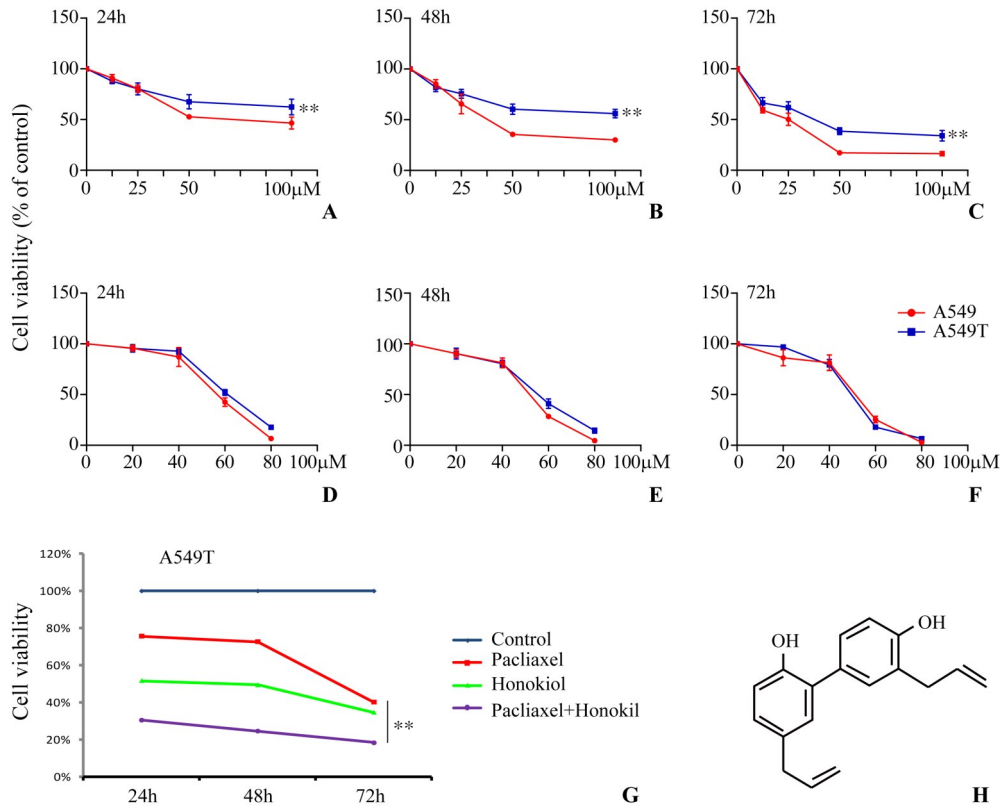


图1 细胞存活率与和厚朴酚化学结构

Figure 1 The cell survival rates and the chemical structure of Honokiol

注：(A-C)以0、12.5、25、50、100 μM浓度的紫杉醇分别干预A549和A549T细胞24、48、72 h后的细胞存活率；(D-F)以0、20、40、60、80 μM浓度和厚朴酚分别干预A549和A549T细胞24、48、72 h后的细胞存活率；(G)紫杉醇/和厚朴酚分别单独或联合作用于A549T细胞24、48和72 h后细胞存活率；(H)和厚朴酚化学结构。与对照组组间比较，** $P < 0.01$ 。

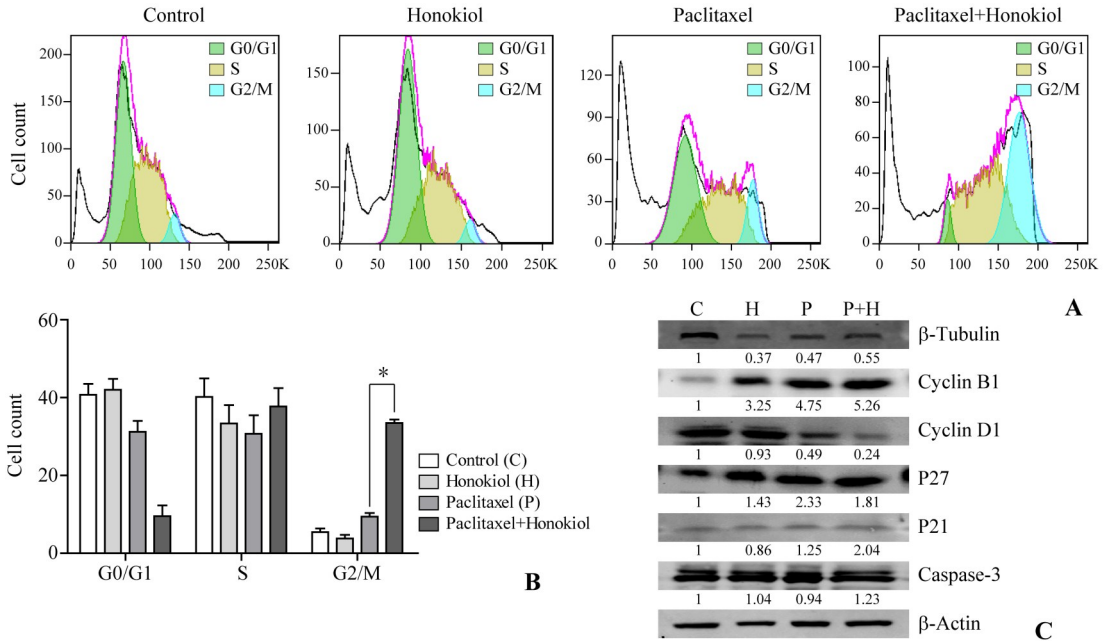


图2 细胞周期及相关蛋白检测

Figure 2 Cell cycle and detection of related proteins

注：(A)紫杉醇与和厚朴酚单独或联合作用于A549T细胞，流式细胞术检测细胞周期；(B)细胞周期分布统计分析(* $P < 0.05$)；(C)紫杉醇与和厚朴酚单独或联合作用于A549T细胞，WB检测周期相关蛋白表达。

细胞 48 h 后,免疫荧光检测细胞内 P-gp 蛋白浓度,结果发现,随着和厚朴酚浓度的升高,A549T 细胞内 P-gp 蛋白荧光强度逐渐降低;同时,通过 Western Blot 免疫印迹实验检测不同浓度和厚朴酚干预后,细胞内 P-gp

蛋白表达水平随浓度升高而降低(见图 3)。和厚朴酚能降低 A549T 细胞的 P-gp 表达水平,提示和厚朴酚可以通过逆转细胞耐药而起到化疗增效作用。

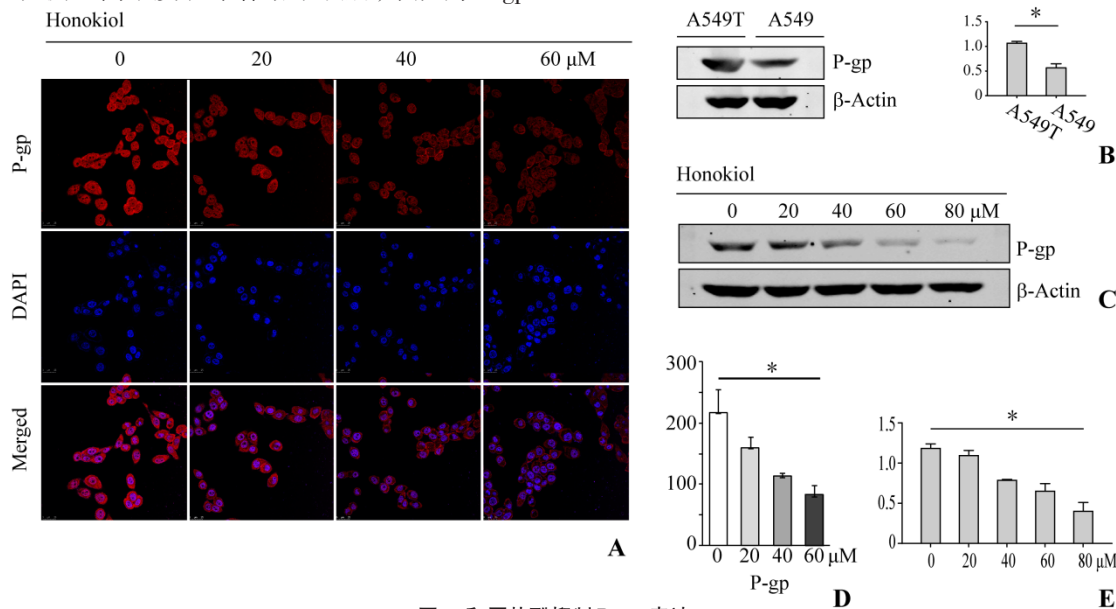


图3 和厚朴酚抑制P-gp表达

Figure 3 Honokiol inhibits the expression of P-gp

注:(A,D)免疫荧光检测不同浓度和厚朴酚干预后 P-gp 表达水平;(B)比较 A549 和 A549T 细胞 P-gp 蛋白表达差异(* $P < 0.05$);(C,E) WB 检测不同浓度和厚朴酚干预后 P-gp 表达水平。

3 讨论

紫杉醇进入肿瘤细胞后与细胞内微管结合,这种结合延长了微管多聚体的形成时间^[8]。微管稳定性的改变使其不能进一步解聚并形成正常结构的微管束,亦无法与中心粒小体结合,从而使细胞有丝分裂异常甚至停止,细胞周期被阻滞于 G2/M 期,因无法继续有丝分裂而死亡^[9];另一方面紫杉醇诱导有丝分裂检查点的过度激活,该检查点的作用是在有丝分裂过程中防止染色体误聚,具有延迟染色体分离的作用,紫杉醇使得每对染色体不能有效并稳定地附着于纺锤体的两极,这也是导致细胞分裂在 G2/M 期停止的原因^[10]。虽然紫杉醇类化疗药物能有效治疗多种实体瘤,但仍面临后期疗效不佳的问题。研究表明,肿瘤细胞的耐药性是导致后期治疗失败的主要原因。因此,探寻肿瘤细胞耐紫杉醇类药物的机制,并寻找其他抗耐药性的药物,特别是中国传统药材,与紫杉醇类化疗药物联合作用,以期增强肿瘤细胞对其敏感性,甚至逆转其耐药性,是现今该领域研究热点^[11-12]。多药耐药(multiple drug resistance, MDR)是指肿瘤细胞对多种抗癌药物产生的耐药性^[13]。多药耐药产生的机制很多,其中重要的是 *MDR1* (*ABCB1*) 基因过表达,P-gp 是 *MDR1* 的编码产物,是重要的外排转运体,与药物的吸收、分布以及排泄密切相关。目前药物基因组学研究证实 *MDR1* 基因多态性直接影响 P-gp 的表达和功能,在多药耐药存

在时 P-gp 通过将药物大量转运至胞外而降低进入细胞的有效药物浓度,其介导的 MDR 是目前最为明确的耐药产生机制^[12,14-16]。

A549T 细胞是体外培养的耐紫杉醇的非小细胞肺癌细胞株。本研究中,首先使用紫杉醇单独作用于 A549 或 A549T 细胞,在相同时间作用下,A549T 细胞的 IC₅₀ 明显高于 A549 细胞,这对 A549T 细胞的耐药性进行了验证;同时,较高浓度的和厚朴酚单独作用于 A549 或 A549T 细胞时均有一定的抑制细胞增殖作用,具有浓度和时间依赖性,但两种细胞 IC₅₀ 比较没有明显差异。当紫杉醇与和厚朴酚联合作用于 A549T 细胞时,细胞存活率相较单独使用紫杉醇有明显的降低。检测细胞周期和相关蛋白表达水平,结果发现和厚朴酚对细胞周期没有阻滞作用,以 G0/G1、S 期细胞为主,但与紫杉醇联合干预时,G2/M 期细胞比率明显升高,其趋势与单独使用紫杉醇组一致,但效果更为明显,提示和厚朴酚对紫杉醇有增效作用。为了进一步探索和厚朴酚对紫杉醇的增效作用,检测了和厚朴酚对 A549T 细胞的 P-gp 蛋白表达水平的影响,结果发现和厚朴酚干预可降低 P-gp 的蛋白表达水平。基于上述实验结果推测和厚朴酚能有效逆转非小细胞肺癌 A549T 细胞株的紫杉醇耐药情况,其机制是通过抑制 P-gp 蛋白的表达而发挥增效作用的。

中药因为其含有多种天然活性成分和生物学活性,具有毒副作用小、疗效稳定的特点,并且中药往往

化学成分复杂、药理作用机制广泛而显示出明显的多靶点、多机制、多部位的特点,从中药中筛选具有一定功能的有效成分治疗癌症的另一理想方向。面对肺癌威胁人类健康的严峻形势,如何精确地筛选中草药中的有效抗癌成分,如何获得有效而低毒的中草药制剂配合化疗,使患者预后Her-2评价^[17]更佳并最大程度的提高生存质量、延长生存期尚需更深入的研究。

中药厚朴是木兰科木兰属植物厚朴(*Magnolia officinalis* Rehd. et Wils.)或者凹叶厚朴(*Magnolia officinalis* Rehd. et Wils. var. *biloba* Rehd. et Wils.)的干燥树皮或根皮。现代医学研究发现厚朴具有抗病毒、抗菌、抗炎镇痛、抗氧化和抗癌作用,和厚朴酚是厚朴最主要的有效成分^[18-20]。研究发现和厚朴酚可以降低受体CXCR4、c-FLIP、SRC-3、Twist1、基质金属蛋白酶、I类组蛋白脱乙酰基酶、H3K27甲基转移酶等多种生物活性成分^[21-22],上调BMP7、Bax蛋白表达水平,干扰NF- κ B/STAT3/m-TOR信号转导^[23-24],还可以提高放疗耐受性^[25]。既往的研究发现和厚朴酚干预体外培养的肺癌细胞后,可以通过靶向Lyn激酶影响EGFR信号转导通路,进而干预细胞的增殖、侵袭和凋亡^[26]。同时,和厚朴酚对肿瘤微环境和炎症有调节作用^[26-27],下调MDR-mRNA的转录,降低胞膜表面P-gp蛋白表达水平,具有多靶点的作用特征^[29],具有较为广阔的临床应用前景。

4 结论与启示

本研究中,和厚朴酚联合紫杉醇干预A549T细胞后能显著降低细胞存活率,流式细胞学检测结果提示两药联合作用下能将更多肺癌细胞阻滞于G2/M期,该结果与紫杉醇本身的抗癌机制是一致的,说明和厚朴酚能有效发挥化疗药物增敏作用。同时本研究初步证实了和厚朴酚能降低A549T细胞的P-gp蛋白表达水平,通过调节细胞外排通路发挥逆转耐药作用。

5 参考文献

- CAO MM, CHEN WQ. Epidemiology of lung cancer in China [J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(1): 3-7.
- GAO SG, LI N, WANG SH, et al. Lung cancer in People's Republic of China [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(10): 1567-1576.
- Chen WQ, Li H, Sun KX, et al. Report of Cancer Incidence and Mortality in China, 2014. [J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2018, 40(1): 5-13.
- 刘玲, 吴田勇, 孙茂程, 等. 泸州市老年人2015—2020年肺癌死亡因素分析与死亡率趋势预测 [J]. *西南医科大学学报*, 2022, 45(6): 518-522.
- ALLEMANI C, WEIR HK, CARREIRA H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25, 676, 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2) [J]. *Lancet*, 2015, 385(9972): 977-1010.
- ALLEMANI C, MATSUDA T, DI CARLO V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries [J]. *Lancet*, 2018, 391(10125): 1023-1075.
- ZHOU J, LI ZP, LI J, et al. Chemotherapy resistance molecular

- mechanism in small cell lung cancer [J]. *Curr Mol Med*, 2019, 19(3): 157-163.
- ABU SAMAAN TM, SAMEC M, LISKOVA A, et al. Paclitaxel's mechanistic and clinical effects on breast cancer [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(12): 789.
- WEAVER BA. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells [J]. *MBoC*, 2014, 25(18): 2677-2681.
- HAYWARD D, ALFONSO-PÉREZ T, GRUNEBERG U. Orchestration of the spindle assembly checkpoint by CDK1-cyclin B1 [J]. *FEBS Lett*, 2019, 593(20): 2889-2907.
- 梁永钢, 肖华, 董海波, 谢林森. 肿瘤相关巨噬细胞来源分泌体通过miR-21促进前列腺癌细胞紫杉醇耐药的机制研究. *现代肿瘤医学*, 2023(31): 2782-2788.
- 邹慧慧, 李笛悠, 张萍. PAK5和MDR1/P-gp在卵巢癌细胞紫杉醇耐药中的表达和临床意义 [J]. *浙江临床医学*, 2016(2): 375-377.
- WU Q, YANG ZP, NIE YZ, et al. Multi-drug resistance in cancer chemotherapeutics: mechanisms and lab approaches [J]. *Cancer Lett*, 2014, 347(2): 159-166.
- SAMEIYAN E, HAYES AW, KARIMI G. The effect of medicinal plants on multiple drug resistance through autophagy: a review of in vitro studies [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 852: 244-253.
- SAABY L, BRODIN B. A critical view on In Vitro analysis of P-glycoprotein (P-gp) transport kinetics [J]. *J Pharm Sci*, 2017, 106(9): 2257-2264.
- 谢娅, 张嘉琳, 李亚南, 等. 二甲双胍通过抑制IL-6/NF- κ B/P-gp改善卵巢癌PARP抑制剂耐药 [J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2023, 9(2): 175-182.
- 王英, 周佳. Her-2表达与非小细胞肺癌预后关系的系统评价 [J]. *西南医科大学学报*, 2020, 43(06): 564-570.
- MAIOLI M, BASOLI V, CARTA P, et al. Synthesis of magnolol and honokiol derivatives and their effect against hepatocarcinoma cells [J]. *PLoS One*, 2018, 13(2): e0192178.
- 李杰, 秦涛, 武师, 等. 和厚朴酚通过SMAD2/3通路抑制胰腺癌KPC小鼠肿瘤生长及其原代细胞的侵袭和迁移 [J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(13): 2326-2331.
- 魏晓, 杜子秀, 陆平. 和厚朴酚脂质体的制备及其体外抗肿瘤活性的研究 [J]. *老年医学与保健*, 2019, 25(01): 43-47.
- ONG CP, LEE WL, TANG YQ, et al. Honokiol: a review of its anticancer potential and mechanisms [J]. *Cancers*, 2019, 12(1): 48.
- WOO SM, MIN KJ, KWON TK. Magnolol enhances the therapeutic effects of TRAIL through DR5 upregulation and downregulation of c-FLIP and mcl-1 proteins in cancer cells [J]. *Molecules*, 2020, 25(19): 4591.
- SU CM, WENG YS, KUAN LY, et al. Suppression of PKC δ /NF- κ B signaling and apoptosis induction through extrinsic/intrinsic pathways are associated with magnolol-inhibited tumor progression in colorectal cancer in vitro and in vivo [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10): 3527.
- 成旭东, 陈婷, 范玲, 等. 和厚朴酚通过NF- κ B信号通路抑制IL-1诱导的人肺癌细胞H460血管生成 [J]. *中国药理学通报*, 2022, 8(3): 380-386.
- RAUF A, PATEL S, IMRAN M, et al. Honokiol: an anticancer lignan [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107: 555-562.
- DAI X, LI RZ, JIANG ZB, et al. Honokiol inhibits proliferation, invasion and induces apoptosis through targeting lyn kinase in human lung adenocarcinoma cells [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 558.
- 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, 431.
- 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其机制 [J]. *山西医科大学学报*, 2023, 54(09): 1231-1236.
- BANIK K, RANAWARE AM, DESHPANDE V, et al. Honokiol for cancer therapeutics: a traditional medicine that can modulate multiple oncogenic targets [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 144: 192-209.

(利益冲突: 无)

(收稿日期: 2023-12-05; 修回日期: 2024-04-15)