

江丽青,张溧昀,师恒,等. 和厚朴酚对心梗小鼠的心肌保护作用研究 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(5): 639-645.

Jiang LQ, Zhang LY, Shi H, et al. Study on myocardial protective effect of honokiol in mice after acute myocardial infarction [J].

Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(5): 639-645.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2022.05.006

和厚朴酚对心梗小鼠的心肌保护作用研究

江丽青,张溧昀,师恒,杨家昌,刘金成,段维勋*

(空军军医大学西京医院心血管外科,西安 710032)

【摘要】 目的 探讨和厚朴酚(Honokiol, HKL)对急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)小鼠的心肌保护作用及其可能的调控机制。**方法** 80只雄性C57BL/6J小鼠随机分为四组,每组20只:假手术(Sham)组、心梗模型+空白溶剂(Vehicle)(MI+V)组、心梗模型+和厚朴酚治疗(MI+HKL)组、心梗模型+和厚朴酚+沉默调节蛋白1(Sirtuin-1, SIRT1)抑制剂(selisistat, EX527)处理(MI+HKL+EX)组。造模后记录28d内小鼠的死亡情况;术后第28天检测小鼠超声心动图后,处死动物留取血清标本,酶联免疫吸附剂(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法检测血清炎症指标。留取心脏组织标本,活性氧荧光探针-二氢乙啶(dihydroethidium, DHE)法检测心肌组织氧化应激水平;末端DNA转移酶dUTP缺口末端标记(terminal-deoxynucleotidyl transferase mediated nick end labeling, TUNEL)法检测心肌细胞凋亡率,蛋白质印迹法(Western Blot)检测目标蛋白的表达水平。**结果** 与模型组比较, HKL口服治疗4周后可显著改善心梗小鼠的心功能,降低血清炎症因子水平和心肌细胞凋亡率,减轻心肌氧化应激水平,上调SIRT1表达并下调Ac-Foxo1表达。而使用SIRT1抑制剂EX527阻断SIRT1信号后, HKL的上述保护作用明显减弱($P < 0.05$)。**结论** 口服HKL可以抵抗心梗引发的心肌损伤,并显著改善心梗小鼠心功能,其作用机制可能是SIRT1/Ac-Foxo1信号参与调节。

【关键词】 心肌梗死;和厚朴酚;心肌凋亡;沉默信息调节蛋白1

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2022) 05-0639-07

Study on myocardial protective effect of honokiol in mice after acute myocardial infarction

JIANG Liqing, ZHANG Liyun, SHI Heng, YANG Jiachang, LIU Jincheng, DUAN Weixun*

(Department of Cardiovascular Surgery, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China)

Corresponding author: DUAN Weixun. E-mail: duanweixun@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the myocardial protective effect and possible regulatory mechanism of Honokiol (HKL) on Acute Myocardial Infarction (AMI) *in vivo*. **Methods** Eighty male C57BL/6J mice were randomly divided into the following groups: Sham (Sham) group, Myocardial Infarction model and Vehicle (MI + V) group, Myocardial Infarction model and HKL treatment (MI + HKL) group, Myocardial Infarction model, HKL treatment and Sirtuin-1 (SIRT1) inhibitor (selisistat, EX527) (MI + HKL + EX) group, with twenty mice in each group. The mortality of the mice during modeling stage was recorded after the operation. The echocardiogram and serum samples of the mice

【基金项目】 国家自然科学基金项目资助(82070503, 81970213), 陕西省创新人才推进计划项目资助(2017KJXX-05), 陕西省自然科学基金基础研究计划项目(S2022-JC-QN-1264)。

Funded by the National Natural Science Foundation of China (82070503, 81970213), Innovative Talent Promotion Plan Project of Shaanxi Province (2017KJXX-05), Natural Science Basic Research Project of Shaanxi Province (S2022-JC-QN-1264).

【作者简介】 江丽青(1985—), 女, 硕士研究生, 研究实习员, 研究方向: 心肌保护的基础研究。Email: jliqing_0202@126.com

【通信作者】 段维勋(1977—), 男, 博士生导师, 副教授, 研究方向: 心血管疾病的临床和基础研究。Email: duanweixun@126.com

were gathered on the 28th day after the operation. The inflammatory indexes in the serum were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Besides, dihydroethidium staining (DHE) was utilized to display the intensity of reactive oxygen species in myocardial tissue. Apoptosis ratio was evaluated by detection of terminal-deoxynucleotidyl transferase mediated nick end labeling (TUNEL) and the expression of other target molecules was detected by Western Blot. **Results** Compared with the model group, the heart function of MI mice treated with oral HKL was significantly improved, the levels of inflammatory factors in serum were decreased. Additionally, cardiomyocyte apoptosis rate and reactive oxygen species in myocardial tissue were reduced. Simultaneously, the expression of SIRT1 was significantly up-regulated while the expression of Ac-Foxo1 protein was down-regulated, which were reversed by SIRT1 inhibitor (EX527) ($P < 0.05$).

Conclusions Oral HKL attenuate myocardial damage induced by myocardial infarction and significantly improve myocardial function, which may be regulated by the SIRT1/Ac-Foxo1 signal.

【Keywords】 myocardial infarction; honokiol; myocardial apoptosis; silencing information regulatory protein 1

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是心力衰竭最重要的病因之一, 在全球范围内发病率和死亡率都很高, 严重危害人类生命健康。但随着早期再灌注策略的实施以及治疗方法的改进, 急性心梗 30 d 内死亡率显著降低, 其预后效果也获得了很大改善^[1-3]。但生存率的提高伴随的是心梗后慢性心衰病人明显增多, 这与心梗后一系列病理性心肌重构密切相关^[4-5]。目前, 临床上缺乏针对心梗后病理性心肌重构的有效防治药物, 随着中医药研究的发展, 中药在心梗预防和治疗方面起到的作用日益显著。

和厚朴酚 (honokiol, HKL) 是一种从木兰科植物中提取的多酚类化合物, 具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤以及神经保护等多种药理作用, 已被广泛用于中药制剂研究^[6-10]。近年来, HKL 在心血管疾病方面的作用也备受关注, 如 Tsai 等^[11] 发现, 给大鼠静脉注射 HKL, 可显著降低心肌缺血后左室心律失常的发生率并缩短持续时间。Pillai 等^[12] 亦证实 HKL 不仅可以通过改善线粒体功能减轻多柔比星引起的心脏毒性, 也可以阻断甚至逆转心肌肥厚反应的发生。虽然 Wang 等^[13]、Zhang 等^[14] 已经发现 HKL 能明显减轻大鼠的心肌缺血/再灌注损伤, 然而, 其在小鼠急性心梗后近远期治疗效果及其具体分子机制还尚待研究。本研究将探讨 HKL 对急性心梗小鼠心肌损伤的影响及其可能的调控机制, 为 HKL 新的临床药用价值提供一定的理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

8 周龄 SPF 级雄性 C57BL/6J 小鼠 80 只, 体重 20 ~ 25 g, 购自空军军医大学动物实验中心【SCXK

(陕)2019-001】, 小鼠由空军军医大学实验动物中心饲养【SYXK(陕)2019-001】。饲养期间所有小鼠自由饮食, 12 h 循环光照, 温度 24 ~ 26℃, 湿度 50% ~ 60%。所有操作均符合空军军医大学实验动物中心实验伦理学要求 (IACUC-20190115)。

1.1.2 主要试剂与仪器

和厚朴酚 (美国 Sigma-Aldrich 公司, 化学合成物, 纯度 $\geq 98\%$, 批号: H4914); 戊巴比妥钠 (北京索来宝有限公司, 中国, 批号: 57-33-0); SIRT1 抑制剂 EX527 (美国 Sigma-Aldrich 公司, 批号: E7034); SIRT1 (GR3392540-1)、Bcl-2 (GR3390921-1) 一抗 (美国 Abcam 公司); Bax (美国 CST 公司, 批号: 12)、GAPDH (美国 Proteintech 公司, 批号: 00081503)、Ac-Foxo1 (美国 Santa Cruz 公司, 批号: F1714)、辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔 IgG 二抗 (中杉金桥, 中国, 批号: 200830803); BCA 蛋白定量试剂盒 (美国 Thermo Fisher 公司, 批号: VK314219); TUNEL 试剂盒 (德国 Roche 公司, 批号: 49330900); DAPI 染液 (美国 Sigma-Aldrich 公司, 批号: D9542); IL- β 、IL-6、TNF- α 检测试剂盒 (美国 Thermo Fisher 公司, 批号分别为: 5EEUZ9PLRK、KZ9XUYNEYN、3B164BNQLX); Vevo3100 小动物超声仪 (Visual-Sonics 公司, 加拿大); FV10-ASW 激光共聚焦显微镜 (Olympus 公司, 日本); Western 发光照相系统 (Bio-Rad 公司, 美国)。

1.2 方法

1.2.1 动物模型的建立

小鼠心肌梗死模型是聘请美国 Thomas Jefferson 大学的 Gao Erhe 教授构建, 具体方法参照文献^[15], 结扎冠脉左前降支, 结扎线下方心肌缺血变白且心电图显示 ST 波倒置, 代表造模成功, 模型成功率达 98% 以上。

1.2.2 实验分组及给药方式

将 80 只小鼠随机分成 4 组, 每组 20 只, 即 Sham 组、MI + V 组、MI + HKL 组、MI + HKL + EX 组。治疗组在行心梗手术前 1 周开始口服 HKL (5 mg/(kg · d), 溶于 < 1% DMSO 的纯净水中), 抑制剂组除按前面剂量口服 HKL 外, 腹腔注射 Ex527 抑制剂, 每 5 d 1 次 (5 mg/(kg · d), 溶于 < 1% DMSO 的无菌生理盐水中), 注射 6 次, HKL 给药剂量参照文献^[14]。

1.2.3 心脏功能检测

各组小鼠在心梗术后第 28 天, 剔除小鼠胸前毛, 每组随机取 5 只用异氟烷麻醉小鼠并将其固定于恒温检测台上, 用小动物超声仪采集二维超声心动图像, 并用软件计算出相应的左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 与左室短轴缩短率 (left ventricular fractional shortening, LVFS) 等心功能指标。

1.2.4 血清炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的检测

超声检测小鼠心功能后, 使用异氟烷麻醉小鼠并固定于小动物操作台上, 颈部消毒, 眼科剪沿颈前正中线剪开并剥离出颈动脉, 剪断后收集血液, 静置 30 min 后离心收集上层血清, 参照 ELISA 检测试剂盒说明书要求, 检测各组血清中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 含量。

1.2.5 心肌组织活性氧簇生成量检测

小鼠 MI 术后第 28 天, 采集完血液后取下小鼠心脏, 取 5 个用预冷的 PBS 洗涤后, 在液氮中快速冷冻, 用冰冻切片包埋剂处理后并切成 5 μ m 厚度组织切片。然后, 用 DHE 和 DAPI 染料对组织切片进行染色, 光镜下扫描并拍照, 使用 Image-Pro Plus 软件测定每组中的乙锭荧光。

1.2.6 心肌组织 TUNEL 检测

小鼠 MI 术后第 28 天, 采集完血液后取下小鼠心脏, 取 5 个浸泡在 4% 多聚甲醛, 石蜡包埋后切片备用, 按 TUNEL 常规染色步骤染色, 光镜下扫描并拍照, 然后统计每组心肌细胞凋亡率, 以绿色凋亡小体个数/蓝色核个数表示细胞凋亡率。

1.2.7 心肌组织 SIRT1、Ac-Foxo1、Bax、Bcl-2 蛋白表达检测

小鼠 MI 术后第 28 天, 采集血液后取下小鼠心脏, 取左室部分组织称重, 在预冷 PBS 中剪碎, 离心 5 min, 去除上清, 加入相应体积的裂解液并进行组

织匀浆。然后在 4℃ 条件下充分裂解 20 min, 再以 12 000 r/min 转速离心 20 min。采用 BCA 法检测上清液中蛋白浓度, 其余上清液以 1 : 4 的比例与蛋白上样缓冲液 (5 $\times$) 混合后煮沸使蛋白变性, -80℃ 冰箱保存, 待用。经蛋白凝胶电泳分离后, 用湿转法将蛋白转移到 PVDF 膜上, 5% 脱脂牛奶封闭后, 切膜, 于 4℃ 条件下孵育一抗, 稀释比例为: SIRT1、Ac-Foxo1、Bax、Bcl-2 均为 1 : 1000, GAPDH 为 1 : 5000, 孵育过夜, TBST 洗脱 3 次, 每次 10 min, 分别加 1 : 5000 HRP 标记的二抗 (山羊抗鼠及山羊抗兔), 室温孵育 2 h, TBST 洗脱 3 次, 每次 10 min, 使用 ECL 化学发光液进行曝光显影, 采用 Bio-Rad 照相系统进行拍照和并用 Image Lab 软件分析蛋白的相对表达量。

1.3 统计学分析

实验数据用 GraphPad Prism 8.0 统计学软件进行分析, 符合正态分布的计量资料以平均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示; 多组之间的比较通过 One-ANOVA 分析方法进行统计。P < 0.05 表示具有显著性差异。

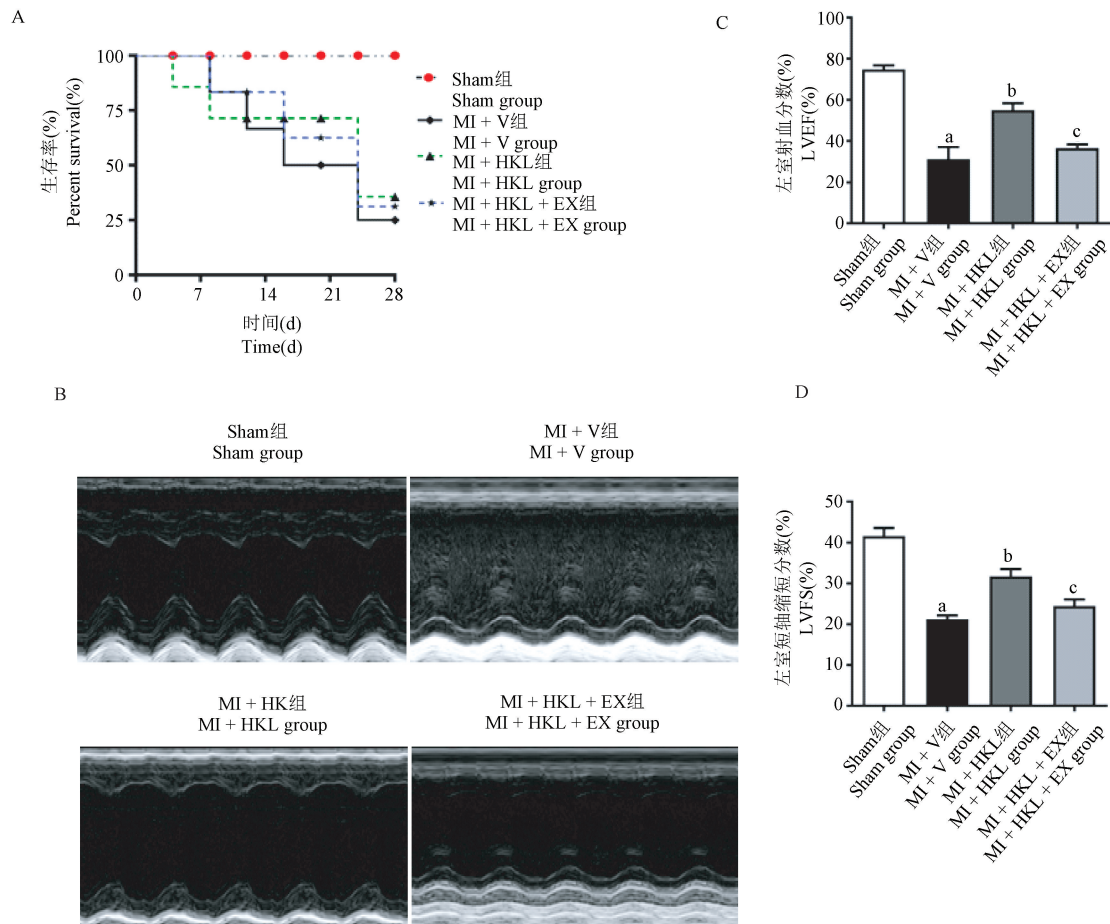
2 结果

2.1 小鼠 MI 后 28 d 生存率及 HKL 对 MI 小鼠心功能的影响

小鼠行 MI 手术后, 观察 28 d 生存情况, Sham 组无死亡小鼠, MI + V 组、MI + HKL 组、MI + HKL + EX 组均有死亡, 3 组之间无显著性差异, 但较 Sham 组生存率明显下降 (P < 0.01), 如图 1A。小鼠 MI 后第 28 天超声心动图统计结果显示, 与 Sham 组相比较, MI + V 组小鼠心功能损伤显著加重 (P < 0.01); 与 MI + V 组比较, 口服 HKL 治疗后心功能明显得到改善 (P < 0.01), 而加 SIRT1 抑制剂 EX527 后显著抑制了 HKL 的心功能改善作用 (P < 0.05) (见图 1B, 图 1C, 图 1D)。

2.2 口服 HKL 治疗降低 MI 小鼠血清炎症因子水平

小鼠血清检测结果显示, MI 术后小鼠血清中炎症相关因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 含量较 Sham 组显著升高 (P < 0.01), 与 MI + V 组比较, 口服 HKL 治疗后血清中炎症相关因子含量又显著下降 (P < 0.01), 而加 SIRT1 抑制剂 EX527 后, 炎症水平又明显加重 (P < 0.05) (见表 1)。



注:A:各组小鼠 MI 后 28 d 内生存曲线, $n = 20$; B:各组小鼠超声心动图; C:左室射血分数(LVEF)统计图, $n = 5$; D:左室缩短分数(LVFS)统计图, $n = 5$ 。与 Sham 组比较, ^a $P < 0.01$, ^b $P < 0.05$; 与 MI + V 组比较, ^b $P < 0.01$; 与 MI + HKL 组比较, ^c $P < 0.05$ 。(下图/表同)

图 1 各组小鼠生存率及心功能比较

Note. A. Survival curve of mice in each group within 28 days after MI, $n = 20$. B. Representative images of Echocardiogram of each group of mice. C. Statistics chart of left ventricular ejection fraction, $n = 5$. D. Statistics chart of left ventricular shortening fraction. Compared with the Sham group, ^a $P < 0.01$, ^b $P < 0.05$. Compared with the MI + V group, ^b $P < 0.01$. Compared with the MI + HKL group, ^c $P < 0.05$, $n = 5$. (The same in the following figures and tables)

Figure 1 Comparison of the survival and cardiac function of mice among different groups

表 1 和厚朴酚对心梗小鼠血清炎症因子的影响(pg/mL , $\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

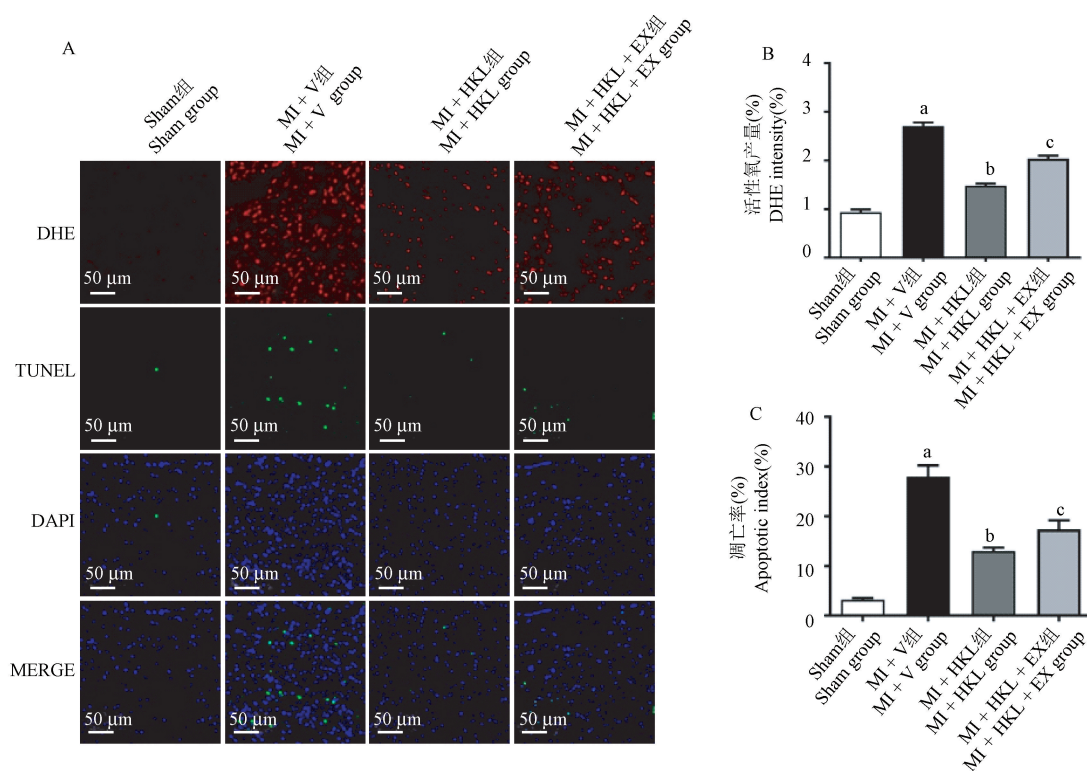
Table 1 Effect of honokiol on serum inflammatory factors in mice with myocardial infarction(pg/mL , $\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

组别 Groups	白细胞介素-1 β IL-1 β	白细胞介素-6 IL-6	肿瘤坏死因子- α TNF- α
Sham 组 Sham group	1.69 $\pm$ 0.08	1.82 $\pm$ 0.74	16.20 $\pm$ 5.42
MI + V 组 MI + V group	9.66 $\pm$ 1.47 ^a	8.95 $\pm$ 1.64 ^a	109.80 $\pm$ 17.27 ^a
MI + HKL 组 MI + HKL group	3.35 $\pm$ 0.63 ^b	4.24 $\pm$ 1.61 ^b	33.86 $\pm$ 11.30 ^b
MI + HKL + EX 组 MI + HKL + EX group	5.40 $\pm$ 1.06 ^c	6.62 $\pm$ 2.80 ^c	46.28 $\pm$ 14.34 ^c

2.3 口服 HKL 治疗对 MI 小鼠心肌组织氧化应激和心肌细胞凋亡水平的影响

心肌组织 DHE 和 TUNEL 染色结果显示,与 Sham 组比较,MI + V 组氧化应激和凋亡水平明显

加重($P < 0.01$),与 MI+V 组比较,口服 HKL 治疗后显著改善了 MI 小鼠心肌组织氧化应激和凋亡水平($P < 0.01$),而加 SIRT1 抑制剂 EX527 后,这种改善作用又明显减弱($P < 0.05$)(见图 2)。



注:A:各组小鼠心肌组织 DHE 和 TUNEL 染色结果;B:各组小鼠心肌组织氧化应激水平统计图;C:各组小鼠心肌凋亡水平统计图。

图 2 各组小鼠心肌氧化应激和凋亡水平的比较

Note. A. Representative images of apoptotic cardiomyocytes and ROS levels. B. DHE intensity. C. Cell apoptosis presented as the apoptotic index.

Figure 2 Comparison of myocardial oxidative stress and apoptosis indexes among different groups

2.4 口服 HKL 治疗对 MI 小鼠心肌组织凋亡相关蛋白及 SIRT1/Ac-Foxo1 信号通路的影响

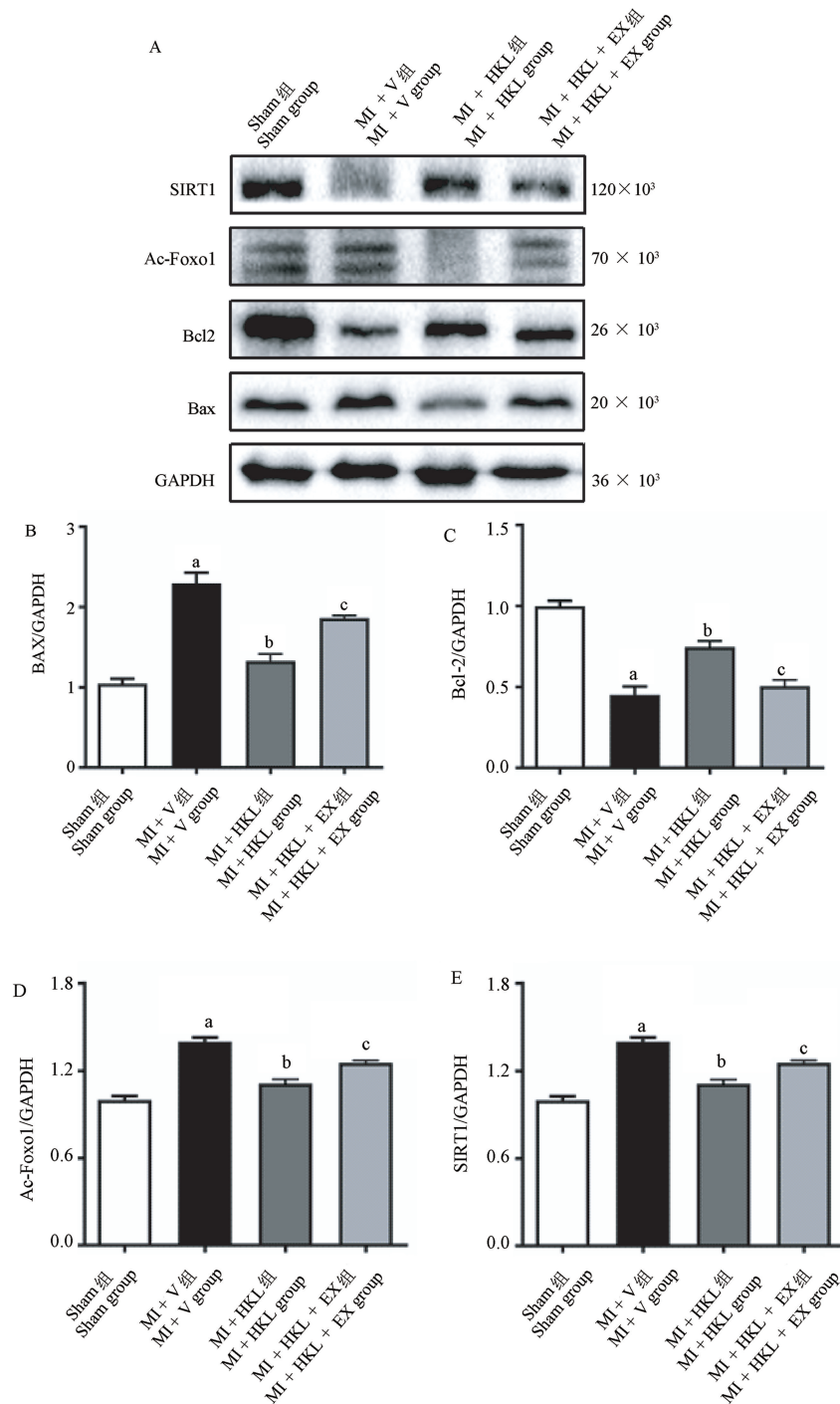
与 Sham 组相比较,MI + V 组凋亡相关蛋白 Bax 和 SIRT1 信号通路下游蛋白 Ac-Foxo1 的表达显著增加($P < 0.01$),抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 SIRT1 信号的表达水平显著降低($P < 0.01$);而口服 HKL 治疗后可显著缓解 MI 后心肌损伤,Bax 和 Ac-Foxo1 的表达较 MI + V 组明显降低($P < 0.01$),Bcl-2 和 SIRT1 的表达水平又明显升高($P < 0.01$);加入 SIRT1 抑制剂 EX527 后,这种改善作用又明显减弱($P < 0.05$)(见图 3)。

3 讨论

本研究通过对急性心梗小鼠模型的实验研究发现,较假手术组,心肌梗死后小鼠 28 d 内生存率明显下降,心功能明显变差;口服和厚朴酚治疗可以显著改善心梗小鼠的心功能,并显著降低小鼠血清中炎症因子水平,生存率略有改善但无明显差异。和厚朴酚作为一种中药材中天然、安全的“靶向”药物,在心血管领域能够发挥多重积极的作用,

如降血压、抑制动脉血栓形成、逆转心肌肥厚反应以及保护线粒体等^[12,16-17]。此外,和厚朴酚已被广泛用于减轻多个脏器缺血再灌注损伤的研究中。重要的是,Zhang 等^[14]研究发现,和厚朴酚可以显著改善糖尿病大鼠心肌缺血再灌注损伤后的心脏功能障碍,但其在急性心梗后如何发挥保护效应还鲜有研究报道。因此,和厚朴酚对近远期缺血性心脏病的防治效果研究显得尤为迫切。

据报道,心梗后一系列病理变化包括心肌组织氧化应激增加、炎症细胞广泛浸润、心肌细胞死亡、心脏收缩功能变差等,这些导致心脏病理性架构变化,并最终导致心衰^[5,18-19]。张超等^[20]研究发现,和厚朴酚可以通过减轻炎症因子水平和抗凋亡作用对 D-半乳糖致腰椎间盘突出有明显治疗作用。本研究通过给予心梗小鼠口服和厚朴酚发现,治疗组可以明显降低小鼠心肌组织氧化应激水平,减少心肌细胞凋亡,同时抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达量显著增加,凋亡蛋白 Bax 表达水平显著降低,表明和厚朴酚可通过降低小鼠血清炎症因子水平和心肌细胞凋亡率改善心梗后小鼠心功能。



注:A:各心肌组织中相关蛋白的表达;B,C,D,E:分别是 SIRT1、Ac-Foxo1、Bax、Bcl-2 蛋白的表达变化统计图。

图 3 各组小鼠心肌组织中凋亡相关蛋白表达及 SIRT1/Ac-Foxo1 信号通路蛋白的表达变化

Note. A. Representative protein images by Western Blot from different groups. B, C, D, E. Expression of SIRT1, Ac-Foxo1, Bax, Bcl-2.

Figure 3 Comparison of apoptosis and SIRT1/Ac-Foxo1 signal pathway-related proteins level in myocardial tissues among different groups

SIRT1 是一种主要分布于细胞核中的去乙酰化酶,通过对一些组蛋白和非组蛋白的去乙酰化作用,参与调控多种组织细胞的生存、凋亡、生长、衰老以及物质代谢^[21]。此外,文献报道表明 SIRT1 可

通过抑制细胞凋亡、降低氧化应激与内质网应激水平、调控细胞自噬等途径来减轻心肌缺血再灌注损伤^[22],那么,心肌梗死后和厚朴酚是否能通过激活 SIRT1 信号发挥保护作用尚需证实。本研究通过给

心梗模型小鼠腹腔注射 SIRT1 抑制剂 EX527,同时给予和厚朴酚口服给药,发现加入抑制剂后,较单纯给药组,心肌组织氧化应激和心肌细胞凋亡水平明显增加,血清炎症因子也显著增加,同时和厚朴酚的心功能明显变差,SIRT1 下游分子 Ac-Foxo1 表达显著增加。因此,该研究表明和厚朴酚对心梗小鼠心功能的保护作用部分是通过 SIRT1/Ac-Foxo1 信号的抗凋亡作用实现的。

综上所述,该研究表明和厚朴酚可减轻心梗后小鼠心肌损伤,其潜在的作用机制可能是通过激活 SIRT1/Ac-Foxo1 信号通路抑制心肌细胞凋亡,但其具体的下游机制仍需进一步研究。因此,本研究将为和厚朴酚在临床上治疗心肌梗死提供可能的理论依据。

参 考 文 献(References)

- [1] Bhatt AS, Ambrosy AP, Velazquez EJ. Adverse remodeling and reverse remodeling after myocardial infarction [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2017, 19(8): 71-79.
- [2] Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(2): 119-177.
- [3] Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, et al. Contemporary diagnosis and management of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2019, 139(18): 891-908.
- [4] Lewis EF, Moye LA, Rouleau JL, et al. Predictors of late development of heart failure in stable survivors of myocardial infarction: the Care study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42(8): 1446-1453.
- [5] Oliveira JB, Soares AASM, Sposito AC. Inflammatory response during myocardial infarction [J]. *Adv Clin Chem*, 2018, 84: 39-79.
- [6] Ye JS, Chen L, Lu YY, et al. SIRT3 activator honokiol ameliorates surgery/anesthesia-induced cognitive decline in mice through anti-oxidative stress and anti-inflammatory in hippocampus [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(3): 355-366.
- [7] Wijesuriya YK, Lappas M. Potent anti-inflammatory effects of honokiol in human fetal membranes and myometrium [J]. *Phytomedicine*, 2018, 49: 11-22.
- [8] Lee JS, Sul JY, Park JB, et al. Honokiol induces apoptosis and suppresses migration and invasion of ovarian carcinoma cells via AMPK/mTOR signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(5): 1969-1978.
- [9] Woodbury A, Yu SP, Chen D, et al. Honokiol for the treatment of neonatal pain and prevention of consequent neurobehavioral disorders [J]. *J Nat Prod*, 2015, 78(11): 2531-2536.
- [10] Rauf A, Olatunde A, Imran M, et al. Honokiol: a review of its pharmacological potential and therapeutic insights [J]. *Phytomedicine*, 2021, 90: 153647.
- [11] Tsai SK, Huang CH, Huang SS, et al. Antiarrhythmic effect of magnolol and honokiol during acute phase of coronary occlusion in anesthetized rats: influence of L-NAME and aspirin [J]. *Pharmacology*, 1999, 59(5): 227-233.
- [12] Pillai VB, Samant S, Sundaresan NR, et al. Honokiol blocks and reverses cardiac hypertrophy in mice by activating mitochondrial Sirt3 [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6656.
- [13] Wang Y, Zhang ZZ, Wu Y, et al. Honokiol protects rat hearts against myocardial ischemia reperfusion injury by reducing oxidative stress and inflammation [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5(1): 315-319.
- [14] Zhang B, Zhai M, Li B, et al. Honokiol ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury in type 1 diabetic rats by reducing oxidative stress and apoptosis through activating the SIRT1-Nrf2 signaling pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 3159801.
- [15] Gao E, Lei YH, Shang X, et al. A novel and efficient model of coronary artery ligation and myocardial infarction in the mouse [J]. *Circ Res*, 2010, 107(12): 1445-1453.
- [16] Zhang GS, Wang RJ, Zhang HN, et al. Effects of chronic treatment with honokiol in spontaneously hypertensive rats [J]. *Biol Pharm Bull*, 2010, 33(3): 427-431.
- [17] Pillai VB, Kanwal A, Fang YH, et al. Honokiol, an activator of Sirtuin-3 (SIRT3) preserves mitochondria and protects the heart from doxorubicin-induced cardiomyopathy in mice [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(21): 34082-34098.
- [18] Prabhu SD, Frangogiannis NG. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: from inflammation to fibrosis [J]. *Circ Res*, 2016, 119(1): 91-112.
- [19] Teringova E, Tousek P. Apoptosis in ischemic heart disease [J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1): 87.
- [20] 张超, 吴俊学, 王治, 等. 和厚朴酚对 D-半乳糖致腰椎间盘突出大鼠血清炎症因子及细胞线粒体凋亡通路的影响 [J]. *中国比较医学杂志*, 2021, 31(11): 62-68, 75.
- [21] Zhang C, Wu JX, Wang Z, et al. Effect of honokiol on serum inflammatory factors and mitochondrial apoptosis pathway in rats with D-galactose-induced lumbar intervertebral disc degeneration [J]. *Chin J Comp Med*, 2021, 31(11): 62-68, 75.
- [22] Ma L, Li Y. SIRT1: role in cardiovascular biology [J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 440: 8-15.
- [23] Hsu CP, Zhai P, Yamamoto T, et al. Silent information regulator 1 protects the heart from ischemia/reperfusion [J]. *Circulation*, 2010, 122(21): 2170-2182.

[收稿日期] 2021-10-29