

厚朴酚抗肿瘤机制的研究进展

黄杰,李莎,伍春莲*

西南野生动植物资源保护教育部重点实验室 西华师范大学,南充 637009

摘要:厚朴酚作为传统中药厚朴的主要成分之一,已经被证实具有明显的抗肿瘤作用,且毒性较低,在抗肿瘤药物的研究中引起了广泛的关注。厚朴酚能够抑制肿瘤细胞的增殖和分化,诱导肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤的转移和肿瘤血管的形成,逆转肿瘤耐药的效果也非常显著。本文通过对厚朴酚以往的研究,主要从细胞周期阻滞,细胞凋亡,抗转移,抗血管生成等方面对其在抗肿瘤领域的进展进行综述。

关键词:厚朴酚;肿瘤;凋亡;转移

中图分类号:R937.9

文献标识码:A

DOI:10.16333/j.1001-6880.2016.4.029

Review on Antitumor Mechanisms of Magnolol

HUANG Jie, LI Sha, WU Chun-lian*

Key Laboratory of Southwest China Wildlife Resources Conservation, China West Normal University, Ministry of Education, Nanchong 637009, China

Abstract: Magnolol, one of the major components of Chinese traditional medicine Magnolia bark, has been proved to have obvious anti-tumor effects and low toxicity for normal cells. As an anti-cancer drug, magnolol can inhibit the proliferation and differentiation of tumor cells, induce tumor cell apoptosis and inhibit tumor metastasis and tumor angiogenesis. Based on the previous studies of magnolol, the antitumor mechanisms of magnolol were reviewed from the aspects of cell cycle arrest, apoptosis, anti-metastasis and anti-angiogenesis.

Key words: magnolol; tumor; apoptosis; metastasis

恶性肿瘤细胞具有自身生长信号充盈,对抗生长信号的钝化反应,逃脱程序性细胞死亡,无限分裂,促进肿瘤血管生成,极强的侵袭和转移能力,逃避免疫系统的监管,对能量系统进行重编程等特点。癌症具有特殊性与顽固性,因此放疗和化疗等传统手段虽然对治疗癌症有着一定的效果,但仍然未能让人满意。对此,从天然药用植物中寻找新的抗癌活性成分,因为作用明显而毒性较小,作为对放疗和化疗手段的重要补充,受到越来越多的科学家的重视。

厚朴是一种常见的传统中药,本身含有包括厚朴酚(magnolol)与和厚朴酚(honokiol)在内的多种活性成分,在中国和日本等国家用来治疗肠胃疾病,咳嗽,焦虑和过敏等疾病^[1]。厚朴酚是厚朴(*Magnolia officinalis*)的主要活性成分之一,取得的研究成果已经证明厚朴酚可以通过多种分子机理发挥抗

炎^[2]、抗氧化^[3]、神经保护^[4]、抗菌^[5]等作用。厚朴酚在抗肿瘤作用中起着重要作用,其可以通过抑制肿瘤细胞增殖和分化,诱导肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤转移和肿瘤血管形成等过程,对肿瘤的治疗发挥良性的辅助治疗效果。

1 厚朴酚的理化性质

厚朴酚是一种来源于木兰科植物厚朴的多酚化合物,分子式为 $C_{18}H_{18}O_2$,相对分子质量为266.32,为黄褐色至白色精细粉末,气香,味辛辣,微苦。单体为无色针状结晶,易溶于苯、氯仿、丙酮等常用有机溶剂,难溶于水。因其具有抗氧化、抗炎症和抗过敏反应、心血管保护作用、防止神经退化、抗细菌、抗癌症、肝脏保护等多种药理作用,在中药的研究和应用中具有重要的地位^[6]。

2 厚朴酚抗肿瘤机制研究进展

2.1 细胞周期阻滞

细胞增殖(cell proliferation)是细胞生命活动的重要特征之一,然而癌细胞增殖过程失去控制,成为

收稿日期:2015-12-11 接受日期:2016-03-09

基金项目:四川省教育厅重大培育项目(13CZ0029);三峡库区生态环境与生物资源省部共建重点实验室开放课题(SK1-2011-05);中国博士后基金(2013M540391)

*通讯作者 Tel:86-018990874796;E-mail:wcl_xj@163.com

无限增殖的恶性细胞。细胞增殖过程又被称为细胞周期(cell cycle),许多抗癌药物都是通过抑制细胞增殖而发挥抗肿瘤作用。细胞周期分为 G1、S、G2 和 M 期,而整个过程被周期蛋白依赖性激酶(CDKs, Cyclin-dependent kinases)、细胞周期蛋白(Cyclins, CDK activation proteins)和 CDK 抑制蛋白(CDKIs, CDK inhibitory proteins)调控^[7]。

体外实验表明,厚朴酚对结肠癌^[8]、乳腺癌^[9]、宫颈癌^[10]、黑色素瘤^[11]、纤维肉瘤^[12]、肺癌^[13]、前列腺癌^[14]、人脑胶质瘤^[15]、胃癌^[16]、表皮样癌^[17]、膀胱癌^[18]和鼻咽癌^[19]等具有生长抑制作用,细胞周期阻滞(cell cycle arrest)是造成细胞生长抑制的重要原因。

目前认为,细胞周期阻滞发生过程中,细胞 CDKIs 表达量升高,和 CDKs 的相互作用增强,抑制了 cyclins-CDKs 复合体的相互作用,激酶活性降低,使细胞停滞在细胞周期中的某个时期而无法复制增殖。在宫颈癌中,厚朴酚通过对 PI3K/AKT/GSK3 β 的失活作用,下调 cyclin D 蛋白的表达,抑制细胞增殖^[10]。P21 是一个主要的 CDKIs,是调节细胞周期阻滞的关键因子之一。在乳腺癌中,厚朴酚增加 P21 上游基因 P53 的表达水平,降低了 cyclin B1-CDK1 复合体的表达,使得 MCF-7 细胞株细胞周期阻滞于 G2/M 期^[9,17]。而在膀胱癌中,Se-Jung lee 等证实厚朴酚可以通过增加 CDKIs 中的 P27 而非 P21 的表达,使 P27/CDK4 和 P27/CDC24 复合体的作用增强,最终导致细胞周期阻滞于 G1 期^[18]。另外,也有人提出在人脑胶质瘤中,G1 期阻滞是通过 P21/Cip1 的调节产生作用^[15]。

p27 和 p21 在厚朴酚对细胞周期的调控中起着重要的作用,然而厚朴酚对细胞周期的调控具有多样性。Hurta RA 等指出,在雄激素不敏感的前列腺癌细胞株中,除 p27 和 p21 外,厚朴酚也可只通过改变细胞周期相关蛋白(Cyclins A、B、D1、C1、CDK2 和 CDK4)的表达,使得细胞阻滞在 G2/M 期^[20]。

胰岛素样生长因子(IGF, Insulin-like growth factors)通过胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBPs, IGF binding proteins)结合到胰岛素样生长因子受体(IGF-Rs, IGF receptors)上调调节肿瘤细胞的生长、分化和凋亡躲避。在经过厚朴酚处理的前列腺癌细胞中,IGF-1 和 IGFBP-5 的表达被抑制,IGFBP-3 的表达上调,其中,IGFBP-5 的下调能够抑制 IGF-1 的合成,抑制细胞的生长,IGFBP-3 的上调则可能和肿瘤

转移相关^[10,21]。在膀胱癌小鼠耐受模型中,厚朴酚可以通过抑制 FoxO3 的表达量以及诱导 IGF-1 的表达,减少由于膀胱癌导致的并发症骨骼肌萎缩,起到一定的保护作用^[22]。

2.2 诱导细胞凋亡

细胞凋亡(cell apoptosis)是在特定时空发生的、受机体严密调控的细胞自杀现象,对于许多正常生理功能的发生有重要的作用^[23]。细胞凋亡缺失是肿瘤发生和肿瘤耐药过程中的关键因素,是癌细胞的共同特征,现在已经成为了肿瘤治疗的靶位点^[24,25]。

细胞凋亡途径主要有外源和内源两种途径。外源途径依赖于各种死亡受体和配体的相互作用,如 Fas,肿瘤坏死因子受体和 TRAIL 受体等等,最终引起 caspase-8/3 的激活。内源途径也叫线粒体途径,主要通过一些内源性因子如 ROS 等的释放,直接或间接的作用于线粒体,使其释放 cytochrome c,并形成 cytochrome c、Apaf-1 和 caspase-9 组成的凋亡复合物,介导细胞凋亡。值得注意的是,活化的 caspase-8 能够激活 Bid 并转移到线粒体,促进凋亡相关因子的释放,将两条途径有机的结合起来。

Kokudo N 等人提出厚朴酚可以通过 FasL/Fas/caspase-8/caspase-3/PARP 信号通路的激活,促进 caspase-8/3 的表达,提高裂解型 PARP 的表达量,从而促进细胞凋亡。同时,厚朴酚可抑制 TRIL/TRIL 受体/NF- κ B/Bcl-2 家族通路中的 NIK(NF-kappaB-Inducing Kinase)的作用或者促进 P53 的表达,对 NF- κ B 信号通路进行调节,最终对 Bcl-xl 等抗凋亡因子表达量的调节,对细胞凋亡的过程进行调节。在细胞凋亡的线粒体途径中,Bcl-2 家族起着至关重要的作用,Bcl-2 家族包括抗凋亡亚族(Bcl-2 和 Bcl-xl)和促凋亡亚族(Bad、Bax 和 Bak),厚朴酚可直接作用于 Bcl-2 家族,提高促凋亡亚族/抗凋亡亚族的比例,打破线粒体的膜电位平衡,促进 cytochrome c 的释放,影响 cytochrome c、Apaf-1 和 caspase-9 组成的凋亡复合物,促进 caspase-3 和 PARP 的表达,达到促进细胞凋亡的效果。此外,厚朴酚可直接激活 caspase-9 的表达,促进细胞发生细胞凋亡^[26,27]。

最近,研究人员证实厚朴酚可抑制 EGF 诱导的 EGFR 磷酸化,抑制 PI3K/AKT 信号通路,在促凋亡因子 Bad136 丝氨酸残基位点引起磷酸化,通过改变细胞中抗凋亡亚族/促凋亡亚族的比例促进细胞凋亡^[14,16]。在 HER-2 阳性的宫颈癌细胞中,厚朴酚同

样通过 AKT 信号通路调节细胞凋亡^[10]。在非小细胞肺癌的研究中表明,厚朴酚通过对 PI3K/AKT 和 ERK1/2 信号通路的抑制作用,改变线粒体膜电位促进了 AIF 和 EndoG 从线粒体转位进入细胞核中,促进裂解 PARP 的表达,促进细胞凋亡^[16]。同时, Kim JY 等证明在结肠直肠癌中,厚朴酚通过磷酸化 AMP 活化的蛋白激酶,促进 P53 的表达,通过对抗凋亡因子 Bcl-2 表达下调,改变 Bcl-2 家族比例,活化 caspase-3,促进细胞凋亡的发生^[28]。而在脑胶质瘤细胞 U373 中,有人提出,在高浓度厚朴酚处理条件下能够通过 cSrc 调节的 P27/kip1 的上调,促进细胞凋亡的发生,有效的抑制肿瘤的增长^[29]。

2.3 抑制肿瘤转移

肿瘤细胞通过和微环境之间的相互作用改变了自身的遗传性状以获得转移到远端组织并定居下来的能力,最终造成远端组织的功能紊乱和病人死亡。肿瘤转移(cell metastasis)是肿瘤造成病人死亡的主要原因,对肿瘤转移机制的研究对恶性肿瘤的预防与治疗有着重要的作用。

厚朴酚具有抑制肿瘤细胞迁移和侵袭的能力。在结肠直肠癌细胞中,厚朴酚可以抑制 wnt 信号通路,能够抑制 β -catenin 核转位,使得 β -catenin/TCF 复合体难以结合到靶基因上,减少 MMP-7/uPA 表达,诱导 E-cadherin 的表达,抑制细胞的转移和侵袭^[8]。在乳腺癌中,厚朴酚对肿瘤转移的抑制主要通过 NF- κ B 信号通路发挥作用, Liu Y 等发现厚朴酚可以抑制 I κ B α 和 P65 蛋白的磷酸化,并通过对 NF- κ B 的作用,阻止了 P65 因子从细胞质转位进入细胞核,最终抑制 MMP-9 的表达,抑制了乳腺癌的转移^[30,31]。TNF- α 可以经由 P38MAPK 诱导 MMP-9 的表达,促进膀胱癌的转移。实验证明,在膀胱癌 5637 细胞中,厚朴酚通过抑制 NF- κ B 通路,阻断了 P38MAPK 对 MMP-9 的诱导表达,阻断了膀胱癌细胞的迁移和侵袭^[32]。HER-2 阳性癌中,癌细胞通过 HER-2/PI3K/AKT/mTOR 信号通路诱导 MMP-2 蛋白的表达,最终促进癌细胞的转移,而厚朴酚可以通过 NF- κ B 抑制 HER-2 的表达,最终抑癌细胞的转移^[6]。此外,本实验室研究表明,厚朴酚能够通过 PI3K/Akt 信号通路明显的抑制厚朴酚的粘附、迁移和侵袭,同时对 Raf 磷酸化水平具有抑制作用(文章在投)。综上所述,NF- κ B 信号通路在厚朴酚抑制肿瘤细胞转移中,发挥着至关重要的作用。

体内实验中, Nagase H 等人分别用 5178Y-

ML25 淋巴瘤和 B16-BL6 黑色素瘤建立了实验性肝脾转移模型和实验自发性转移模型,腹膜注射 2 ~ 10 mg/kg 的厚朴酚,能够明显的抑制淋巴瘤的肝脾转移和黑色素瘤的肺转移,并且不影响正常细胞的生长^[33]。

2.4 抑制肿瘤血管形成

血管生成(angiogenesis)是一个在已存在的毛细血管和毛细血管后微静脉的基础上形成新的毛细血管性血管的过程,受到促血管生成因子和抗血管生成因子的严格控制。在恶性肿瘤中,促血管生成因子和抗血管生成因子的表达调控发生剧烈改变,使得血管生成成为癌细胞生长和转移过程中不可缺少的环节。

厚朴酚作为传统中药之一已经被证实在抗血管生成中有着明显的作用。Kim GD 等发现低浓度厚朴酚能够抑制鼠胚胎来源的血管内皮样细胞中血小板内皮细胞粘附分子(platelet endothelial cell adhesion molecule, PECAM)的表达。经过研究发现,厚朴酚对血管生成过程中标志蛋白 PECAM 的调控与 ROS 调控的 MAPK 凋亡途径和 PI3K/AKT/mTOR 信号通路相关^[34]。肿瘤组织的缺氧环境是肿瘤血管形成的一大原因,厚朴酚能够抑制低氧诱导因子(Hypoxia induced factor 1 α , HIF-1 α)的合成和聚集,并且能够促进其降解。同时,厚朴酚还能够抑制内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)诱导的脉管系统形成,并削弱下游信号通路的功能强度^[35]。更进一步的研究证明,厚朴酚通过 VEGF 产生的抗血管生成作用,主要是和下游 Ras 活化的抑制,ERK/PI3K/AKT 信号通路的抑制有着密切的关系^[36]。

3 展望

目前,厚朴作为传统中药在临床上有着广泛的应用,如降暑解毒,化湿和中,疏肝解郁等方面都有着疗效,甚至在防晒霜中都可见其成分。厚朴酚作为厚朴的主要成分之一,从以往的研究来看,呈现出了多靶点、多层次的作用特点,并且具有体内毒性低的特点,厚朴酚作为癌症治疗的候选药物之一,具有很大的研究价值和临床应用价值。

细胞自噬(autophagy)是除细胞凋亡之外调节细胞程序性死亡的另外一种方式,细胞自噬功能主要受到 Atg 基因家族的表达实现,整个过程受到包括 PI3K/Akt 信号通路在内的多条信号通路调控,是

细胞应对外界异常压力,维持自身结构和功能正常的重要手段。厚朴酚在 H460 和 HepG2 细胞中能够诱导细胞产生细胞自噬而不是细胞凋亡^[37-39]。但在 SGC-7901 细胞中,厚朴酚虽然改变了细胞内 ATP 水平,但是却没有发现细胞自噬产生的直接证据^[16]。故细胞自噬是否在厚朴酚杀伤肿瘤细胞中起作用,其发挥作用的具体分子机理也不清楚,尚待进一步的科研验证。

细胞骨架是由骨架蛋白及其相关调控蛋白组成的存在于细胞质中的网状结构,在细胞形态的维持,承受外力和保持细胞内部结构的有序性中发挥着重要作用,与细胞的运动能力紧密相联。Karki R 等人研究提出,厚朴酚可通过对骨架系统的重塑而抑制血管平滑肌细胞的迁移能力。该文指出抑制整合素 $\beta 1$ (integrin- $\beta 1$) 的表达、抑制 I 型胶原蛋白 (collagen type I) 的沉积以及粘着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 的磷酸化,进而抑制了血管平滑肌细胞的转移^[40]。本实验室的研究结果也显示,厚朴酚能够有效的抑制 95D 等高转移癌细胞株的迁移、侵袭和转移能力,同时厚朴酚在非致死剂量下,能显著改变肺癌细胞的形态。以上研究结果说明,细胞骨架的重塑作用也许是厚朴酚抗肿瘤转移的一项新机制,具体的分子机理和调控通路还需要进一步阐述。

最后,厚朴酚作为传统中药厚朴的主要药用成分之一,其发挥作用具有多靶点性,可以针对特定时期、特定蛋白群体发挥重要的功能。IGF-1 是已知的厚朴酚众多靶点之一,研究显示厚朴酚能够调控 IGF-1 上游蛋白 FOXp3 的表达,来诱导 IGF-1 的表达,起到保护作用,同时厚朴酚也可调控 IGF1R 蛋白的表达,进而调控癌细胞的转移。目前,除了 IGF-1 外,更高效率的作用靶点的寻找,以及厚朴酚对这些靶点的调控机理的研究将成为厚朴酚治疗肿瘤领域的一个突破点,还需要科研工作者的进一步研究。

综上所述,厚朴酚作用靶点和途径具有多样性,人类肿瘤种类具有多样性和个体性,细胞信号通路交汇发挥作用,厚朴酚在各类型的肿瘤细胞中发挥作用的机理不尽相同,作用机制交汇复杂。对以上问题进行更加详尽、更加深入的研究和阐释成为一个亟需解决的问题。

参考文献

1 Maruyama Y, *et al.* Identification of magnolol and honokiol as

anxiolytic agents in extracts of saibokuto, an oriental herbal medicine. *J Nat Prod*, 1998, 61: 135-138.

2 Fu Y, *et al.* Magnolol? inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory response by interfering with TLR4 mediated NF- κ B and MAPKs signaling pathways. *J Ethnopharmacol*, 2013, 145: 193-199.

3 Amorati R, *et al.* Antioxidant activity of magnolol and honokiol: kinetic and mechanistic investigations of their reaction with peroxy radicals. *J Org Chem*, 2015, 80: 10651-10659.

4 Dong L, *et al.* Magnolol protects against oxidative stress-mediated neural cell damage by modulating mitochondrial dysfunction and PI3K/Akt signaling. *J Mol Neurosci*, 2013, 50: 469-481.

5 Liu T, *et al.* New mechanism of magnolol and honokiol from *Magnolia officinalis* against *Staphylococcus aureus*. *Nat Prod Commun*, 2014, 9: 1307-1309.

6 Shen JL, *et al.* Honokiol and magnolol as multifunctional antioxidative molecules for dermatologic disorders. *Molecules*, 2010, 15: 6452-6465.

7 Choi SI, *et al.* Disrupted cell cycle arrest and reduced proliferation in corneal fibroblasts from GCD2 patients: A potential role for altered autophagy flux. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 56: 288-293.

8 Kang YJ, *et al.* Wnt/ β -Catenin signaling mediates the antitumor activity of magnolol in colorectal cancer cells. *Mol Pharmacol*, 2012, 82: 168-177.

9 Zhou YF, *et al.* Magnolol induces apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells through G2/M phase arrest and caspase-independent pathway. *Pharmazie*, 2013, 68: 755-762.

10 Chuang TC, *et al.* Magnolol down-regulates HER2 gene expression, leading to inhibition of HER2-mediated metastatic potential in ovarian cancer cells. *Cancer Lett*, 2011, 311: 11-19.

11 You QJ, *et al.* Magnolol induces apoptosis via activation of both mitochondrial and death receptor pathways in A375-S2 cells. *Arch Pharm Res*, 2009, 32: 1789-1794.

12 Ikeda K, *et al.* Magnolol has the ability to induce apoptosis in tumor cells. *Biol Pharm Bull*, 2002, 25: 1546-1549.

13 Tsai JR, *et al.* Magnolol induces apoptosis via caspase-independent pathways in non-small cell lung cancer cells. *Arch Pharm Res*, 2014, 37: 548-557.

14 Lee DH, *et al.* Magnolol induces apoptosis via inhibiting the EGFR/PI3K/Akt signaling pathway in human prostate cancer cells. *J Cell Biochem*, 2009, 106: 1113-1122.

15 Chen LC, *et al.* Magnolol inhibits human glioblastoma cell proliferation through upregulation of p21/Cip1. *J Agric Food Chem*, 2009, 57: 7331-7337.

- 16 Rasul A, *et al.* Magnolol, a natural compound, induces apoptosis of SGC-7901 human gastric adenocarcinoma cells via the mitochondrial and PI3K/Akt signaling pathways. *Int J Oncol*, 2012, 40:1153-1161.
- 17 Chilampalli C, *et al.* Effects of magnolol on UVB-induced skin cancer development in mice and its possible mechanism of action. *BMC Cancer*, 2011, 11:456.
- 18 Lee SJ, *et al.* Magnolol elicits activation of the extracellular signal-regulated kinase pathway by inducing p27KIP1-mediated G2/M-phase cell cycle arrest in human urinary bladder cancer 5637 cells. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75: 2289-2300.
- 19 Qin J (秦洁), *et al.* Mechanism of anti-nasopharyngeal carcinoma effect of magnolol and honokiol. *Chin Tradit Herb Drugs (中草药)*, 2015, 46:226-230.
- 20 McKeown BT, *et al.* Magnolol causes alterations in the cell cycle in androgen insensitive human prostate cancer cells *in vitro* by affecting expression of key cell cycle regulatory proteins. *Nutr Cancer*, 2014, 66:1154-1164.
- 21 McKeown BT, *et al.* Magnolol affects expression of IGF-1 and associated binding proteins in human prostate cancer cells *in vitro*. *Anticancer Res*, 2014, 34:6333-6338.
- 22 Chen MC, *et al.* Supplementation of magnolol attenuates skeletal muscle atrophy in bladder cancer-bearing mice undergoing chemotherapy via suppression of FoxO3 activation and induction of IGF-1. *Plos One*, 2015, 10(11):e0143594.
- 23 Kasibhatla S, *et al.* Why target apoptosis in cancer treatment. *Mol Cancer Ther*, 2003, 2:573-580.
- 24 Kaufmann SH, *et al.* Induction of apoptosis by cancer chemotherapy. *Exp Cell Res*, 2000, 256:42-49.
- 25 Ghobrial IM, *et al.* Targeting apoptosis pathways in cancer therapy. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55:178-194.
- 26 Xu HL, *et al.* Targeting apoptosis pathways in cancer with magnolol and honokiol, bioactive constituents of the bark of *Magnolia officinalis*. *Drug Discov Therap*, 2011, 5:202-210.
- 27 Song YY (宋义勇), *et al.* *In vitro* mechanism of magnolol action against leukemia cell line K562. *Chin J Public Health Eng (中国卫生工程学)*, 2015, 14:153-156.
- 28 Park JB, *et al.* Magnolol-induced apoptosis in HCT-116 colon cancer cells is associated with the AMP-Activated protein kinase signaling pathway. *Biol Pharm Bull*, 2012, 35: 1614-1620.
- 29 Chen LC, *et al.* P27/Kip1 is responsible for magnolol-induced U373 apoptosis *in vitro* and *in vivo*. *J Agric Food Chem*, 2013, 61:2811-2819.
- 30 Yu XJ (余贤君), *et al.* Magnolol suppresses metastasis via inhibition of NF- κ B signaling pathway in human breast cancer cells. *J Hubei Univ Med (湖北医药学院学报)*, 2015, 34:224-227.
- 31 Liu Y, *et al.* The natural compound magnolol inhibits invasion and exhibits potential in human breast cancer therapy. *Sci Rep*, 2013, 3:1-9.
- 32 Lee SJ, *et al.* Signaling pathway for TNF- α -induced MMP-9 expression: Mediation through p38 MAP kinase, and inhibition by anti-cancer molecule magnolol in human urinary bladder cancer 5637 cells. *Int Immunopharmacol*, 2008, 8: 1821-1826.
- 33 Ikeda K, *et al.* Inhibitory effect of magnolol on tumor metastasis in mice. *Phytother Res*, 2003, 17:933-937.
- 34 Kim GD, *et al.* Magnolol inhibits angiogenesis by regulating ROS-mediated apoptosis and the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in mES/EB-derived endothelial-like cells. *Int J Oncol*, 2013, 43:600-610.
- 35 Chen MC, *et al.* Magnolol suppresses hypoxia-induced angiogenesis via inhibition of HIF-1 α /VEGF signaling pathway in human bladder cancer cells. *Biochem Pharmacol*, 2013, 85: 1278-1287.
- 36 Kim KM, *et al.* Magnolol suppresses vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis by inhibiting Ras-dependent mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathways. *Nutr cancer*, 2013, 65: 1245-1253.
- 37 Li HB, *et al.* Magnolol-induced H460 cells death via autophagy but not apoptosis. *Arch Pharm Res*, 2007, 30:1566-1574.
- 38 Sun HW (孙宏伟), *et al.* Magnolol-induced lung cancer cells death via autophagy. *Inf Tradit Chin Med (中医药信息)*, 2010, 27(6):86-89.
- 39 Li HB (李海波), *et al.* Magnolol induced cell death on HepG-2 cells via autophagy pathway. *J Changchun Univ Tradit Chin Med (长春中医药大学学报)*, 2010, 26:657-659.
- 40 Karki R, *et al.* Magnolol inhibits migration of vascular smooth muscle cells via cytoskeletal remodeling pathway to attenuate neointima formation. *Exp Cell Res*, 2013, 319:3238-3250.