

祖师麻甲素的抗炎及免疫抑制作用研究进展

王 丹, 聂作明, 吕正兵, 盛 清

(浙江理工大学, a. 浙江省家蚕生物反应器与生物医药重点实验室; b. 生命科学学院, 杭州 310018)

摘 要: 祖师麻甲素是中药祖师麻的主要药效成分, 是一种香豆素类衍生物, 具有多种生物学活性。祖师麻甲素可以通过调节多条炎症信号通路, 抑制促炎性细胞因子产生, 调节免疫细胞活性而发挥抗炎及免疫抑制作用, 对多种自身免疫性疾病和炎症动物模型均具有治疗作用。针对祖师麻甲素的抗炎及免疫抑制作用的相关研究进行综述, 以期为祖师麻甲素的进一步临床应用与新药开发提供理论依据。

关键词: 祖师麻; 祖师麻甲素; 抗炎; 免疫抑制

中图分类号: R967

文献标志码: A

文章编号: 1673-3851 (2018) 11-0752-07

0 引 言

祖师麻作为我国传统中草药, 具有重要的药用价值, 已被广泛开发成发泡剂、注射液、片剂与喷雾剂等不同剂型, 用于治疗跌打损伤、活血止痛和风湿性关节炎等疾病^[1]。祖师麻甲素(Daphnetin, DAPH)是祖师麻的主要有效成分之一, 又称瑞香素, 化学名为7,8-二羟基香豆素, 其化学结构^[2]如图1所示, 主要存在于瑞香科瑞香属植物中。目前, DAPH已成为药理学研究的一个热点。大量的研究表明, DAPH具有抗炎、抗菌、抗缺氧和抗癌等功效, 在多种自身免疫性疾病和炎症动物模型上均表现出良好的药理活性, 如: 类风湿性关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)、多发性硬化症(Multiple sclerosis, MS)和系统性红斑狼疮(Systemic lupus erythematosus, SLE)等^[3-4]。因此, DAPH在多种自身免疫性疾病和炎症性疾病的治疗上表现出良好的应用前景。

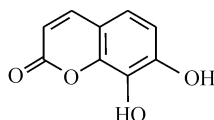


图1 祖师麻甲素的化学结构

1 DAPH的抗炎和免疫抑制作用及其机制

1.1 DAPH对T细胞的影响

T淋巴细胞在细胞介导的自身免疫性疾病和慢性炎症性疾病的发病机制中起着关键性的作用^[5-6]。Song等^[7]就DAPH对BALB/c小鼠T淋巴细胞的免疫抑制作用进行相关研究, 并探讨了其可能的作用机制。DAPH能明显抑制刀豆素(Concanavalin A, ConA)诱导的脾细胞增殖, 抑制细胞因子的产生, 并通过抑制G₀/G₁期转化而抑制细胞周期进程; DAPH能下调ConA诱导的小鼠T淋巴细胞中NF-κB和活化T细胞核因子(Nuclear factor of activated T cells, NFAT)信号通路的激活(图2所示); 体内实验还发现DAPH对2,4-二硝基氟苯引起的小鼠迟发型超敏反应有明显的抑制作用^[7]。Song等^[7]研究表明, 无论是在体内还是体外DAPH均具有较强的免疫抑制活性, 为DAPH作为免疫抑制剂等相关药物的开发奠定一定的理论基础。

收稿日期: 2018-06-27 网络出版日期: 2018-09-03

基金项目: 浙江理工大学科研启动基金项目(16042187-Y); 浙江省公益技术研究计划社会发展项目(LGF18H250004); 国家自然科学基金面上项目(31772677)

作者简介: 王 丹(1976-), 女, 黑龙江齐市人, 讲师, 博士, 主要从事抗炎免疫药理学方面的研究。

通信作者: 盛 清, E-mail: csheng866@126.com

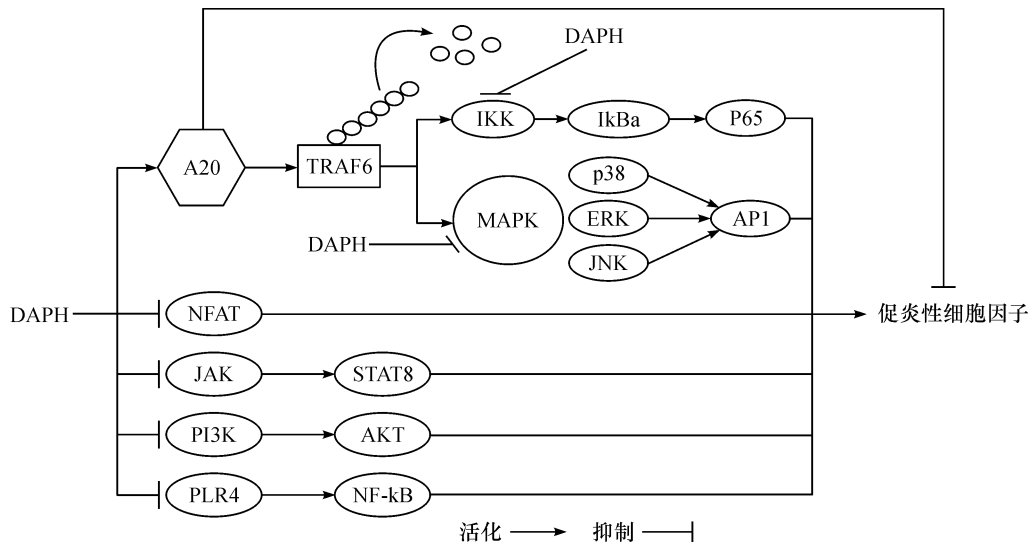


图2 祖师麻甲素调控的主要炎症信号通路

1.2 DAPH对B细胞的影响

B淋巴细胞在连接固有免疫与适应性免疫中起到重要作用,其可通过抗原递呈作用诱导免疫应答,在自身免疫性、变态反应性和移植物排斥反应等病理状态中发挥重要作用,同时对免疫反应也有调节作用^[8]。尧荣凤等^[9]分析DAPH对人外周血B淋巴细胞Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)1~10 mRNA及IL-12 mRNA表达的影响,并研究其可能的作用机制。DAPH可明显促进B细胞的增殖;显著增加B细胞中TLR4 mRNA、TLR9 mRNA及IL-12 mRNA的表达;采用抗TLR4单抗、抗TLR9单抗分别封闭TLR4及TLR9后,DAPH作用的未封闭组与封闭组的B细胞中TLR4 mRNA、TLR9 mRNA及IL-12 mRNA表达均明显高于对照组;未封闭组B细胞中TLR4 mRNA、TLR9 mRNA及IL-12 mRNA表达明显高于封闭组。因此,认为固有免疫途径中的TLR4及TLR9参与了DAPH从基因转录水平增加IL-12的表达,进而增强B细胞的免疫功能。

1.3 DAPH对树突状细胞的影响

树突状细胞(Dendritic cells, DCs)是目前已知的最强大的抗原提呈细胞(Antigen presenting cells, APCs),在固有免疫与适应性免疫反应中发挥着重要作用,DCs有未成熟树突状细胞(Immature dendritic cells, imDCs)和成熟的树突状细胞(Mature dendritic cells, mDCs)之分^[10]。imDCs表达低水平的抗原递呈分子,并只能分泌极少量的细胞因子,不能诱导Th细胞分化^[11]。相反,mDCs不但表达高水平的MHC II、协同刺激分子(CD80、CD86)和黏附因子等,同时具有强大的激发混合淋

巴细胞反应的能力,但抗原吞噬能力下降,这种mDCs可促进初始型T细胞产生功能不同的效应性T细胞^[12]。Wang等^[13]以骨髓来源的树突状细胞(Bone marrow-derived dendritic cells, BMDCs)为靶细胞,探讨DAPH对DCs活性和功能的调控作用。DAPH处理后DCs中炎症相关细胞因子(L-12、IL-6和IL-23)的表达水平降低;DCs表面分子MHC II、CD40、CD80和CD86的表达水平下降;DAPH还可抑制DCs诱导的CD4⁺T细胞向Th1和Th17细胞分化。总之,DAPH能显著抑制DCs的活化、成熟以及抗原递呈能力。Wang等^[13]进一步阐明DAPH调控DCs活化与成熟的分子机制,Western blot检测结果显示DAPH可以抑制NF-κB信号通路中p65、IKKα/β和IκBα的磷酸化,抑制IκBα的降解(图2);DAPH还能诱导DCs中炎症信号通路的负调控因子——血红素氧合酶-1(Heme oxygenase-1, HO-1)的表达。Wang等^[13]研究证明DAPH对DCs活化、成熟、作用机制的调控与其在特殊免疫应答中的作用存在着必然联系。

1.4 DAPH对巨噬细胞/单核细胞的影响

巨噬细胞是机体固有免疫系统的重要组成部分之一,在炎症、代谢、防御、修复等病理和生理过程中发挥重要作用,它是维持机体自身稳态的关键因素;巨噬细胞来源于单核细胞。单核细胞穿过血管壁,进入组织、器官后,进一步分化发育成体内吞噬能力最强大的巨噬细胞。单核-巨噬细胞系统是一群异质性高的细胞系,具有较强的可塑性^[14]。Yu等^[15]针对DAPH抑制脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)诱导巨噬细胞炎症反应的作用及其机制进行相关研究,发现DAPH预处理小鼠腹腔巨噬细胞再给予

LPS刺激, DAPH可明显降低IL-6、TNF- α 和IL-1 β 等促炎性细胞因子的产生;也能显著抑制诱导型一氧化氮合酶(Inducible nitric-oxide synthase, iNOS)的表达;DAPH抑制LPS诱导巨噬细胞炎症反应的作用机制与抑制NF- κ B信号通路的激活有关;DAPH可上调巨噬细胞中去泛素化酶TNF- α 诱导蛋白3(TNF- α -induced protein 3, TNFAIP3)(也叫A20)的表达,上调的A20可下调TRAF6的K63位点泛素化进而抑制巨噬细胞内NF- κ B的活化(图2)。卓诗勤等^[16]就DAPH对巨噬细胞抗金黄色葡萄球菌的作用也做了相关研究,DAPH可明显增强巨噬细胞清除细菌的能力,显著上调抗菌效应分子IL-22、重组小鼠钙结合蛋白S100A8(S100 calcium binding protein A8, S100A8)、再生胰岛来源蛋白3 β (Regenerating islet-derived protein-3 β , Reg-3 β)和myc互作锌指蛋白-1(Myc-interacting zinc finger protein1, Miz1)的表达水平;同时,DAPH能够抑制金黄色葡萄球菌感染引起的炎性因子IL-1 β 、IL-6和TNF- α 的表达。Qi等^[17]发现DAPH可降低小鼠巨噬细胞株RAW264.7中因LPS刺激引起的高迁移率族蛋白B1(High mobility group box-1 protein, HMGB1)的释放;在人单核细胞THP-1中,DAPH可阻断由HMGB1诱导的iNOS和环氧合酶(Cyclooxygenase, COX)-2的表达,抑制TNF- α 、IL-6、PGE2和NO的释放;Western blot结果进一步显示DAPH能明显抑制RAW264.7细胞中JAK-STAT1通路的活化(图2);而在THP-1细胞中DAPH不能抑制因HMGB1诱导的MAPKs信号通路的活化。

2 DAPH对自身免疫性疾病的作用

2.1 DAPH对RA的防治作用

RA是一种最常见的慢性、炎性、系统性的自身免疫性疾病,目前全球发病率大约为0.5%~1.0%^[18]。RA以关节滑膜增生、炎性细胞浸润以及血管翳形成为主要的病理学特征,最终导致关节软骨、骨和关节囊破坏,严重影响患者的身心健康和生活质量^[19]。DAPH在临床上可用于治疗RA^[20]。近年来对DAPH治疗RA的药理机制也做了一些探讨,发现DAPH能明显改善大鼠实验性关节炎骨侵蚀的临床参数^[21-25]。高钦等^[25]就已通过实验证明:DAPH按2.25 mg/(kg·d)和4.5 mg/(kg·d)的剂量对佐剂性关节炎(Adjuvant arthritis, AA)大鼠连续灌胃给药21 d,结果表现为DAPH对AA

大鼠具有一定的治疗作用。在AA大鼠中,DAPH可以抑制其关节软骨退变、滑膜增生和减轻炎性细胞浸润程度;而且DAPH明显降低AA大鼠血清中IL-1、TNF- α 和巨噬细胞移动抑制因子(Macrophage migration inhibitory factor, MIF)含量^[21];随后,通过建立胶原诱导性关节炎(Collagen-induced arthritis, CIA)大鼠模型,学者们又进一步证实了DAPH对RA的保护作用^[22]。DAPH不仅能够减轻CIA大鼠关节炎的临床症状和病理损伤,还能够下调CIA大鼠血清中Th1/Th2/Th17型细胞因子的水平;同时显著增加Treg型细胞因子(IL-10)的表达^[22]。Tu等^[23]证实DAPH也能够降低CIA大鼠脾淋巴细胞中Th1/Th2/Th17型细胞因子的水平,同时上调脾淋巴细胞中Foxp3(一种转录因子,与Treg细胞的发育有关)的表达。因此,DAPH对自身免疫性关节炎有治疗作用可能是通过其调节Treg和Th17之间的平衡有关。Shu等^[24]认为DAPH对CIA大鼠的保护作用是因为DAPH促进CIA大鼠滑膜细胞凋亡,具体分子机制为DAPH抑制DNMT1、DNMT3A和DNMT3B这些DNA甲基转移酶的mRNA表达;导致DR3、PDCD5、FasL和p53等凋亡基因去甲基化,从而促进CIA大鼠滑膜细胞的凋亡。Chen等^[26]研究表明:DAPH联合应用B细胞淋巴瘤因子2(B cell lymphoma 2, Bcl2)的siRNA可促进CIA大鼠成纤维细胞样滑膜细胞(Fibroblastlike synoviocytes, FLS)的凋亡,其分子机制可能是通过下调Bcl2以及Bcl2上游分子转录激活因子3(Activator of transcription 3, STAT3)的表达而实现的。代婵等^[27]在细胞水平又发现:DAPH可降低CIA大鼠成纤维样滑膜细胞中NF- κ B信号通路上P65的磷酸化水平,并调节相关炎症因子的分泌,进而减少炎症反应。

2.2 DAPH对MS的防治作用

MS是一种发生于中枢神经系统(Central nervous system, CNS)的慢性炎性脱髓鞘性自身免疫性疾病^[28]。目前,全球约有二百五十多万MS患者^[29]。MS的主要病理特征是在CNS内形成由炎性细胞、脱髓鞘的轴突、截断的轴突、增生的神经胶质细胞所组成的病理斑块,该病患者可有感觉异常、肌无力、渐进性瘫痪、神经疼痛、视觉障碍、膀胱肌功能障碍、便秘以及抑郁等临床表现^[30]。利用髓鞘自身抗原表位免疫啮齿类动物可建立实验性自身免疫性脑脊髓炎(Experimental autoimmune encephalomyelitis,

EAE)动物模型,因EAE与MS在免疫机制以及病理方面均有极大的相似性而被广泛应用于MS的实验研究^[31-32]。Wang等^[13]利用MOG₃₅₋₅₅多肽和弗氏完全佐剂免疫C57BL/6小鼠建立EAE模型。从免疫当天按8 mg/(kg·d)的剂量腹腔注射 DAPH,连续21 d,结果表明:DAPH能显著改善EAE的临床症状,减轻实验小鼠CNS的炎症和脱髓鞘程度以及抑制EAE模型小鼠脊髓局部病灶中CD4⁺T细胞的浸润;DAPH能明显降低EAE小鼠脊髓和脾细胞中炎症因子IFN- γ 和IL-17的表达水平,抑制EAE小鼠体内的Th1和Th17细胞反应,因此DAPH可以通过调控炎症免疫反应而对EAE模型小鼠具有一定的保护作用^[13]。以上研究为DAPH用于治疗MS提供临床前参考和依据。

2.3 DAPH对SLE的防治作用

SLE是一种慢性系统性自身免疫性疾病,血清中出现抗核抗体和全身多系统受累是该病的两个主要临床特点^[33]。目前,全球SLE的患病率为每10万人20~150人,发病率为每10万人1~10人;在我国SLE的发病率为每10万人7~10人^[34-35]。该病主要影响女性,特别是育龄妇女为高发人群^[36]。NZB/W F1狼疮鼠腹腔注射DAPH(5 mg/(kg·d))连续12周后,NZB/W F1小鼠的存活率明显提高,并且肾损伤有所减轻,血尿素氮、血清中自身抗体以及炎症因子(TNF- α 和IL-6)的水平也有所下降;同时,DAPH还能抑制核转录因子NF- κ B的活性以及抑制NFAT的表达,并且能够上调炎症的负调控分子A20的表达^[37]。因此,Li等^[37]认为DAPH是通过上调A20的表达来抑制NF- κ B的转录活性,进而减轻NZB/W F1狼疮鼠体内的炎症反应,最终实现对SLE的治疗作用。

2.4 DAPH对炎症性肠病的治疗作用

炎症性肠病(Inflammatory bowel disease, IBD)是一种病因和发病机制尚未完全明确的累及胃肠道的自身免疫性疾病,包括溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD),腹痛、腹泻、黏液便以及脓血便为IBD患者的主要临床症状;研究发现,结直肠癌的发病风险与肠道炎症的严重程度和持续时间成正相关^[38]。Witaicenis等^[39]建立以2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS)诱导的大鼠IBD模型。在肠炎诱导前72h、48h、24h和2h以及肠炎诱导后的24h,采用DAPH(2.5、5.0 mg/kg和10.0 mg/kg)、东莨菪内酯(5.0、10.0 mg/kg和25.0 mg/kg)、东莨菪碱(5.0、

10.0 mg/kg和25.0 mg/kg)、辣椒碱(5.0、10.0 mg/kg和25.0 mg/kg)、羟甲香豆素(5.0、10.0 mg/kg和25.0 mg/kg)和七叶皂苷(5.0、10.0 mg/kg和25.0 mg/kg)六种香豆素衍生物灌胃;肠炎诱导后48 h处死大鼠,进行肉眼病理评估以及生化指标分析,结果显示:DAPH、七叶皂苷和东莨菪碱对TNBS诱导的IBD模型大鼠具有很好的保护作用,DAPH等上述六种香豆素衍生物表现出良好的抗氧化活性^[39]。因此,Witaicenis等^[39]认为以DAPH为代表的香豆素衍生物的抗炎作用与其抗氧化活性有关。香豆素和/或富含香豆素衍生物的食物具有很好的开发价值,尤其是DAPH、七叶皂苷和东莨菪碱对预防肠道炎症性疾病具有良好的应用前景。

3 DAPH对其它部分炎症性疾病的作用

DAPH除能够对RA、EAE、SLE和IBD这些自身免疫性疾病发挥作用外,还可以通过抑制促炎性细胞因子以及各种炎症介质的释放来治疗多种炎症性疾病。Yu等^[15]采用内毒素诱导C57BL/6小鼠建立急性肺损伤(Acute lung injury, ALI)模型,并按5.0 mg/kg的剂量腹腔注射DAPH;发现DAPH可通过抑制ALI模型小鼠肺部炎症介质的释放、减轻气道反应症状和减少肺部炎症细胞浸润,以保护ALI模型小鼠。Shen等^[40]也探究了DAPH对LPS诱导的炎症反应的调控作用,通过LPS建立内毒素血症模型小鼠,采用跟Yu等^[15]相同的药物剂量观察DAPH对其存活率和肺损伤的影响,结果表明:DAPH能提高内毒素血症小鼠的存活率,减轻肺损伤;而且体内和体外研究均表明DAPH可抑制LPS刺激后TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、NO和PGE2这些促炎因子的产生,并且DAPH是通过抑制JAK/STATS信号通路的激活而显示出一定的抗炎作用。重症急性胰腺炎(Severe acute pancreatitis, SAP)是胰腺炎症的突然发作,其特征是胰腺腺泡细胞水肿、坏死,胰腺出血和出现严重的炎症反应,该病伴有很高的死亡率^[41]。Liu等^[41-44]先后针对DAPH对大鼠SAP的保护作用进行研究。给予DAPH(4.0 mg/kg)的SAP模型组大鼠同模型组相比,其胰腺损伤较轻,血清中淀粉酶、脂肪酶和促炎性细胞因子(TNF- α 和IL-1 β)的含量均较低,而且MPO活性和MDA含量也有所下降,DAPH可能是预防和治疗急性胰腺炎的潜在化合物^[41]。Liu等^[42]进一步研究又发现DAPH能降低SAP大鼠血清中丙氨酸转氨酶和肌酐水平、增加SOD活性、

降低中性粒细胞浸润以及细胞凋亡;并能显著降低SAP大鼠体内促炎性细胞因子的表达,而 DAPH 对抗炎性细胞因子表达的调控是起到相反的作用,并初步阐明 DAPH 是通过抑制 TLR4 表达以及抑制 NF- κ B 信号通路活化而抑制 SAP 大鼠体内的炎症反应从而减轻急性胰腺损伤,因此 DAPH 可能是一种潜在的 SAP 治疗剂。急性肝衰竭(Acute liver failure, ALF)是由炎症介导的肝细胞损伤,它可危及生命^[45]。按 20.0、40.0 mg/kg 或 80.0 mg/kg 的剂量腹腔给予 DAPH(每 12 h 一次,共 2 次),可减轻 LPS/D-半乳糖胺诱导的 ALF 模型小鼠的临床症状,且作用具有剂量依赖性;其具体机制可能是通过抑制 NLRP3、MAPK 和 NF- κ B 信号通路的活化以及诱导自噬的发生实现对 ALF 模型小鼠的保护作用^[45]。此外,关于 DAPH 对神经性炎症而引起的阿尔兹海默症、脑缺血-再灌注损伤等神经系统疾病的治疗作用也进行了相关研究,结果均呈现出较好的保护作用^[46-49]。Yu 等^[50,51]从细胞水平探讨 DAPH 抑制神经性炎症的分子机制,研究发现:在 BV2 小胶质细胞中,DAPH 可明显抑制由 LPS 或 β -淀粉样蛋白诱导的促炎性细胞因子(IL-1 β 和 TNF- α)的产生,且作用具有剂量依赖性;同时 DAPH 也能够抑制由 LPS 诱导的 iNOS 和 COX-2 的表达,以及 NO 的释放;从机制上阐明 DAPH 抑制小胶质细胞的活化和炎症反应是通过抑制 IKK/I κ B、MAPKs 和 PI-3K/Akt 细胞内信号通路的活化而实现。

4 结 语

众所周知,免疫抑制剂是对机体的免疫反应具有抑制作用的药物,在临床上广泛用于治疗自身免疫性疾病以及器官移植后排斥反应。但是,免疫抑制剂犹如一把“双刃剑”,它不仅能抑制异常的免疫反应,同时对机体正常的免疫反应也有一定的抑制作用,因此,免疫抑制剂如果长期应用或使用不当,可导致严重的不良反应。近年来随着传统中医药学及其方法论与现代医药学的有效结合运用,使中草药类免疫抑制剂的研发与应用得到持续发展。中草药类免疫抑制剂与化药类免疫抑制剂相比,具有毒性小、副作用少的优势。可见,大力发掘中草药类免疫抑制剂成为一项造福人类的长期之举。

DAPH 是中药祖师麻的主要药效成分,其药理作用广泛而显著,可通过调节多条炎症信号通路活化,抑制促炎性细胞因子产生和调节免疫细胞的活

性而发挥抗炎及免疫抑制作用;对多种自身免疫性疾病和炎症动物模型具有一定的治疗作用。因此,立足于 DAPH 药理作用的研究成果,为进一步研究和开发传统中草药来源的免疫抑制剂提供了新的依据和指导。

参考文献:

- [1] 白玮,张娇,叶潇,等. 祖师麻的研究进展[J]. 现代中医药,2017,37(5):113-116.
- [2] Xia Y L, Dou T Y, Liu Y, et al. In vitro evaluation of the effect of C-4 substitution on methylation of 7, 8-dihydroxycoumarin: Metabolic profile and catalytic kinetics[J]. Royal Society Open Science,2018,5(1):1-10.
- [3] Venugopala K N, Rashmi V, Odhav B. Review on natural coumarin lead compounds for their pharmacological activity[J]. Biomed Research International, 2013 (3): 1-15.
- [4] Fylaktakidou K C, Hadjipavlou-Litina D J, Litinas K E, et al. Natural and synthetic coumarin derivatives with anti-inflammatory/ antioxidant activities [J]. Current Pharmaceutical Design,2004,10(30):3813-3833.
- [5] Abbas A K, Murphy K M, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes[J]. Nature,1996,383(6603): 787-793.
- [6] Snell G I, Westall G P, Paraskeva M A. Immunosuppression and allograft rejection following lung transplantation: Evidence to date[J]. Drugs,2013,73(16):1793-1813.
- [7] Song B, Wang Z, Liu Y, et al. Immunosuppressive activity of daphnetin, one of coumarin derivatives, is mediated through suppression of NF-kappa b and NFAT signaling pathways in mouse t cells [J]. PLoS One, 2014,9(5):1-11.
- [8] Vitale G, Mion F, Pucillo C. Regulatory B cells: Evidence, developmental origin and population diversity [J]. Molecular Immunology,2010,48(1):1-8.
- [9] 尧荣凤,姜青龙,傅颖媛,等. 瑞香素对 b 淋巴细胞 TLR1 ~10mRNA 及 IL-12 mRNA 表达的影响[J]. 时珍国医国药,2011,22(5):1083-1085.
- [10] Satpathy A T, Wu X, Albring J C, et al. Re(de)fining the dendritic cell lineage[J]. Nature Immunology,2012,13 (12):1145-1154.
- [11] Steinman R M, Banchereau J. Taking dendritic cells into medicine[J]. Nature,2007,449(7161):419-426.
- [12] Chastain E M, Duncan D S, Rodgers J M, et al. The role of antigen presenting cells in multiple sclerosis[J]. Biochimica et Biophysica Acta,2011,1812(2):265-274.
- [13] Wang D, Lu Z, Zhang H, et al. Daphnetin alleviates experimental autoimmune encephalomyelitis via

- regulating dendritic cell activity[J]. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2016, 22(7): 558-567.
- [14] Gordon S. The macrophage: Past, present and future [J]. *European Journal of Immunology*, 2007, 37(Suppl 1): 9-17.
- [15] Yu W W, Lu Z, Zhang H, et al. Anti-inflammatory and protective properties of daphnetin in endotoxin-induced lung injury [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2014, 62(51): 12315-12325.
- [16] 卓诗勤, 葛卫红, 史丽云. 祖师麻甲素对巨噬细胞抗金黄色葡萄球菌的作用研究 [J]. *云南中医学院学报*, 2016, 39(5): 1-6.
- [17] Qi Z, Qi S, Ling L, et al. Dual role of daphnetin in suppressing HMGB1 release and HMGB1-induced inflammation in murine macrophage RAW264. 7 cells and human monocytic THP-1 cells in vitro [J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2015, 35(11): 1519-1523.
- [18] Uhlig T, Moe R H, Kvien T K. The burden of disease in rheumatoid arthritis [J]. *Pharmacoeconomics*, 2014, 32(9): 841-851.
- [19] Brzustewicz E, Bryl E. The role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: Practical and potential application of cytokines as biomarkers and targets of personalized therapy [J]. *Cytokine*, 2015, 76(2): 527-536.
- [20] Liang S C, Ge G B, Liu H X, et al. Identification and characterization of human UDP-glucuronosyltransferases responsible for the in vitro glucuronidation of daphnetin [J]. *Drug Metabolism and Disposition*, 2010, 38(6): 973-980.
- [21] Gao Q, Shan J, Di L, et al. Therapeutic effects of daphnetin on adjuvant-induced arthritic rats [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2008, 120(2): 259-263.
- [22] Yao R, Fu Y, Li S, et al. Regulatory effect of daphnetin, a coumarin extracted from *Daphne odora*, on the balance of Treg and Th17 in collagen-induced arthritis [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2011, 670(1): 286-294.
- [23] Tu L, Li S, Fu Y, et al. The therapeutic effects of daphnetin in collagen-induced arthritis involve its regulation of Th17 cells [J]. *International Immunopharmacology*, 2012, 13(4): 417-423.
- [24] Shu K, Kuang N, Zhang Z, et al. Therapeutic effect of daphnetin on the autoimmune arthritis through demethylation of proapoptotic genes in synovial cells [J]. *Journal of Translational Medicine*, 2014, 12(287): 1-11.
- [25] 高钦, 单进军, 许惠琴, 等. 瑞香素对佐剂性关节炎大鼠滑膜组织的影响 [J]. *中国新药杂志*, 2007, 16(24): 2021-2023.
- [26] Chen X, Kuang N, Zeng X, et al. Effects of daphnetin combined with Bcl2siRNA on antiapoptotic genes in synovial fibroblasts of rats with collagen-induced arthritis [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2018, 17(1): 884-890.
- [27] 代婵, 王洁莹, 邓慧敏, 等. 瑞香素在 TNF- α 诱导的 CIA 大鼠成纤维样滑膜细胞 NF- κ B 信号通路中的抑炎作用 [J]. *时珍国医国药*, 2018, 29(1): 20-24.
- [28] Nylander A, Hafler D A. Multiple sclerosis [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2012, 122(4): 1180-1188.
- [29] Browne P, Chandraratna D, Angood C, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity [J]. *Neurology*, 2014, 83(11): 1022-1024.
- [30] Noseworthy J H, Lucchinetti C, Rodriguez M, et al. Multiple sclerosis [J]. *New England Journal of Medicine*, 2000, 343(13): 938-952.
- [31] Kurschus F C. T cell mediated pathogenesis in EAE: Molecular mechanisms [J]. *Journal of Biomedicine*, 2015, 38(3): 183-193.
- [32] Constantinescu C S, Farooqi N, O'Brien K, et al. Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) as a model for multiple sclerosis (MS) [J]. *British Journal of Pharmacology*, 2011, 164(4): 1079-1106.
- [33] Choi J, Kim S T, Craft J. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus-an update [J]. *Current Opinion in Immunology*, 2012, 24(6): 651-657.
- [34] Fortuna G, Brennan M T. Systemic lupus erythematosus: Epidemiology, pathophysiology, manifestations, and management [J]. *Dental Clinics of North America*, 2013, 57(4): 631-655.
- [35] Squatrito D, Emmi G, Silvestri E, et al. Pathogenesis and potential therapeutic targets in systemic lupus erythematosus: From bench to bedside [J]. *Autoimmunity Highlights*, 2014, 5(2): 33-45.
- [36] Sadowska A, Hebanowski M, Trzeciak B, et al. Retrospective evaluation of pregnancy in women suffering from systemic lupus erythematosus (SLE) [J]. *Ginekologia Polska*, 2005, 76(12): 955-959.
- [37] Li M, Shi X, Chen F, et al. Daphnetin inhibits inflammation in the NZB/W F1 systemic lupus erythematosus murine model via inhibition of NF- κ B activity [J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2017, 13(2): 455-460.
- [38] Terzic J, Grivennikov S, Karin E, et al. Inflammation

- and colon cancer[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(6): 2101-2114.
- [39] Witaicenis A, Seito L N, Da S C A, et al. Antioxidant and intestinal anti-inflammatory effects of plant-derived coumarin derivatives[J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(3): 240-246.
- [40] Shen L, Zhou T, Wang J, et al. Daphnetin reduces endotoxin lethality in mice and decreases LPS-induced inflammation in Raw264. 7 cells via suppressing JAK/STATs activation and ROS production [J]. *Inflammation Research*, 2017, 66(7): 579-589.
- [41] Liu Z Y, Liu J, Zhao K L, et al. Protective effects of daphnetin on sodium taurocholate-induced severe acute pancreatitis in rats[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2014, 9(5): 1709-1714.
- [42] Liu Z, Liu J, Zhao K, et al. Role of daphnetin in rat severe acute pancreatitis through the regulation of TLR4/NF- κ B signaling pathway activation [J]. *American Journal of Chinese Medicine*, 2016, 44(1): 149-163.
- [43] 刘志勇, 费浩, 邓明, 等. 瑞香素预处理对重症急性胰腺炎大鼠的抗氧化保护作用[J]. *微循环学杂志*, 2017, 27(4): 12-17.
- [44] 刘志勇, 刘娇, 费浩, 等. 瑞香素对大鼠重症急性胰腺炎促炎因子的影响及意义[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2016, 37(5): 738-741.
- [45] Lv H, Fan X, Wang L, et al. Daphnetin alleviates lipopolysaccharide/d-galactosamine-induced acute liver failure via the inhibition of NLRP3, MAPK and NF- κ B, and the induction of autophagy[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2018, 119(3): 240-248.
- [46] Ali M Y, Jannat S, Jung H A, et al. Anti-Alzheimer's disease potential of coumarins from *Angelica decursiva* and *Artemisia capillaris* and structure-activity analysis [J]. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 2016, 9(2): 103-111.
- [47] Du G, Tu H, Li X, et al. Daphnetin, a natural coumarin derivative, provides the neuroprotection against glutamate-induced toxicity in HT22 cells and ischemic brain injury [J]. *Neurochemical Research*, 2014, 39(2): 269-275.
- [48] Liu J, Chen Q, Jian Z, et al. Daphnetin Protects against Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury in Mice via Inhibition of TLR4/NF- κ B Signaling Pathway [J]. *Biomed Research International*, 2016, 2016(6): 1-6.
- [49] 欧阳欣, 于挺敏. 瑞香素对大鼠前脑缺血后 β -APP 表达的影响[J]. *中华脑血管病杂志(电子版)*, 2012, 6(6): 309-312.
- [50] Yu W, Wang H, Ying H, et al. Daphnetin attenuates microglial activation and proinflammatory factor production via multiple signaling pathways [J]. *International Immunopharmacology*, 2014, 21(1): 1-9.
- [51] 涂苑青, 黄丰, 朱苗苗, 等. 瑞香素对脂多糖诱导的小鼠小胶质细胞炎症反应的保护作用[J]. *时珍国医国药*, 2013, 24(5): 1169-1172.

Research progress on anti-inflammatory and immunosuppressive effects of daphnetin

WANG Dan, NIE Zuoming, LÜ Zhengbing, SHENG Qing

(a. Zhejiang Provincial Key Laboratory of Silkworm Bioreactor and Biomedicine;
b. College of Life Sciences, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China)

Abstract: Daphnetin, the main effective constituents of traditional Chinese medicine Zushima is a coumarin derivative and possesses a variety of biological properties. Daphnetin can exert its anti-inflammatory and immunosuppressive effects by regulating multiple inflammatory signaling pathways, inhibiting the production of proinflammatory cytokines and regulating immune cell activity. Daphnetin has therapeutic effects on various animal models of autoimmune diseases and inflammation. This paper reviews the related studies on the anti-inflammatory and immunosuppressive effects of daphnetin, in order to provide a theoretical basis for the further clinical application of daphnetin and its development of new drugs.

Key words: Zushima; daphnetin; anti-inflammation; immunosuppression

(责任编辑: 唐志荣)