

• 综 述 •

蛇床子素的药理作用及抗炎活性机制研究进展^{*}

都梦帆¹, 向 汝¹, 范 妤², 李 倩², 胥 冰^{1△}

(1. 陕西中医药大学医学技术学院, 陕西 咸阳 712046; 2. 陕西中医药大学基础医学院, 陕西 咸阳 712046)

摘要: 目的 炎症是机体抵御损伤因素的主要防御反应,而机体处于持续的炎症状态是导致慢性疾病进展的主要原因,如炎性肠道疾病、自身免疫疾病、心脏疾病、神经退行性疾病,甚至癌症。蛇床子及其制剂在临床中广泛用于治疗妇科炎症、过敏性皮炎、湿疹、关节炎等疾病,主要活性成分是以蛇床子素为主的香豆素类化合物,具有抗炎止痛、抗菌止痒、抗氧化和神经保护等多种药理作用。本文收集近 10 年国内外研究,主要针对蛇床子素的抗炎及免疫调节作用进行综述,旨在为临床应用研究提供理论依据。

关键词: 蛇床子素;炎症;抗炎作用;免疫调节;药理作用

中图分类号: R285

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2020)06-0092-07

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2020.06.015

A Review on the Anti-inflammatory Effects and Mechanisms of Osthole

DU Mengfan¹, XIANG Ru¹, FAN Yu², LI Qian², XU Bing¹

(1. The Medical Technology College of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China;

2. The Basic Medical College of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China)

ABSTRACT: Inflammation is a major factor in a variety of chronic diseases and their progression, including inflammatory bowel diseases, autoimmune diseases, cardiovascular disease, neurodegenerative diseases, and even cancer. *Cnidium nifidum* and its preparations are widely used in the clinical treatment of gynecological inflammation, atopic dermatitis, eczema, arthritis and other diseases. Osthole is the main coumarins chemical component in *Cnidium* of the genus Umbelliferae, which has anti-inflammatory and analgesic, antibacterial and antipruritic, antioxidant and neuroprotective effects. According to research status, this review summarized our current understanding of the pharmacological effects of that covers literature in the recent 10 years, aiming to provide theoretical basis for clinical application research.

KEY WORDS: Osthole; inflammation; anti-inflammatory; immunoregulation; pharmacological action

蛇床子又名野茴香、蛇米、野胡萝卜子等,是伞形科植物蛇床的成熟干燥果实^[1]。《神农本草经》记载蛇床子性温,味苦,具有“温肾助阳、祛风、燥湿、杀虫之功效,用于治疗阳痿、宫冷、不孕、寒湿带下、湿痹腰痛;外用可治外阴湿疹、疥癣等病”^[2]。蛇床子在临床中使用广泛,功效颇多,具有较高的研究价值,包含的主要化学成分有香豆素、挥发油、色原酮类、三萜等化合物,主要活性成分是以蛇床子素为主的香豆素类化

合物^[1]。现代研究表明,蛇床子素具有多种药理活性,不仅表现在抗炎^[3]、抗氧化^[4]、抗菌止痒^[5]、神经保护作用^[6]等,同时它对免疫相关疾病如类风湿性关节炎、心脑血管疾病和肿瘤等也有广泛作用,本文主要对其抗炎及免疫调节的药理作用进行综述。

1 蛇床子素的化学成分及药动学研究

蛇床子素(Osthole, Ost)是一种天然香豆素类化合物,又名甲基欧芹酚或欧芹酚甲醚,核心结构由

收稿日期: 2020-10-20

^{*} 基金项目: 陕西中医药大学校级科研项目(2020CX03)

第一作者简介: 都梦帆(1994-),女,在读硕士研究生,研究方向: 中药对肿瘤的免疫调节及分子信号转导干预研究。

△通信作者: 胥冰, E-mail: xubing-95@163.com

苯环和吡喃酮环组成^[3],化学名为7-甲氧基-8-异戊烯氧基香豆素,分子式为 $C_{15}H_{16}O_3$,最初来源于伞形科植物蛇床子的成熟果实,在当归、陈皮、白芷、独活、防风、前胡等药用植物中也广泛存在^[7]。赵等学者用高效液相色谱法研究口服或静脉注射蛇床子素后,其在大鼠血浆、尿液中的药代动力学,发现蛇床子素在体内主要通过羟基化、氢化、去甲基化、脱氢、葡萄糖醛酸化和硫酸化几种途径代谢,其中CYP3A4和CYP3A5是参与蛇床子素代谢的主要酶^[8]。蛇床子素具有多种药理活性,可镇静催眠、抗衰老、抗焦虑、抗血栓、抗过敏^[9]、抗炎止痛、抗菌杀虫止痒^[10]、抗肿瘤^[11]、保肝护肺、调节性激素等作用,对中枢神经系统、心血管系统、免疫系统、呼吸系统具有调节作用。

2 炎症的概念

炎症(inflammation)是宿主系统受病原体、损伤细胞或其他异物等刺激时所产生的一系列保护性免疫应答,是抵抗自然感染和恢复体内稳态的天然手段,根据炎症过程和细胞机制可分为急性炎症和慢性炎症^[12]。急性炎症是因为机体中的感染、组织坏死产生的异物等诱发先天免疫反应,刺激炎性细胞因子、趋化因子等炎症介质的生成,刺激血管扩张、导致中性粒细胞外渗和血浆泄漏到感染部位,引起免疫细胞募集,产生肿胀、疼痛、发热和功能丧失等典型临床症状。而组织中的慢性炎症通常发生在炎症反应缺乏实际刺激的情况下,通过机体内源性保护机制或其他抵抗机制无法解决的感染而发生。慢性炎症通过诱导适应性免疫反应,持续刺激免疫细胞募集,而多种免疫细胞分泌更多的炎症介质导致炎症加重,诱导各种炎症相关疾病和功能障碍,如肠道炎症疾病,自身免疫性疾病,心脏疾病,神经退行性疾病等^[13]。

炎症还参与肿瘤的形成过程,在肿瘤形成早期,炎症细胞及其细胞因子和趋化因子调节肿瘤微环境,促进血管和淋巴管生成,刺激DNA损伤,促进肿瘤的生长。在肿瘤后期,炎症细胞重塑细胞外基质以促进侵袭,包被肿瘤细胞以使受体通过与静脉或淋巴网络的结合实现转移扩散,以及逃避宿主防御机制^[14]。此外,持续处于炎症环境中的先天免疫细胞会降低其对组织损伤、感染或疫苗接种等信号的感知和反应能

力,导致先天免疫反应失调^[15],如类风湿性关节炎患者体内持续的炎症会加重动脉粥样硬化和内皮功能障碍程度,加速患者心血管疾病的病程。临床抗炎药物主要分为甾体抗炎药和非甾体抗炎药,具有较多不良反应,长期大量使用会对胃肠道、肝脏、泌尿系统、神经系统等造成损害,因此从天然药物中寻找新的抗炎药物很有必要。

3 蛇床子素的药理作用

3.1 抗炎作用 蛇床子素具有强大的活性氧清除和抗炎作用,其抗炎活性是通过多种机制介导的,包括抑制各种转录因子,如核因子 κB (NF- κB),下调多种促炎因子和趋化因子等。核因子 κB 是早期核转录因子,参与免疫反应的早期阶段和炎症的各个阶段,调节炎症相关因素。NF- κB 信号通路调节许多不同的细胞活动,包括促炎成分的产生和表达,在癌症、自身免疫性和炎症性疾病中起着重要作用。有研究表明NF- κB 是控制癌症相关炎症的预防和治疗靶点,参与胃肠癌、肝癌、胰腺癌、肺癌、前列腺癌等肿瘤疾病的发生^[16]。NF- κB 通路的激活主要依赖于I $\kappa B\alpha$ 磷酸化和p65核易位。包雨欣等人^[17]采用脂多糖刺激的BV2小鼠小胶质细胞建立炎症细胞模型,研究蛇床子素的抗炎作用,结果发现蛇床子素以剂量依赖性方式降低炎症因子水平,阻断脂多糖诱导的核因子 κB 活化,抑制NF- κB 途径相关蛋白的表达。有研究认为NF- κB 可调节破骨细胞的生成和吸收,是治疗骨溶解的重要靶点。蛇床子素可以通过降低RAW264.7细胞中NF- κB 和NFATc1的活化来抑制破骨细胞的形成和吸收活性,剂量依赖性的减少破骨细胞特异性基因如CTSK、MMP-9、TRAP、整合素 $\beta 3$ 、C-SRC和NFATc1表达^[18]。此外,蛇床子素可抑制NF- κB 和缺氧诱导因子-2 α (HIF-2 α),下调炎症相关蛋白COX-2、HIF-2 α 及其相关下游信号蛋白的表达水平,降低RUNX-2、MMP-13、ADAMTS-5的mRNA水平,从而在单碘乙酸盐(MIA)诱导的骨关节炎鼠模型中起到抗炎镇痛、保护关节软骨的作用^[19]。

核因子 κB 作为调节血管内皮生长因子途径的关键核转录因子,可加速细胞增殖,抑制细胞凋亡,促进细胞迁移和侵袭,并刺激血管的生成和转移。姚等

人的研究建立了肝细胞癌(HCC)小鼠原位模型,以探讨蛇床子素作为血管生成抑制剂的潜在抗肝细胞癌作用。结果发现在肿瘤和邻近组织中,蛇床子素不仅下调血管内皮生长因子的表达,而且降低 NF- κ B 的活性,这说明蛇床子素以剂量依赖性方式抑制 HCC 小鼠原位模型中的血管生成^[20]。蛇床子素还可下调 NF- κ B、IL-1 β 和 TNF- α ,从而减轻炎症反应,以及抑制转化生长因子 β 1/Smad2 信号通路,从而抑制球囊诱导的大鼠颈动脉损伤中的新内膜增生^[21]。血管紧张素 II 在内皮损伤的生物过程中具有重要作用,可激活内皮细胞中的 NF- κ B,增加促炎因子的表达,陶等人的研究发现蛇床子素能显著抑制血管紧张素 II 诱导的大鼠主动脉内皮细胞中 p65 的易位和核因子 κ B 的活性,从而减轻炎症细胞因子如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6、白细胞介素-1 β 、单核细胞趋化蛋白-1 和粘附分子的表达^[22]。

此外,蛇床子素通过抑制核因子 κ B 的活化减少炎症反应来减轻慢性肾衰竭^[23],阻断 NLRP3 炎症体的激活,降低炎症细胞因子的表达,预防蛋白尿,改善肾功能,阻断肾脏进行性病变,对 IgAN 进展小鼠模型起到肾脏保护作用^[24]。它还通过阻断 NF- κ B 的核易位显著抑制炎症因子的释放,减少急性机械性脑损伤^[25]和脂多糖诱导的急性肺损伤的炎症反应^[26]。

有学者认为蛇床子素作为一种天然的抗炎药物,有望减轻肝脏炎症疾病,可通过 PPAR α/γ 和 NF- κ B 途径抑制脂多糖(LPS)刺激的 3T3-L1 脂肪细胞释放肿瘤坏死因子- α 和 IL-6,具有治疗非酒精性脂肪性肝病的潜力^[27]。黄等人研究发现蛇床子素通过抑制 NF- κ B 途径降低炎症介质环氧化酶-2 的表达,通过干预 MAPK 途径抑制脂肪生成转录因子蛋白表达,改善脂质分解,减少肝脏脂质积聚,抑制非酒精性脂肪性肝病的进展^[28]。

3.2 止痛作用 蛇床子素被发现能改善福尔马林诱导的痛觉过敏,显著减少乙酸诱导的扭体次数,具有抗炎镇痛的潜在价值^[29]。Ost 通过降低 gp120 引起的背根神经节(DRG)中 P2X3 受体表达上调,减少促炎因子 TNF- α 的释放,抑制 ERK1/2 的磷酸化,阻断疼痛信号传递通路,减轻 gp120 引起的机械痛敏与热

痛敏,具有治疗 HIV gp120 诱发周围神经病理痛的潜力^[30]。在髓核(NP)诱发的大鼠背根神经节痛觉过敏和 ASIC3 过表达模型中,蛇床子素可以阻止 ASIC3 敏感酸诱导的 DRG 神经元去极化,显著缓解其痛觉过敏,并且其抑制作用在与非特异性 ASIC3 拮抗剂阿米洛利联合使用时增强^[31]。蛇床子素被认为是减轻神经病理性疼痛的潜在药物疗法,可下调大鼠脊髓背角中的趋化因子 CXCL1 及其受体 CXCR2 的表达,能有效缓解髓核致炎大鼠的神经根炎性疼痛^[32]。

P2Y1R 位于 MAPKs 信号通路的上游,刺激 JNK 磷酸化的延长激活,参与疼痛过程,促进疼痛发展。在最新的一项研究中发现,蛇床子素可抑制星形胶质细胞活化,以浓度依赖的方式靶向抑制 CCI 小鼠的 JNK 磷酸化,减弱了星形胶质细胞中 P2Y1R 蛋白的过表达,降低 p-ERK、p-CREB 和 c-Fos 和小鼠脊髓 p-GluA1 和 pGluN2B 的表达,降低了 CCI 小鼠诱发的电位频率和波幅,从而减轻小鼠神经病理性疼痛^[33]。

3.3 免疫调节作用

3.3.1 抗过敏作用 过敏性疾病的病理机制暂不清楚,但似乎与前列腺素和半胱氨酰白三烯代谢的失衡密切相关^[34]。前列腺素 E_2 (PGE₂)是一种从花生四烯酸中产生,通过环氧化酶(COX)和前列腺素合成的代谢物,在炎症反应过程中,COX-2 在多种前列腺素的产生中起核心作用,炎症条件下 COX-2 高表达,从而导致 PGE2 上调^[35]。IL-1 β 是炎症过程中参与 COX-2 上调的细胞因子,IL-1RI 基因的过表达会诱导 COX-2 和 EP2mRNA 基因表达上调,有研究者从诊断为过敏患者体中取外周血单个核细胞并用组胺刺激,研究蛇床子素在抑制 COX-2 途径中的潜在治疗作用^[36],结果发现蛇床子素可阻断组胺对细胞的刺激,下调 HRH-1,降低 IL-1 β 、IL-1RI 水平,减少 COX-2 和 EP2 基因的表达。T 细胞是人体免疫系统具有关键功能的细胞群,正常生理状态下各辅助 T 细胞亚群之间相互影响,发挥正常的免疫功能,Th1/Th2 细胞平衡对整个免疫系统的调节起重要作用,蛇床子素能调节大鼠 Th1 细胞/Th2 细胞的比例,具有免疫增强作用^[37]。

过敏性哮喘反应的特征主要涉及过敏原特异性

免疫球蛋白 E(IgE)和 Th2 细胞,树突状细胞在促进过敏性气道炎症和保护肺部免受明显损伤方面起着至关重要的作用。多项研究表明蛇床子素具有治疗过敏性哮喘的潜力。体外实验^[38]显示蛇床子素抑制脂多糖诱导的骨髓来源树突状细胞的活化和成熟,抑制活化的 CD4⁺ T 细胞增殖和 Th1/Th2 型细胞因子的产生。王晶等人通过卵清蛋白(OVA)诱导的哮喘小鼠模型来研究蛇床子素对过敏性哮喘的作用^[39],结果显示蛇床子素治疗显著降低哮喘小鼠模型的血清 IgE 上调,阻断支气管肺泡灌洗液(BALF)中炎性细胞因子(IL-4、IL-5、IL-13)的过表达,并减少了 BALF 和肺中炎性细胞的募集,组织病理学分析显示蛇床子素治疗显著抑制了嗜酸性粒细胞向气道的浸润和杯状细胞增生,这一作用可能是通过抑制 NF- κ B 活化,防止 OVA 诱导的转录因子易位到细胞核。另一项研究^[40]显示蛇床子素通过抑制 IL33/ST2 信号传导也可以减弱卵白蛋白引起的肺部炎症,抑制 Th2 型细胞因子的释放。蛇床子素还可以通过抑制 STAT6 的表达来抑制 IL-4 诱导的嗜酸性粒细胞趋化因子在人支气管上皮细胞系 BEAS-2B 细胞中的表达^[41],这表明蛇床子素可能具有治疗过敏性气道炎症疾病的潜力。

肥大细胞作为先天性免疫细胞,介导过敏反应,主要分布在皮肤、呼吸道、胃肠道及泌尿生殖系统黏膜下层,可释放组胺、细胞因子、蛋白酶等炎症介质,以及脂质介质,在急性炎症中起到重要作用。肥大细胞脱颗粒在湿疹的发病机制中起决定作用,蛇床子素可抑制致敏肥大细胞增殖和脱颗粒,下调 STAT5 基因和蛋白的表达,从而治疗湿疹^[42-43]。肥大细胞相关的 G 蛋白偶联受体-X2(MRGPRX2)能介导某些药物引起过敏或假过敏反应^[44],并与哮喘、酒渣鼻和荨麻疹等慢性炎症疾病的病理学有关。有学者通过体内外实验首次证明蛇床子素能抑制肥大细胞的 MRG-PRX2/MrgprB2 反应,蛇床子素在体外通过 MRG-PRX2 减弱肥大细胞活化的早期(Ca²⁺动员和脱粒)和延迟趋化因子/细胞因子产生。此外,蛇床子素在化合物 48/80 诱导的爪水肿过敏模型和实验性红斑痤疮的慢性皮肤炎症模型中减少肥大细胞介导的炎症反应,因此具有治疗假性过敏性炎症反应的潜力^[45]。

3.3.2 治疗免疫系统疾病 有人从前胡根中提取出蛇床子素,并证明蛇床子素具有多种免疫调节活性,在体外可影响小鼠脾细胞的次级体液免疫反应,抑制脂多糖诱导的腹膜肿瘤坏死因子- α 产生,抑制角叉菜胶诱导的炎症^[46]。类风湿关节炎(RA)是一种常见的慢性炎症性自身免疫性疾病,其特征是慢性炎症、滑膜组织增生以及软骨和骨骼的侵蚀,蛇床子素可显著改善完全弗氏佐剂诱导的佐剂型关节炎大鼠模型的足肿胀程度,改善胶原纤维增生和关节症状,降低血清中 IL-10、TNF- α 炎症因子水平,提高 CD4⁺/CD8⁺ 比值^[47]。此外,在细胞培养中,50 和 100 μ M 蛇床子素处理 48 h 可抑制 IL-1 β 刺激 SW982 的增殖和迁移,并显著抑制基质金属蛋白酶(如 MMP-1, MMP-3 和 MMP-13),阻断 IL-1 β 刺激的 SW982 细胞中 IL-6 和 TNF- α 的产生^[48]。

多发性硬化是一种由自身免疫反应引起的慢性炎症性脱髓鞘疾病,主要针对中枢神经系统髓鞘,特征是中枢神经系统的炎性浸润和脱髓鞘。髓鞘反应性 T 细胞被髓鞘抗原激活/再激活,从而触发免疫级联反应,导致髓鞘损伤^[49]。蛇床子素能够减轻实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)小鼠的临床严重程度和中枢神经系统炎症和脱髓鞘以及血脑屏障破坏,阻断 NGF 等神经生长因子的减少并抑制 EAE 干扰素- γ 的增加^[50]。髓鞘再生是多发性硬化的一种潜在治疗策略,有研究表明蛇床子素能提高髓鞘再形成能力,减少自身免疫反应,增加神经营养支持,增强了神经干细胞的 BDNF 表达,促进神经元存活,轴突生长,减少星形胶质细胞分化,改善内、外源细胞存活环境,保护髓鞘免受进一步脱髓^[51]。此外,蛇床子素可通过抗氧化和抗炎活性在脑缺血/再灌注损伤的实验模型中发挥神经保护作用^[52],通过抑制神经内镜诱导的脑损伤小鼠模型中的炎症和细胞凋亡来减少继发性脑损伤^[53]。

4 结论

炎症是机体对病原体、损伤组织等有害物质刺激的保护性生理反应,人类免疫系统的重要反应,主要由免疫细胞、血管改变和分子介质参与。但机体长期处于持续的炎症反应是各种慢性疾病进展的主要因

素,包括糖尿病、癌症、心血管疾病、眼部疾病、关节炎、肥胖症、自身免疫性疾病和炎症性肠病。蛇床子作为传统中药具有杀虫止痒、祛风燥湿、温肾助阳等功效,临床上主要用于中药治疗湿疹、皮肤瘙痒、阴道毛滴虫感染和性功能障碍,近年来其抗炎抗病毒等药用价值被医学深入研究发现,其药理作用现阶段还局限在动物实验阶段,缺乏更深入更系统的研究。蛇床子素作为蛇床子中香豆素的主要化合物之一,具有多种药理作用,主要表现在神经保护、抗衰老、抗氧化、降血脂、调节心血管系统、调节呼吸系统、调节激素和保肝护肺作用^[54-56],此外还具有抗炎止痛、免疫调节的药理作用,具有缓解神经病理性疼痛,治疗过敏性疾病、自身免疫疾病的潜在价值。本文主要是对蛇床子素的抗炎、免疫调节作用进行综述,为临床天然抗炎药物的研究提供思路和理论依据。

参考文献:

- [1] 黄韵,罗鸣,王瑛,等. 蛇床子植物学相关研究进展[J]. 热带亚热带植物学报,2020,28(6):644-650.
- [2] 于鹏霞,喻婉莹,阚伟娟,等. 蛇床子素的抗炎作用及其机制[J]. 时珍国医国药,2012,23(4):866-868.
- [3] 孙武,张欣欣,周文博,等. 蛇床子素抑制 LPS 诱导的肠上皮细胞株 Caco2 的炎症反应[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2017,37(7):814-817.
- [4] TSAI Y F, YU H P, CHUNG P J, et al. Osthol attenuates neutrophilic oxidative stress and hemorrhagic shock-induced lung injury via inhibition of phosphodiesterase 4 [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 89:387-400.
- [5] WANG Z, SHEN Y. The natural product Osthole attenuates yeast growth by extensively suppressing the gene expressions of mitochondrial respiration chain[J]. *Curr Microbiol*, 2017, 74(3):389-395.
- [6] ZHANG L, WU Y, YANG G, et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel osthole-based derivatives as potential neuroprotective agents[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2020, 30(24):127633.
- [7] ZHANG Z R, LEUNG W N, CHEUNG H Y, et al. Osthole:a review on its bioactivities, pharmacological properties, and potential as alternative medicine [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015:919616.
- [8] ZHAO Q, LI X M, LIU H N, et al. Metabolic map of osthole and its effect on lipids[J]. *Xenobiotica*, 2018, 48(3):285-299.
- [9] KORDULEWSKA N K, KOSTYRA E, CIEŚLIŃSKA A, et al. Cytokine production by PBMC and serum from allergic and non-allergic subjects following in vitro histamine stimulation to test fexofenadine and osthole anti-allergic properties[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 791:763-772.
- [10] 李浩铮,王永辉,房树标,等. 蛇床子素微乳抗炎作用的实验研究[J]. 世界中西医结合杂志,2015,10(8):1077-1078.
- [11] ZHU X, SONG X, XIE K, et al. Osthole induces apoptosis and suppresses proliferation via the PI3K/Akt pathway in intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(4):1143-1151.
- [12] BUCKLEY C D, BARONE F, NAYAR S, et al. Stromal cells in chronic inflammation and tertiary lymphoid organ formation[J]. *Annu Rev Immunol*, 2015, 33:715-745.
- [13] ARULSELVAN P, FARD M T, TAN W S, et al. Role of antioxidants and natural products in inflammation[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016:5276130.
- [14] COUSSENS L M, WERB Z. Inflammation and cancer[J]. *Nature*, 2002, 420(6917):860-867.
- [15] GOLDBERG E L, SHAW A C, MONTGOMERY R R. How inflammation blunts innate immunity in aging [J]. *Interdiscip Top Gerontol Geriatr*, 2020, 43:1-17.
- [16] TANIGUCHI K, KARIN M. NF- κ B, inflammation, immunity and cancer:coming of age[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(5):309-324.
- [17] BAO Y, MENG X, LIU F, et al. Protective effects of osthole against inflammation induced by lipopolysaccharide in BV2 cells[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(3):4561-4566.
- [18] MA Y, WANG L, ZHENG S, et al. Osthole inhibits osteoclasts formation and bone resorption by regulating NF- κ B signaling and NFATc1 activations stimulated by RANKL[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(9):16052-16061.
- [19] CHERN C M, ZHOU H, WANG Y H, et al. Osthole ameliorates cartilage degradation by downregulation of

- NF- κ B and HIF-2 α pathways in an osteoarthritis murine model[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 867:172799.
- [20] YAO F, ZHANG L, JIANG G, et al. Osthole attenuates angiogenesis in an orthotopic mouse model of hepatocellular carcinoma via the downregulation of nuclear factor- κ B and vascular endothelial growth factor[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(4):4471-4479.
- [21] LI Y Q, WANG J Y, QIAN Z Q, et al. Osthole inhibits intimal hyperplasia by regulating the NF- κ B and TGF- β 1/Smad2 signalling pathways in the rat carotid artery after balloon injury[J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 811: 232-239.
- [22] TAO L, GU X, XU E, et al. Osthole protects against Ang II-induced endotheliocyte death by targeting NF- κ B pathway and Keap-1/Nrf2 pathway[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(1):142-159.
- [23] HUANG T, DONG Z. Osthole protects against inflammation in a rat model of chronic kidney failure via suppression of nuclear factor- κ B, transforming growth factor- β 1 and activation of phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B/nuclear factor(erythroid-derived 2)-like 2 signaling[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4):4915-4921.
- [24] HUA K F, YANG S M, KAO T Y, et al. Osthole mitigates progressive IgA nephropathy by inhibiting reactive oxygen species generation and NF- κ B/NLRP3 pathway[J]. *PloS One*, 2013, 8(10):e77794.
- [25] KONG L, YAO Y, XIA Y, et al. Osthole alleviates inflammation by down-regulating NF- κ B signaling pathway in traumatic brain injury[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2019, 41(2):349-360.
- [26] JIN Y, QIAN J, JU X, et al. Osthole Protects against Acute Lung Injury by Suppressing NF- κ B-Dependent Inflammation[J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 4934592.
- [27] WANG X L, SHANG X, CUI Y, et al. Osthole inhibits inflammatory cytokine release through PPAR α / γ -mediated mechanisms in LPS-stimulated 3T3-L1 adipocytes[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2015, 37(2): 185-192.
- [28] HUANG W C, LIAO P C, HUANG C H, et al. Osthole attenuates lipid accumulation, regulates the expression of inflammatory mediators, and increases antioxidants in FL83B cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 91:78-87.
- [29] SINGH G, BHATTI R, MANNAN R, et al. Osthole ameliorates neurogenic and inflammatory hyperalgesia by modulation of iNOS, COX-2, and inflammatory cytokines in mice[J]. *Inflammopharmacology*, 2019, 27(5):949-960.
- [30] 易智华,周聪发,雷琼琼,等. 蛇床子素减轻 HIV gp120 诱发的周围神经病理痛[J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(5):680-685.
- [31] HE Q L, CHEN Y, QIN J, et al. Osthole, a herbal compound, alleviates nucleus pulposus-evoked nociceptive responses through the suppression of overexpression of acid-sensing ion channel 3 (ASIC3) in rat dorsal root ganglion[J]. *Med Sci Monit*, 2012, 18(6):BR229-BR236.
- [32] 高凤娇,杨琳,张嘉明,等. 蛇床子素通过抑制髓核致炎大鼠脊髓背角 CXCL1/CXCR2 的表达发挥抗炎镇痛作用[J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(3):347-354.
- [33] LI R, DANG S, YAO M, et al. Osthole alleviates neuropathic pain in mice by inhibiting the P2Y₁-receptor-dependent JNK signaling pathway[J]. *Aging*, 2020, 12(9):7945-7962.
- [34] KORDULEWSKA N K, KOSTYRA E, CHWAŁŁA B, et al. A novel concept of immunological and allergy interactions in autism spectrum disorders: Molecular, anti-inflammatory effect of osthole[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 72:1-11.
- [35] LEE K, LEE S H, KIM T H. The biology of prostaglandins and their role as a target for allergic airway disease therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1851.
- [36] KORDULEWSKA N K, CIEŚLIŃSKA A, FIEDOROW-ICZ E, et al. High expression of IL-1RI and EP₂ receptors in the IL-1 β /COX-2 pathway, and a new alternative to non-steroidal drugs-osthole in inhibition COX-2[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(1):186.
- [37] 段劭,王凯峰,张彪,等. 蛇床子素对微重力下 Th1/Th2 细胞亚群平衡的免疫调节作用[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2020, 54(1):6-10.
- [38] CHIANG C Y, LEE C C, FAN C K, et al. Osthole

- treatment ameliorates Th2-mediated allergic asthma and exerts immunomodulatory effects on dendritic cell maturation and function[J]. *Cell Mol Immunol*, 2017, 14(11):935-947.
- [39] WANG J, FU Y, WEI Z, et al. Anti-asthmatic activity of osthole in an ovalbumin-induced asthma murine model[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2017, 239:64-69.
- [40] YANG Q, KONG L, HUANG W, et al. Osthole attenuates ovalbumin-induced lung inflammation via the inhibition of IL-33/ST2 signaling in asthmatic mice[J]. *Int J Mol Med*, 2020, 46(4):1389-1398.
- [41] CHIU P R, LEE W T, CHU Y T, et al. Effect of the Chinese herb extract osthole on IL-4-induced eotaxin expression in BEAS-2B cells[J]. *Pediatr Neonatol*, 2008, 49(4):135-140.
- [42] 张秋秋,雷铁池. 蛇床子素抑制佛波酯诱导 RBL-2H3 大鼠嗜碱性粒细胞脱颗粒[J]. *中国中西医结合皮肤性病学杂志*, 2018, 17(2):105-108.
- [43] 熊健,钟振东,傅荣,等. 蛇床子素对小鼠湿疹肥大细胞及其 STAT5 基因和蛋白表达的影响[J]. *医药导报*, 2015, 34(12):1584-1587.
- [44] MCNEIL B D, PUNDIR P, MEEKER S, et al. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions[J]. *Nature*, 2015, 519(7542):237-241.
- [45] CALLAHAN B N, KAMMALA A K, SYED M, et al. Osthole, a natural plant derivative inhibits MRGPRX2 induced mast cell responses[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:703.
- [46] ZIMECKI M, ARTYM J, CISOWSKI W, et al. Immunomodulatory and anti-inflammatory activity of selected osthole derivatives[J]. *Z Naturforsch C J Biosci*, 2009, 64(5-6):361-368.
- [47] 程永杰,张府君,吉海杰. 蛇床子素对佐剂性大鼠关节炎模型治疗作用研究[J]. *山西中医学院学报*, 2019, 20(2):90-92.
- [48] XU R, LIU Z, HOU J, et al. Osthole improves collagen-induced arthritis in a rat model through inhibiting inflammation and cellular stress[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2018, 23:19.
- [49] PLEMEL J R, LIU W Q, YONG V W. Remyelination therapies: a new direction and challenge in multiple sclerosis[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(9):617-634.
- [50] CHEN X, PI R, ZOU Y, et al. Attenuation of experimental autoimmune encephalomyelitis in C57 BL/6 mice by osthole, a natural coumarin[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 629(1-3):40-46.
- [51] GAO Z, WEN Q, XIA Y, et al. Osthole augments therapeutic efficiency of neural stem cells-based therapy in experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *J Pharmacol Sci*, 2014, 124(1):54-65.
- [52] LI K, DING D, ZHANG M. Neuroprotection of Osthole against cerebral ischemia/reperfusion injury through an anti-apoptotic pathway in rats[J]. *Biol Pharm Bull*, 2016, 39(3):336-342.
- [53] XIA Y, KONG L, YAO Y, et al. Osthole confers neuroprotection against cortical stab wound injury and attenuates secondary brain injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12:155.
- [54] HE H, ZHANG Y, ZHAO D, et al. Osthole inhibited the activity of CYP2C9 in human liver microsomes and influenced indomethacin pharmacokinetics in rats[J]. *Xenobiotica*, 2020, 50(8):939-946.
- [55] CHU Q, ZHU Y, CAO T, et al. Studies on the neuroprotection of Osthole on glutamate-induced apoptotic cells and an Alzheimer's Disease mouse model via modulation oxidative stress[J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2020, 190(2):634-644.
- [56] WANG Y, ZHOU Y, WANG X, et al. Osthole alleviates MPTP-induced Parkinson's disease mice by suppressing Notch signaling pathway[J]. *Int J Neurosci*, 2019, 129(9):833-841.