

• 综述 •

植物大麻素2型受体调节剂抗炎作用研究进展

练晨霞¹, 胡思婧¹, 张巧艳¹, 赵琦明¹, 秦路平^{1*}, 龚婉^{2,3*}(1. 浙江中医药大学 药学院, 浙江 杭州 311402; 2. 浙江中医药大学 富阳研究院, 浙江 杭州 311422;
3. 浙江中医药大学 基础医学院, 浙江 杭州 310053)

[摘要] 过度和持续性炎症反应是一种潜在的病理状态,会导致神经、呼吸道、消化、循环和内分泌等多种系统的疾病。大麻素 2 型受体(CB2R)属于 G 蛋白偶联受体家族,广泛分布在免疫细胞、外周组织和中枢神经系统中,参与多种病理条件下的炎症反应,CB2R 活性下调是炎症的重要标志,且 CB2R 调节剂也被证实具有抗炎作用。该文通过探讨 CB2R 与炎症反应的关系,挖掘其在炎症性疾病中的调控机制,总结大麻以外的植物提取物和化合物来源的 CB2R 调节剂发挥抗炎作用的研究进展,以期对炎症性疾病的防治提供新的思路。

[关键词] 炎症; 大麻素 2 型受体; 药用植物; 调节剂

Research progress on anti-inflammatory effects of plant-derived cannabinoid type 2 receptor modulators

LIAN Chen-xia¹, HU Si-jing¹, ZHANG Qiao-yan¹, ZHAO Qi-ming¹, QIN Lu-ping^{1*}, GONG Wan^{2,3*}(1. School of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 311402, China;
2. Fuyang Research Institute, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 311422, China;
3. School of Basic Medical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

[Abstract] Excessive and persistent inflammatory responses are a potential pathological condition that can lead to diseases of various systems, including nervous, respiratory, digestive, circulatory, and endocrine systems. Cannabinoid type 2 receptor (CB2R) belongs to the G protein-coupled receptor family and is widely distributed in immune cells, peripheral tissues, and the central nervous system. It plays a role in inflammatory responses under various pathological conditions. The down-regulation of CB2R activity is an important marker of inflammation and CB2R modulators have been shown to have anti-inflammatory effects. This study explored the relationship between CB2R and inflammatory responses, delved into its regulatory mechanisms in inflammatory diseases, and summarized the research progress on CB2R modulators from plants other than cannabis, including plant extracts and monomeric compounds, in exerting anti-inflammatory effects. The aim is to provide new insights into the prevention and treatment of inflammatory diseases.

[Key words] inflammation; cannabinoid type 2 receptor; medicinal plants; modulators

DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20230927.601

大麻素包括植物来源大麻素、人工合成大麻素和内源性大麻素三大类。植物提取的大麻类物质早在数千年以前就被记载用于疾病的治疗^[1]。植物来源大麻素的发现促进了多种人工合成大麻素的产生,以及大麻素 1 型受体(cannabi-

noid receptor 1,CB1R)、大麻素 2 型受体(cannabinoid receptor 2,CB2R)的克隆,二者是目前研究最广泛的大麻素受体^[2]。内源性大麻素是大麻素受体的内源性激动剂,包括 N-花生四烯酰乙醇胺(anandamide,AEA)、2-花生四烯酰甘油,在免疫

[收稿日期] 2023-07-28

[基金项目] 浙江省自然科学基金探索项目(Q23H280021);浙江省中医药科技计划项目(2023ZR013);浙江中医药大学自然科学青年探索项目(2022JKZKTS02)

[通信作者] * 秦路平, Tel: (0571) 61768167, E-mail: lpqin@zcmu.edu.cn; * 龚婉, Tel: (0571) 86613772, E-mail: gongw@zcmu.edu.cn

[作者简介] 练晨霞, 硕士研究生, E-mail: lianchenxia@163.com

系统中扮演着精细调节的角色,主要发挥抗炎和免疫抑制的作用^[3]。

CB1R 主要分布于大脑等中枢神经组织,调节神经递质如多巴胺和 γ -氨基丁酸的释放,参与疼痛、认知和记忆等的调节^[4]。激活 CB1R 后能够缓解疼痛,但会带来一些中枢神经系统的副作用,且产生依赖性,而激活 CB2R 不会引起这些副作用。CB2R 主要分布于免疫系统、周围神经系统及受损组织中,参与多种外周生理病理过程,如炎症、骨改建、病理性疼痛等^[5]。CB2R 已被认为是多种炎症疾病的有效药物干预靶点。

植物 CB2R 调节剂可分为来源于大麻的 CB2R 调节剂和来源于大麻以外植物中的 CB2R 调节剂^[6]。这些植物来源的 CB2R 调节剂可与 CB2 受体结合,调节免疫细胞,抑制炎症细胞的激活,减少炎症介质的释放,从而发挥抗炎效应^[7]。同时,植物 CB2R 调节剂还具有镇痛功能,可缓解炎症性疼痛症状^[8]。因此,本文重点综述 CB2R 在炎症反应和炎症性疾病中的作用以及 CB2R 调节剂发挥抗炎作用的机制,为从中药和天然药物中发现以 CB2R 为靶点的抗炎药物提供科学依据。

1 CB2R 在炎症反应的作用

CB2R 的功能与免疫系统有关。当身体受到感染、创伤、过敏等刺激时,免疫细胞会释放一系列的炎症介质,如白细胞介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等。CB2R 的激活在多种炎症性疾病和自身免疫性疾病模型中抑制了炎症反应,有研究认为其主要调控途径是通过结合 Gi/o 蛋白,抑制下游的腺苷酸环化酶,从而减少细胞内环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的释放,进而阻断依赖 cAMP 的信号通路,达到治疗免疫和炎症性疾病的作用^[9]。

2 CB2R 与炎症性疾病

CB2R 在炎症和免疫反应中发挥着重要作用。激活 CB2R 后可以抑制炎症反应、调节免疫细胞功能,对炎症和免疫相关疾病的治疗具有重要意义。

2.1 CB2R 与神经炎症

CB2R 在神经炎症的调节中扮演着重要角色。神经炎症是指神经元周围的星形胶质细胞和微胶质细胞在神经疾病或损伤后产生的炎症反应^[10]。研究发现,CB2R 的激活可以减轻炎症反应和神经炎症相关的症状^[11]。此外,CB2R 激动剂的神经保护作用可能与其抑制神经毒性因子的释放、减少神经元损伤并抑制小胶质细胞活化有关^[12]。

2.1.1 CB2R 与多发性硬化症 多发性硬化症是一种中枢神经系统疾病,其特征为自身免疫介导炎症反应,神经髓鞘出现受损,进而导致神经冲动传导受到干扰^[13]。近年来研究表明 CB2R 与多发性硬化症的发生发展密切相关。在多发性硬化症患者的脑组织中,CB2R 的表达水平明显增高。CB2R 激动剂 HU-308 能够抑制神经炎症反应和免

疫细胞的激活,从而减轻神经炎症反应引起的神经损伤^[14]。

2.1.2 CB2R 与缺血性脑卒中 缺血性脑卒中是由于脑部血管阻塞而导致的血液供应不足所引起的一种疾病^[15]。CB2R 激动剂 JWH-133 能够通过抑制中性粒细胞向脑内皮细胞的募集和趋化性来抑制脑缺血^[16]。在小鼠局灶性缺血模型中,CB2R 激动剂可减少白细胞滚动和沿脑血管内皮细胞的黏附,减少梗死体积并改善运动功能^[17]。此外,CB2R 激动剂还可以促进神经干细胞的增殖和分化,进一步促进神经修复^[18]。

2.1.3 CB2R 与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD) AD 是一种神经退行性疾病,与认知能力下降和行为障碍等症状相关,慢性炎症在其发病机制中发挥了重要作用^[19]。在 AD 患者的脑组织中,CB2R 的表达水平明显增加。实验发现调节 CB2R 可以减轻 AD 模型小鼠的相关症状,包括改善认知能力和降低炎症反应等^[20]。CB2R 激动剂 JWH-015 还能够抑制炎症因子分泌和细胞内 β -淀粉样蛋白的合成^[21]。特异性 CB2R 激动剂 JWH-133 可以改善认知障碍,抑制神经炎症,降低 A β 斑块附近微管相关蛋白的过度磷酸化^[22]。此外,JWH-015 对 AD 模型小鼠小胶质细胞介导的神经炎症和树突复杂性的区域特异性调节也发挥了有益作用^[23]。

2.1.4 CB2R 与神经性疼痛 疼痛是普遍存在于人类和多种动物中的不愉快感觉,通常由实际或潜在的组织损伤引起。阿片类药物和非甾体类抗炎药已被证明能够有效治疗疼痛,但由于其严重的副作用,使用受到了严格限制,因此迫切需要开发新的镇痛剂来控制长期持续的疼痛^[24]。CB2R 分布在大脑中与疼痛控制和多巴胺介导的奖赏相关的神经元回路中,并存在于许多重要的疼痛通路中^[25],这为 CB2R 参与调节神经性疼痛提供了解剖学基础。

2.2 CB2R 与呼吸道炎症

呼吸道炎症是一种因气道对多种内源性和外源性刺激自发收缩的疾病,涉及多种免疫途径^[26]。在发作期间,体内的辅助型 T 细胞 2(T helper 2 cell, Th2) 型细胞因子被大量激活,导致炎症因子的产生,引发肺系统屏障部位的炎症反应^[27]。因此,抗炎治疗是呼吸道炎症的首选方法。研究发现 CB2R 的激活可以抑制细胞因子和趋化因子的释放,减轻炎症反应,从而对呼吸道炎症有一定的治疗作用^[28]。CB2R 的激活可能是治疗呼吸道炎症和肺纤维化的一种新途径。

2.3 CB2R 与消化系统炎症

2.3.1 CB2R 与肠道炎症 炎症性肠病是一种由过度免疫反应引起的疾病,影响胃肠道的任何部分,主要包括溃疡性结肠炎和克罗恩病^[29]。CB2R 在炎症性肠病中起着重要作用,激活 CB2R 可以抑制炎症介质的释放和免疫细胞的活化,从而减少炎症反应,改善腹痛、腹泻等消化系统不适症

状^[30]。实验表明植物来源和内源性大麻素的类似物能够改善肠道炎症。来源于大麻的精神药物 Δ^9 -四氢大麻酚 (Δ^9 -tetrahydrocannabinol, Δ^9 -THC) 和非精神药物大麻二酚均可减轻大鼠结肠炎的损伤^[31]。在慢性回肠炎小鼠模型中, CB2R 和内源性大麻素的表达均被上调, CB2R 激动剂 JWH-133 和 AM1241 都能够抑制结肠炎的发生, 而 CB2R 抑制剂 AM630 则会加剧炎症反应^[30]。

2.3.2 CB2R 与肝炎 自身免疫性肝炎是一种慢性的炎症性肝病, 其特点是自身抗原介导的免疫反应导致肝硬化并最终导致肝功能衰竭^[32]。研究表明 CB1R/CB2R 混合激动剂 CP55940 和 WIN55212 具有类似于 Δ^9 -THC 的作用, 可抑制刀豆蛋白 A 诱导的小鼠肝炎, 减轻肝组织损伤, 并能显著抑制炎症因子活性, 而 CB2 选择性拮抗剂 SR144528 预处理可抑制其肝保护作用^[33]。

2.4 CB2R 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是一种以动脉内斑块积聚和动脉壁增厚为特征的疾病, 是造成动脉粥样硬化性心血管疾病的主要原因^[34]。动脉粥样硬化的主要特征是血管内膜下层的炎症细胞聚集和氧化应激。CB2R 被发现在动脉粥样硬化小鼠模型中发挥保护作用, 可以抑制促炎反应和与动脉粥样硬化相关的黏附分子, 调节动脉粥样硬化斑块的进展并减少动脉炎症^[35]。CB2R 激动剂可以减少小鼠动脉粥样硬化斑块的大小和数量, 其机制与减少炎症细胞的募集和活化, 抑制巨噬细胞的脂质摄取, 同时减少氧化应激反应有关^[36]。

2.5 CB2R 与 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)

T2DM 引起的代谢异常和严重并发症对患者的生存和生活质量都产生了不良影响^[37]。T2DM 的常规治疗药物包括胰岛素、双胍类、胰岛素增敏剂等, 但这些药物都存在一定程度的副作用, 如低血糖、胃肠道问题和体质量增加等^[38]。最近的研究表明 CB2R 可能参与调节 T2DM 的炎症过程。CB2R 通过降低炎症反应和减轻胰腺 β 细胞死亡, 能够降低胰岛素抵抗、促进胰岛素分泌、改善胰岛素敏感性和维持血糖平衡, 此外, CB2R 还通过降低氧化应激水平, 改善神经元和肾脏功能, 从而进一步降低 T2DM 患者发生并发症如神经病变和肾脏疾病的风险^[39]。

2.6 CB2R 与关节炎

类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种侵蚀性、对称性多关节炎为主要临床表现的炎症性疾病^[40]。多项研究表明, CB2R 与 RA 密切相关。在 RA 患者中, CB2R 的表达水平显著上调。CB2R 活化可以抑制炎症因子的产生和成纤维细胞样滑膜细胞的线粒体膜电位释放^[41]。CB2R 激动剂在 RA、胶原诱导性关节炎的小鼠模型中具有显著的治疗效果, 使用 CB2R 激动剂可以改善关节炎严重程度并减少关节中的骨破坏和白细胞浸润^[42]。CB2R 非特异性激动剂 HU-308 不仅可以降低针对胶原蛋白 II 的循环抗体, 还可以

减少肿胀、滑膜炎和关节破坏^[43]。

2.7 CB2R 与皮肤炎症

炎症性皮肤病, 如痤疮、过敏性接触性皮炎、皮炎、牛皮癣和硬皮病, 可能导致永久性疤痕, 增加患者负担^[44]。最近有研究证明 CB2R 激动剂是治疗炎症性皮肤病的安全有效的、可耐受的替代品, 它可以减少炎症因子如 TNF- α 、IFN- α 和 IFN- β 的产生, 从而减轻炎症^[45]。CB2 激动剂 lenabasum 可以下调皮炎皮肤中 I 型和 II 型干扰素的活性, 并减少辅助性 T 细胞群^[46]。

2.8 CB2R 与其他炎症性疾病

除了以上提及的炎症性疾病, CB2R 还参与肾炎和牙周炎等炎症性疾病的调节^[47-48]。选择性 CB2R 激动剂 HU-910 能够显著降低肾脏中的多种炎症、氧化应激和纤维化标志物, 保护肾脏组织免受炎症性损害, 为炎症性疾病的治疗提供了有希望的治疗策略^[49]。CB2 激动剂 HU-308 能够减轻 LPS 诱导的牙周炎大鼠口腔组织中炎症介质的产生, 缓解口腔骨丢失, 发挥抗炎、骨保护和促稳态作用^[50]。

3 植物 CB2R 调节剂抗炎作用及其机制

CB2R 受体调节剂为一组调节 CB2R 的分子, 包括内源性 CB2R 调节剂、合成 CB2R 调节剂和植物来源 CB2R 调节剂。

内源性 CB2R 调节剂在人体中自然存在, 相容性较高, 在体内调节免疫和炎症反应方面发挥重要作用, 但其稳定性均较低且具有不可控性, 过度激活内源性大麻素调节剂也会引发心血管疾病、肥胖和代谢综合征等疾病^[51]。合成 CB2R 调节剂具有较高的可控性, 可以根据需要进行设计和调整, 常用于科学研究、药物开发和疾病治疗领域。CB2R 激动剂, 如 HU-308、JWH-133, 在许多炎症性疾病中都可以减少炎症介质的释放, 降低免疫细胞的活化程度, 显示出抗炎作用^[43, 52]。然而, 某些合成 CB2R 调节剂可能存在不良反应, 影响其在体内的活性和效力。植物来源 CB2R 调节剂是从植物中提取分离出来的, 这些化合物在植物中广泛存在, 它们被认为是天然的调节剂。与合成 CB2R 调节剂相比, 更加符合生物体内的生物化学途径和生物相容性, 更容易被生物体识别和代谢, 减少了潜在的不良反应。同时, 由于大麻中的大麻素类成分作用于 CB2R 常表现出精神样的副作用。因此, 寻找大麻以外植物来源的 CB2R 调节剂对于寻找结构新颖且无精神类药物不良反应的先导化合物具有重要意义。该通过系统地查阅文献, 发现除大麻以外多种植物提取物及其化合物均可调节 CB2R 发挥抗炎作用。

3.1 植物提取物

目前已有多种药用植物被发现具有调节 CB2R 的作用, 包括厚朴、松果菊、亚麻、草木犀、海巴戟、莲、芸香、琴叶榕、广藿香、雷公藤等, 这些植物提取物能够激活 CB2R 发挥抗炎、调节免疫等作用, 见表 1。

表 1 植物提取物来源大麻素 2 型受体调节剂的抗炎作用

Table 1 Anti-inflammatory effects of cannabinoid type 2 receptor modulators from plant extracts

植物名称	科属	药用部位	药理作用	相关因子	参考文献
厚朴 <i>Magnolia officinalis</i>	木兰科木兰属	干燥干皮、根皮及枝皮	镇痛、抗神经性炎症	NF- κ B $\uparrow$	[53-54]
松果菊 <i>Echinacea purpurea</i>	菊科松果菊属	全草	免疫调节、抗神经性炎症等	PPAR- β/γ $\uparrow$ 、AEA $\downarrow$ 、FAAH $\downarrow$ 、[55] MAPK $\downarrow$ 、NF- κ B $\downarrow$ 、iNOS $\downarrow$ 、COX-2 $\downarrow$ 、IL-1 β $\downarrow$	
亚麻 <i>Linum usitatissimum</i>	亚麻科亚麻属	种子、根、茎叶	抗炎性疼痛、抗结肠炎等	DHA $\uparrow$ 、EPA $\uparrow$ 、PG $\downarrow$ 、cAMP $\uparrow$ 、[56-57] TXA2 $\downarrow$ 、TNF- α $\downarrow$ 、NO $\downarrow$	
草木犀 <i>Melilotus suaveolens</i>	豆科草木犀属	全草	抗呼吸道炎症、治疗肺损伤	炎症因子 $\downarrow$ 、NF- κ B $\downarrow$ 、TNF- α $\downarrow$	[58]
海巴戟 <i>Morinda citrifolia</i>	茜草科巴戟天属	果实	抗肺炎、抗关节炎	GSH $\uparrow$ 、ERK1/2 $\downarrow$ 、NF- κ B $\downarrow$ 、[59-60] iNOS $\downarrow$ 、COX-2 $\downarrow$ 、TNF- α $\downarrow$	
莲 <i>Nelumbo nucifera</i>	莲科莲属	种子、根茎、叶	抗酒精性脂肪肝、免疫调节	p-AMPK/AMPK $\uparrow$ 、PPAR- α $\uparrow$	[61]
芸香 <i>Ruta graveolens</i>	芸香科芸香属	全草	抗动脉粥样硬化、抗关节炎	NF- κ B $\downarrow$ 、TNF- α $\downarrow$ 、GSH $\uparrow$ 、COX-2 $\downarrow$	[62-63]
琴叶榕 <i>Ficus pandurata</i>	桑科榕属	根、叶	抗关节炎、抗急性肝损伤	NF- κ B $\downarrow$ 、COX-2 $\downarrow$ 、PGE2 $\downarrow$ 、LOX-5 $\downarrow$ 、TNF- α $\downarrow$	[64-65]
广藿香 <i>Pogostemon cablin</i>	唇形科刺蕊草属	干燥地上部分	抗皮肤炎	IL1R1 $\downarrow$ 、IL6ST $\downarrow$ 、TRPV1 $\downarrow$	[66]
雷公藤 <i>Tripterygium wilfordii</i>	卫矛科雷公藤属	根的木质部	抗肾炎	TLR4 $\downarrow$ 、促炎细胞因子 $\downarrow$	[67]

注: $\uparrow$. 表达上调; $\downarrow$. 表达下调 (表 2 同)。CB2R 作用均为激动剂。

研究发现,多种植物提取物能够通过调控 CB2R 发挥抗神经性炎症的作用。厚朴在传统医学中用于治疗焦虑症、睡眠障碍和过敏性疾病,具有抗神经性疼痛的作用^[53]。研究发现厚朴提取物广泛参与大麻素系统的调控,可以通过激活 CB2R 抑制炎症因子生成,上调核因子- κ B(nuclear factor kappa-B,NF- κ B)通路活化白细胞,发挥抗炎作用^[54]。松果菊提取物可通过激活内源性大麻素系统减轻体内炎症性疼痛。在炎症性疼痛大鼠模型中,口服松果菊提取物产生剂量依赖性镇痛作用,该作用可被 CB2R 拮抗剂逆转^[55]。亚麻常被用于缓解疼痛和治疗炎症。亚麻中含有抗氧化活性的酚类、类黄酮和类黄酮醇化合物,其镇痛作用类似于吗啡,可用作镇痛抗炎剂^[56]。

植物提取物也能通过调控 CB2R 发挥抗呼吸道炎症的作用。草木犀提取物能够上调盲肠结扎穿刺致急性肺损伤模型大鼠外周血单核细胞 CB2R 表达,阻断 NF- κ B 活性,显著降低 TNF- α 和 IL-6 水平,表明草木犀提取物对肺部炎症有减弱作用,且 CB2R 与 NF- κ B mRNA 和蛋白质的表达量呈负相关^[58]。CB2R 激动剂海巴戟提取物也能减少卵白蛋白致敏的褐挪威大鼠肺部炎症细胞数量,并且能够剂量依赖性地清除 NO,从而减轻炎症反应^[59]。

还有一些植物提取物可用于治疗消化道炎症性疾病。亚麻籽提取物可以降低细菌脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)和 INF- γ 刺激的巨噬细胞中的 TNF- α 和一氧化氮(nitric

oxide,NO)水平,减缓结肠炎小鼠的体质量减轻和结肠炎症,还能减少 Th17 在脾细胞培养物中的扩增,对 TNBS 诱导的结肠炎具有明显的保护作用^[57]。莲叶提取物中富含多酚的成分可以通过多种途径预防酒精性脂肪性肝炎,包括减少脂质合成、抑制氧化应激和促进抗炎作用^[61]。CB2R 激动剂琴叶榕提取物能够降低小鼠急性酒精性肝损伤的症状,如异常的谷草转氨酶、谷丙转氨酶水平和相对肝脏质量。其保肝作用可能通过抑制氧化应激、炎症和细胞凋亡来实现^[64]。

此外,芸香提取物被发现用于治疗炎症引起的动脉粥样硬化,它可有效降低高胆固醇血症兔的氧化损伤和炎症,显著降低总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平,同时提高高密度脂蛋白胆固醇水平,还能增加 2 型环氧化酶(cyclooxygenase-2,COX-2)、15-脂加氧酶和髓过氧化物酶等酶活性,抑制高胆固醇血症兔的主动脉壁斑块形成,表明该提取物可通过降低氧化应激和炎症来减轻高胆固醇兔的主动脉病变^[62]。芸香提取物在骨关节炎的治疗中也具有显著效果,它能够显著降低关节炎大鼠的爪水肿程度,并降低 COX-2、5-脂氧合酶和髓过氧化物酶(myeloperoxidase,MPO)水平,升高抗氧化酶和谷胱甘肽(glutathione,GSH)水平^[63]。文献报道海巴戟和琴叶榕提取物也具有抗骨关节炎的作用,但与芸香提取物的作用机制不同,海巴戟提取物是通过调节胶原酶/聚集蛋白聚糖酶活性发挥作用^[60],琴叶榕醇提物则是通过抑制 TNF- α 、前列腺素 E2(prostaglandin E2,PGE2)的产生发挥作

用^[65]。

还有研究证明植物提取物来源的 CB2R 激动剂在治疗炎症性皮肤病、肾炎等方面具有较大潜力。广藿香提取物可通过调节 CB2R 和 β -内啡肽释放来降低皮肤炎症。它可以调节皮肤中 IL1R1、IL6 信号转导物和瞬时受体电位香草酸亚型 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) 的表达,从而减少暴露于紫外线或 LPS 的皮肤的炎症反应^[66]。雷公藤提取物具有 CB2R 激动作用,能够减轻肾炎小鼠的症状,抑制 LPS 刺激的 RAW264.7 细胞 TLR4 蛋白水平以及降低促炎细胞因子的表达水平,其作用机制与调控丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和 NF- κ B 信号通路有关^[67]。

这些植物提取物通过激活 CB2R 抑制炎症因子的产生、调节 NF- κ B 通路,共同发挥抗炎效应,并具有抗氧化和免疫调节作用,对治疗炎症和免疫相关疾病显示出潜在的临床应用价值。

3.2 植物来源化合物

目前研究发现的调节 CB2R 表达的天然化合物有数十种,结构类型涵盖了生物碱、萜和萜烯类、多酚类等^[68]。这些 CB2R 调节剂的药理作用涉及神经炎症、动脉粥样硬化、2 型糖尿病、银屑病、哮喘、炎症性肠病、肝炎、关节炎等多个方面,见表 2。

表 2 植物化合物来源大麻素 2 型受体调节剂的抗炎作用

Table 2 Anti-inflammatory effects of cannabinoid type 2 receptor modulators from plant compounds

类别	名称	来源	CB2R 作用	药理作用	相关因子	参考文献
生物碱	3,3-二吲哚甲烷 (3,3-diindolylmethane)	十字花科的天 然植物	CB2R 部分 激动剂	神经保护,抗肺炎、消 化系统炎症、关节炎等	iNOS $\downarrow$ 、COX-2 $\downarrow$ 、TGF- β /Smad $\downarrow$ 、NF- κ B $\downarrow$ 、VEGF $\downarrow$ 、MAPK $\downarrow$ 、Akt/mTOR $\downarrow$ 、Nrf2 $\uparrow$	[69-75]
	萜和 萜烯 caryophyllene)	丁香、牛至、肉 桂、黑胡椒、大 麻、迷迭香和啤 酒花	CB2R 激动剂	神经保护,抗肺炎、结 肠炎、糖尿病、关节炎、皮 肤炎等	PPARs $\uparrow$ 、MAPK $\downarrow$ 、TLR4 $\downarrow$ 、IL- β $\downarrow$; TNF- α $\downarrow$ 、VCAM $\downarrow$ 、EGR1 $\downarrow$ 、TSLP $\downarrow$	[76-85]
	大戟二烯醇 (euphol)	大戟	CB2R 激动剂	镇痛、抗皮肤炎	MAGL $\downarrow$ 、PKC ϵ $\downarrow$ 、NF- κ B $\downarrow$ 、cAMP $\downarrow$ 、COX-2 $\downarrow$	[86-88]
	桦木酸 (betulinic acid)	广泛分布	CB2R 激动剂	抗肺炎、结肠炎、关节 炎、皮肤炎等	NF- κ B $\downarrow$ 、IL-6 $\downarrow$ 、MMP-9 $\downarrow$ 、TNF $\downarrow$ 、MPO $\downarrow$	[89-93]
多酚	雷公藤红素 (celastrol)	雷公藤	CB2R 激动剂	抗脑部炎症、肺炎、结 肠炎、肝炎、糖尿病、关节 炎、皮肤炎	炎症因子 $\downarrow$ 、AMPK $\uparrow$ 、HSP70 $\uparrow$ 、iNOS $\downarrow$ 、TNF $\downarrow$ 、CD40 $\downarrow$ 、GFAP $\downarrow$	[94-101]
	镰叶芹醇 (falcarinol)	胡萝卜、芹菜、 茴香、防风草和 甘美人	CB2R 部分 激动剂	抗肠道炎	NF- κ B $\downarrow$ 、TNF- α $\downarrow$ 、IL-6 $\downarrow$ 、COX-2 $\downarrow$ 、HO-1 $\uparrow$	[102-103]
	花青素 (anthocyanins)	蓝莓、蔓越莓 和红色卷心菜	CB2R 激动剂	抗神经炎、结肠炎、糖 尿病、动脉粥样硬化等	PPARs $\uparrow$ 、LPS/NF- κ B/TLR4 $\downarrow$ 、HDAC $\downarrow$ 、TLR4 $\downarrow$	[104-107]
	厚朴酚 (magnolol)	厚朴	CB2R 激动剂	抗神经炎、炎症性疼 痛、肠道炎、皮肤炎等	PPAR- β / γ $\uparrow$ 、Nrf2 $\uparrow$ 、HO-1 $\uparrow$ 、NLRP3 $\downarrow$ 、caspase-1 $\downarrow$ 、IL-1 β $\downarrow$ 、NF- κ B $\downarrow$	[108-112]
	4-O-甲基厚朴酚 (4-O-methylhonokiol)	玉兰	CB2R 激动剂	抗神经炎、肝炎、糖尿 病、肾病等	PPAR- γ $\uparrow$ 、cAMP $\downarrow$ 、NF- κ B $\downarrow$ 、iNOS $\downarrow$ 、COX-2 $\downarrow$ 、PGE2 $\downarrow$ 、TNF- α $\downarrow$	[113-118]
	姜黄素 (curcumin)	姜黄	CB2R 激动剂	抗神经炎、肠道炎、肝 炎、关节炎、皮肤炎等	NF- κ B $\uparrow$ 、PGE2 $\downarrow$ 、TNF- α $\downarrow$ 、Nrf2 $\downarrow$ 、炎症细胞因子 $\downarrow$ 、COX-2 $\downarrow$	[119-124]
	异黄酮 A (biochanin A)	红三叶、大豆、 苜蓿芽、花生和 鹰嘴豆	CB2R 激动剂	镇痛、抗呼吸道炎症	FAAH $\downarrow$ 、p-ERK $\downarrow$ 、PPAR γ $\uparrow$ 、HO-1 $\downarrow$	[125-127]
	白藜芦醇 (resveratrol)	花生、葡萄虎 杖、桑椹等	CB2R 激动剂	神经保护,抗肺炎、肝 炎、糖尿病、牙周炎	Akt $\uparrow$ 、mTOR $\uparrow$ 、STAT3 $\uparrow$ 、NF- κ B $\downarrow$ 、TLR4 $\downarrow$ 、炎症细胞因子 $\downarrow$	[128-132]

3.2.1 生物碱 3,3'-二吲哚基甲烷(3,3'-diindolylmethane, DIM)是一种从十字花科蔬菜中衍生的化合物,它能增强内

6298

源性大麻素的效应,从而发挥神经保护作用^[75]。研究表明,DIM 可以减少巨噬细胞和小胶质细胞释放炎症介质,并降低诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase,iNOS)和 COX-2 的表达。此外,DIM 还通过负向调节 NF- κ B 信号通路,对抗脑部炎症和神经退行性疾病^[69]。

DIM 在肺炎、消化系统炎症和关节炎等方面具有抑制作用。研究表明,DIM 能通过调节 TGF- β /Smad 和 NF- κ B 通路抑制肺组织纤维化和炎症反应,减轻对肺损伤模型小鼠的肺部炎症^[70]。DIM 还能够缓解结肠炎模型小鼠的体质量减轻、结肠缩短和严重临床症状^[71]。DIM 通过抑制中性粒细胞浸润和促炎细胞因子,减轻结肠炎小鼠的临床症状和组织学特征,同时抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)-C、VEGF-D、VEGFR-3 和血管生成素(angiotensin, Ang)-2 的表达^[72]。对于肝纤维化小鼠模型,DIM 处理后能够恢复形态学变化,激活 E-钙黏蛋白以抑制间充质标记物的表达,降低线粒体膜电位,减弱活性氧产生,从而减轻肝损伤和肝纤维化^[73]。DIM 还通过阻断 MAPK 和 Akt/mTOR 通路抑制类风湿关节炎滑膜成纤维细胞的增殖、迁移和侵袭,并减少体外 TNF- α 诱导的炎症因子,体内预防炎症和膝关节破坏^[74]。

3.2.2 萜类和萜烯类 β -石竹烯(β -caryophyllene, BCP)是一类双环倍半萜类化合物,天然存在于柠檬、园柚、肉豆蔻等植物中,其抗炎作用可能与其激活 CB2R 通路有关^[85]。BCP 可选择性地与非神经元源性小胶质细胞上的 CB2R 结合,发挥神经保护和抗炎镇痛作用^[76],还能显著改善多发性硬化症小鼠的临床和病理参数^[84]。BCP 给药显著减轻了疼痛模型小鼠的症状,且镇痛作用能够被 CB2R 抑制剂 AM630 逆转^[77]。BCP 对小鼠急性肺损伤也有显著改善作用,能够降低炎症因子表达,并抑制 MAPK 信号通路,发挥抗炎作用^[78]。BCP 能够减轻结肠炎模型小鼠微观和宏观结肠损伤、髓过氧化物酶活性、NF- κ B 活化并抑制巨噬细胞铁死亡及其诱导的炎症反应^[79]。在糖尿病大鼠模型中,BCP 通过 CB2R 依赖的方式显著改善血糖参数、血脂异常、血管氧化应激和炎症反应^[80]。此外,BCP 可显著恢复糖尿病大鼠的抗氧化能力,降低促炎因子表达,并避免糖尿病大鼠胰腺组织的氧化/炎症应激^[81]。在关节炎大鼠模型中,BCP 能够缓解骨关节炎疼痛,减少爪水肿、淋巴结肿胀以及关节白细胞数量,改善关节炎大鼠的全身炎症和氧化状态^[82]。局部应用 BCP 可以减轻皮肤炎症,抑制促炎细胞浸润到皮肤病变中^[83]。

大戟二烯醇(euphol)是一种四环三萜类成分,来源于大戟科植物甘遂的干燥块根^[133]。大戟二烯醇可以抑制小鼠的机械性痛觉过敏,且这些效果可被 CB2R 拮抗剂或敲减 CB2R 所逆转^[87]。在皮肤炎症小鼠模型中,大戟二烯醇能够通过调控 PKC/ERK1/2 通路来发挥抗炎作用,抑制耳部水肿和白细胞内流^[88]。

桦木酸(betulinic acid)是一种羽扇豆烷型五环三萜类化合物,广泛存在于桦树等多种植物中^[93]。桦木酸能够减轻 LPS 诱导的大鼠急性肺损伤,降低大鼠肺部脂质过氧化作用,抑制中性粒细胞的浸润和炎症因子的表达,增加 GSH 和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的活性,发挥抗炎作用^[89]。在溃疡性结肠炎模型中,桦木酸可降低亚硝酸盐和血清脂质过氧化氢水平,抑制 MPO、MMP9 和 PGE2 的活性,改善黏膜破坏和炎症变化^[90]。此外,桦木酸还能抑制滑膜细胞迁移和侵袭能力,调节 NF- κ B 通路,降低类风湿关节炎大鼠模型的关节炎指数,减轻病理和脚趾肿胀,表现出治疗类风湿关节炎的潜力^[91]。还有学者研究了桦木酸可通过抑制损伤皮肤中促炎介质的基因表达和 NF- κ B 信号传导发挥抗炎作用,从而缓解银屑病症状和炎症性皮肤损伤^[92]。

雷公藤红素(celastrol)是一种具有多种生物活性的五环三萜,来源于中药雷公藤的根皮^[134]。在肌萎缩侧索硬化症小鼠模型中,雷公藤红素能够改善体质量减轻和运动表现,延迟运动神经元变性的发生^[95]。雷公藤红素还能抑制 β 淀粉样蛋白的聚集,减弱海马中 NF- κ B 活性,抑制促炎标志物的表达,并上调抗炎因子活性,从而改善 AD 大鼠的记忆障碍^[96]。在慢性阻塞性肺病小鼠模型中,雷公藤红素处理后可显著降低炎症细胞因子水平、血清和支气管肺泡灌洗液中的 TNF- α 和 MCP-1 水平,减轻肺损伤^[97]。对于结肠炎小鼠模型,雷公藤红素能够抑制结肠促炎细胞因子的产生,调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路发挥抗炎作用^[98]。雷公藤红素还能够通过激活 AMPK/SIRT3 通路改善四氯化碳诱导的肝损伤小鼠肝脏转氨酶活性增加、炎症和氧化应激,从而改善肝纤维化^[99]。雷公藤红素还能够显著减弱 NF- κ B 通路驱动的炎症反应,并通过上调参与线粒体生物发生的基因表达来减轻氧化应激,从而起到抗糖尿病的作用^[100]。雷公藤红素通过调节疾病相关炎症细胞因子及转录因子的活性,抑制佐剂诱导的关节炎^[94]。此外,雷公藤红素还能够通过降低炎症反应抑制皮肤纤维化的发展^[101]。

镰叶芹醇(falcarinol),也称为人参炔醇,是一种聚乙炔醇类化合物,主要分布在五加科、伞形科等植物中^[103]。研究发现它能够减轻 LPS 诱导的急性肠道炎症,可以上调肠道血红素加氧酶 1(heme oxygenase-1, HO-1) mRNA 和蛋白表达,减弱肠道炎症基因表达以及保护肠道屏障完整性^[102]。

3.2.3 多酚类 花青素(anthocyanins)是一类广泛存在于自然界植物的花、果、茎、叶和种子中的水溶性天然色素,属于黄酮多酚类^[107]。在 LPS 诱导的神经炎症小鼠中,花青素可以阻止活性氧的产生,抑制神经炎症和神经变性,并改善记忆功能^[105]。它可以通过抑制 LPS/NF- κ B/TLR4 通路,减轻肠道炎症,维护小鼠肠道屏障的完整性,保护肠道免受炎症的侵害^[104]。花青素还可防止脂肪细胞分化、脂质积累,并降低脂肪细胞的 PPAR- γ 转录活性。通过激活胰岛素信号和增强葡萄糖转运蛋白的易位,改善脂肪细胞中 TNF- α 诱导的

炎症和胰岛素抵抗^[106]。

厚朴酚(magnolol)是从木兰科植物厚朴及凹叶厚朴的根和茎皮中分离的一种联苯酚类化合物^[112]。厚朴酚能显著减轻抑郁模型小鼠的症状,其机制可能是通过 Nrf2/HO-1/NLRP3 信号通路抑制促炎细胞因子的表达,促进抗炎细胞因子和 M2 表型小胶质细胞特异性指标的转录^[108]。厚朴酚能够阻断谷氨酸、P 物质和 PGE2 诱导的炎症性疼痛,同时显著降低 c-Fos 蛋白表达,减轻炎症性疼痛^[109]。厚朴酚可以显著减轻脓毒症大鼠肠道组织的炎症反应和病理变化,调节正常 T 细胞表达和分泌因子表达水平,并抑制炎症因子的表达^[110]。厚朴酚能够激活 PPAR- γ ,并通过下调吡喹莫特诱导的银屑病样皮炎小鼠模型中的 IL-23 信号来改善皮肤屏障功能,从而减轻动物牛皮癣样皮炎的症状^[111]。

从厚朴根或茎皮中分离得到的 4-O-甲基厚朴酚(4-O-methylhonokiol)也具有 CB2R 选择性激动剂的特征,其结构与 Hu-308 相似,抑制常数 K_i 为 $(43.9 \pm 5.2) \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[113]。研究发现在小鼠脑组织中,甲基厚朴酚即可直接激活 CB2R 发挥抗炎作用,也可通过特异性抑制环氧化酶-2 来发挥作用,为甲基厚朴酚的多种神经保护作用提供了理论依据^[114]。在 AD 小鼠模型中,甲基厚朴酚能以剂量依赖的方式改善 LPS 诱导的记忆障碍,通过 NF- κ B 通路抑制 LPS 诱导的炎症蛋白的表达,从而通过抗炎作用抑制 LPS 诱导的淀粉样蛋白形成^[118]。4-O-甲基厚朴酚可以通过诱导 MMP-2、MMP-3、MMP-9 和 MMP-13 的表达减轻小鼠肝损伤模型的肝纤维化,从而改善坏死性病变和肝脏炎症^[115]。它也被证明可以通过激活 AMPK/CPT1 介导的脂肪酸氧化来改善脂质代谢,抑制 T2DM 小鼠模型的炎症反应和纤维化反应,并有效预防糖尿病心肌病^[116]。4-O-甲基厚朴酚能够改善脂质代谢,通过调控 AMPK/PGC-1 α /CPT1B 和 Nrf2/SOD2 通路减弱脂毒性诱导的氧化应激和炎症反应,从而治疗 T2DM 引发的糖尿病肾病^[117]。

姜黄素(curcumin)是一种从姜科植物姜黄等根茎中分离得到的黄色色素,为酸性多酚类物质^[124]。姜黄素可通过激活 p38 MAPK/PKC 通路增加 NF- κ B 的表达,从而阻止脑出血诱导的炎症分子,保护神经元细胞免受小胶质细胞介导的间接毒性^[119]。姜黄素已被证实可以有效改善腹泻和便秘大鼠的症状,并逆转腹泻大鼠空肠肌球蛋白轻链(myosin light chain,MLC)的磷酸化增加,降低炎症介质的水平^[120]。姜黄素通过降低血清炎症细胞因子水平、改善肝细胞凋亡、降低氧化应激相关蛋白的表达来缓解内毒素血症小鼠急性肝损伤的症状^[121]。姜黄素还具有抑制软骨细胞凋亡、降低 COX-2、PGE2 和炎症细胞因子表达的作用,其机制可能是抑制软骨细胞 NF- κ B 通路的活化^[122]。姜黄素可通过下调促炎细胞因子来抑制银屑病样细胞增殖,从而增强皮肤屏障功能^[123]。

异黄酮 A(biochanin A,BCA)是一种黄酮类化合物,主要

存在于豆科植物中^[126]。BCA 可以抑制大鼠、小鼠和人类体内的脂肪酰胺水解酶(fatty acid amide hydrolase,FAAH)的活性,而 FAAH 是负责内源性 CB2R 配体 AEA 代谢的酶,因此 BCA 在多种疼痛模型具有治疗作用^[127]。研究发现 BCA 能够降低小鼠过敏性哮喘的严重程度,逆转哮喘小鼠肺部炎症细胞因子水平升高、细胞浸润以及 HO-1 的表达,其抑制作用可能是通过 PPAR- γ 介导^[125]。

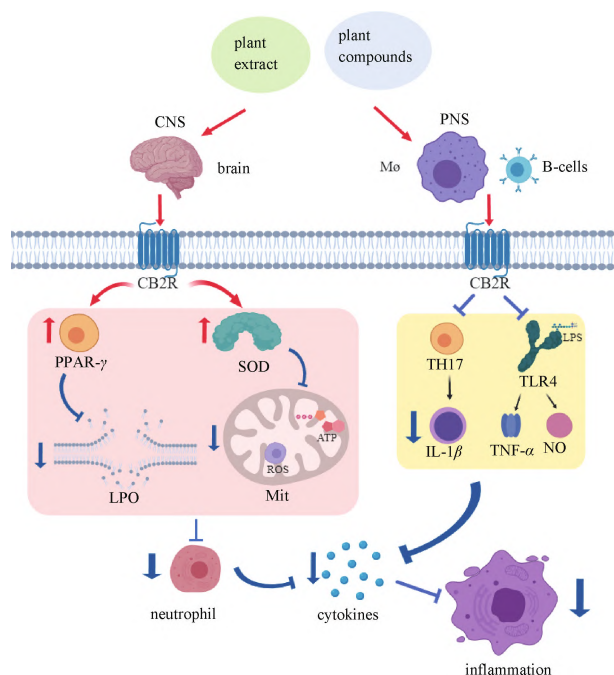
白藜芦醇(resveratrol,RSV)是多酚类化合物,主要来源于花生、葡萄、虎杖、桑椹等植物^[131]。RSV 可通过调节自噬-炎症通路,逆转缺血再灌注引起的自噬上调和炎症小体激活,发挥神经保护作用^[130]。RSV 可显著抑制血浆和支气管肺泡灌洗液中炎症细胞因子的增加,并有效抑制气道高反应性、嗜酸性粒细胞增多和黏液过度分泌^[128]。RSV 能够显著降低脂肪肝炎小鼠模型血清转氨酶和丙二醛水平,并改善肝^[129]。RSV 能够改善 T2DM 患者、饮食诱导的肥胖小鼠和大鼠以及糖尿病脂肪大鼠的胰岛素敏感性,显著降低胰岛素并降低 IR 状态、血糖水平和炎症的产生^[135]。此外,研究发现 RSV 能够改善牙周炎的治疗结果,可以降低 TLR4、TNF- α 和 NF- κ B 的表达,并激活 ERK/Wnt 通路,促进人牙龈干细胞的增殖和成骨分化能力,提高其免疫调节能力,从而缓解牙周炎^[132]。

研究表明,植物单体化合物具有重要的临床应用价值,通过介导 CB2R 抑制 FAAH 活性,调节 NF- κ B 通路,调节细胞凋亡和神经递质,以及抑制细胞迁移等,发挥抗炎作用,见图 1。这些机制共同作用,使得植物单体化合物在多种炎症模型中表现出良好的治疗效果。

4 结语与展望

免疫细胞的积累和炎症细胞因子的过度产生是许多炎症性疾病的发病机制。这些炎症性疾病多具有难治愈和易复发的特点,因此进一步探索新的治疗靶点是日益关注的重要问题。大量研究显示,CB2R 调节剂具有发挥抗炎作用的同时不引起中枢神经副作用的优势,寻找安全有效的 CB2R 调节剂用于开发抗炎药物具有重要意义。研究表明,天然化合物可以通过多种机制影响 CB2 受体的功能,其中一种是通过直接结合 CB2 受体并改变其活性,另一种是通过调节 CB2 受体的表达水平或细胞内信号通路来影响其功能。此外,一些天然化合物还可以通过抑制炎症介质的释放、减轻炎症细胞浸润和调节免疫细胞活性等方式发挥抗炎作用。药用植物中存在着丰富的结构多样的化合物,是非精神活性的大麻素受体调节剂的重要来源。本文首先总结了 CB2R 在炎症反应和炎症性疾病中的作用,随后综述了植物来源 CB2R 调节剂对炎症性疾病的干预机制。

目前这些植物提取物以及天然化合物对炎症性疾病的调控机制与 CB2R 调节剂作用的关联性及机制研究尚不够深入。因此需要进一步探讨天然药物中 CB2R 调节剂与受体蛋白的相互作用机制以及在人体内的生物利用度及其安



CNS. 中枢神经系统; PNS. 周围神经系统; Mφ. 巨噬细胞; B-cells. B 淋巴细胞; CB2R. 大麻素受体 2; PPAR-γ. 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ; LPO. 脂质过氧化; Mit. 线粒体; ATP. 三磷酸腺苷; ROS. 活性氧; neutrophil. 中性粒细胞; TH17. 辅助性 T 细胞; LPS. 脂多糖; TLR4. Toll 样受体-4; NO. 一氧化氮; TNF-α. 肿瘤坏死因子-α; IL-1β. 白细胞介素-1β; MAPK. 丝裂原活化蛋白激酶; cytokines. 细胞因子。CB2R 主要分布在免疫细胞如淋巴细胞、巨噬细胞和粒细胞上,在调节免疫和炎症反应中起着重要作用。植物 CB2R 调节剂可通过干预 CB2R 抑制炎症。植物 CB2R 调节剂与 CB2R 的结合可激活 CB2R,并触发一系列细胞信号传导,包括促进 PPAR-γ 和 SOD 的活性,抑制脂质氧化的发生并降低线粒体膜电位,降低活性氧产生,抑制 TH17 细胞分化以及 LPS 诱导的 TLR4 表达增加,从而降低促炎细胞因子的水平,减轻炎症反应。

图 1 植物 CB2R 调节剂抗炎作用机制

Fig. 1 Mechanism of anti-inflammatory action of plant-derived cannabinoid type 2 receptor modulators

全性和副作用,以确保其在临床应用中的可靠性和安全性。这些研究可以涉及到更具选择性和高亲和力的化合物的发现、CB2 受体信号通路的更深入了解以及天然化合物的药物传递系统的改进,通过更多的临床研究和前期药物开发工作评估这些天然化合物作为炎症性疾病治疗的潜力也是必要的。

综合而言,未来的研究努力应该集中在加深对天然化合物调节炎症性疾病的理解,特别是与 CB2 受体的关联性和机制研究。这将为开发更安全有效的治疗方法提供基础,并为炎症性疾病患者提供更多的选择和希望。然而,需要强调的是,这些展望需要进一步的实验研究和临床验证,以确保其安全性和疗效。

参考文献

- [1] 杨柳秀,李超然,高雯. 大麻化学成分及其种属差异研究进展[J]. 中国中药杂志, 2020,45(15): 3556.
- [2] MATSUDA L A, LOLAIT S J, BROWNSTEIN M J, et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA[J]. Nature, 1990,346(6284): 561.
- [3] CABRAL G A, FERREIRA G A, JAMERSON M J. Endocannabinoids and the immune system in health and disease[J]. Handb Exp Pharmacol, 2015,231: 185.
- [4] MACKIE K. Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system[J]. Handb Exp Pharmacol, 2005(168): 299.
- [5] CABRAL G A, ROGERS T J, LICHTMAN A H. Turning over a new leaf: cannabinoid and endocannabinoid modulation of immune function[J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2015,10(2): 193.
- [6] BREIJYEH Z, JUBEH B, BUFO S A, et al. Cannabis: a toxin-producing plant with potential therapeutic uses[J]. Toxins (Basel), 2021,13(2): 117.
- [7] EISENSTEIN T K, MEISSLER J J. Effects of cannabinoids on T-cell function and resistance to infection[J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2015,10(2): 204.
- [8] HOSKING R D, ZAJICEK J P. Therapeutic potential of cannabis in pain medicine[J]. Br J Anaesth, 2008,101(1): 59.
- [9] HOWLETT A C, ABOOD M E. CB(1) and CB(2) receptor pharmacology[J]. Adv Pharmacol, 2017,80: 169.
- [10] JURCAU A, SIMION A. Neuroinflammation in cerebral ischemia and ischemia/reperfusion injuries: from pathophysiology to therapeutic strategies[J]. Int J Mol Sci, 2021,23(1): 14.
- [11] BENITO C, TOLON R M, PAZOS M R, et al. Cannabinoid CB2 receptors in human brain inflammation[J]. Br J Pharmacol, 2008,153(2): 277.
- [12] TANAKA M, SACKETT S, ZHANG Y. Endocannabinoid modulation of microglial phenotypes in neuropathology[J]. Front Neurol, 2020,11: 87.
- [13] OLEK M J. Multiple sclerosis[J]. Ann Intern Med, 2021,174(6): ITC81.
- [14] PALAZUELOS J, DAVOUST N, JULIEN B, et al. The CB(2) cannabinoid receptor controls myeloid progenitor trafficking: involvement in the pathogenesis of an animal model of multiple sclerosis[J]. J Biol Chem, 2008,283(19): 13320.
- [15] BENJAMIN E J, VIRANI S S, CALLAWAY C W, et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2018,137(12): e67.
- [16] MURIKINATI S, JUTTLE E, KEINERT T, et al. Activation of cannabinoid 2 receptors protects against cerebral ischemia by inhibiting neutrophil recruitment[J]. FASEB J, 2010,24(3): 788.
- [17] ZHANG M, MARTIN B R, ADLER M W, et al. Cannabinoid CB(2) receptor activation decreases cerebral infarction in a

- mouse focal ischemia/reperfusion model[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007,27(7): 1387.
- [18] BRAVO-FERRER I, CUARTERO M I, ZARRUK J G, et al. Cannabinoid type-2 receptor drives neurogenesis and improves functional outcome after stroke[J]. *Stroke*, 2017,48(1): 204.
- [19] AHMAD A, ALI T, PARK H Y, et al. Neuroprotective effect of fisetin against amyloid-beta-induced cognitive/synaptic dysfunction, neuroinflammation, and neurodegeneration in adult mice [J]. *Mol Neurobiol*, 2017,54(3): 2269.
- [20] ASHTON J C, GLASS M. The cannabinoid CB2 receptor as a target for inflammation-dependent neurodegeneration[J]. *Curr Neuropsychopharmacol*, 2007,5(2): 73.
- [21] KLEGERIS A, BISSONNETTE C J, MCGEER P L. Reduction of human monocytic cell neurotoxicity and cytokine secretion by ligands of the cannabinoid-type CB2 receptor[J]. *Br J Pharmacol*, 2003,139(4): 775.
- [22] ASO E, JUVES S, MALDONADO R, et al. CB2 cannabinoid receptor agonist ameliorates Alzheimer-like phenotype in AbetaPP/PS1 mice[J]. *J Alzheimers Dis*, 2013,35(4): 847.
- [23] LI C, SHI J, WANG B, et al. CB2 cannabinoid receptor agonist ameliorates novel object recognition but not spatial memory in transgenic APP/PS1 mice [J]. *Neurosci Lett*, 2019, 707: 134286.
- [24] XIN Q, BAI B, LIU W. The analgesic effects of oxytocin in the peripheral and central nervous system [J]. *Neurochem Int*, 2017,103: 57.
- [25] GUERRERO-ALBA R, BARRAGAN-IGLESIAS P, GONZALEZ-HERNANDEZ A, et al. Some prospective alternatives for treating pain: the endocannabinoid system and its putative receptors GPR18 and GPR55[J]. *Front Pharmacol*, 2018,9: 1496.
- [26] HOCKER A D, STOKES J A, POWELL F L, et al. The impact of inflammation on respiratory plasticity[J]. *Exp Neurol*, 2017, 287(Pt 2): 243.
- [27] PANIAGUA N, LOPEZ R, MUNOZ N, et al. Randomized trial of dexamethasone versus prednisone for children with acute asthma exacerbations[J]. *J Pediatr*, 2017,191: 190.
- [28] FERRINI M E, HONG S, STIERLE A, et al. CB2 receptors regulate natural killer cells that limit allergic airway inflammation in a murine model of asthma[J]. *Allergy*, 2017,72(6): 937.
- [29] HANAUER S B. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2006,12(Suppl 1): S3.
- [30] STORR M A, KEENAN C M, ZHANG H, et al. Activation of the cannabinoid 2 receptor (CB2) protects against experimental colitis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2009,15(11): 1678.
- [31] JAMONTT J M, MOLLEMAN A, PERTWEE R G, et al. The effects of delta-tetrahydrocannabinol and cannabidiol alone and in combination on damage, inflammation and *in vitro* motility disturbances in rat colitis [J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 160(3): 712.
- [32] CHRISTEN U, HINTERMANN E. Immunopathogenic mechanisms of autoimmune hepatitis: how much do we know from animal models? [J]. *Int J Mol Sci*, 2016,17(12): 2007.
- [33] HEGDE V L, HEGDE S, CRAVATT B F, et al. Attenuation of experimental autoimmune hepatitis by exogenous and endogenous cannabinoids: involvement of regulatory T cells[J]. *Mol Pharmacol*, 2008,74(1): 20.
- [34] FROSTEGARD J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease[J]. *BMC Med*, 2013,11: 117.
- [35] STEFFENS S, PACHER P. Targeting cannabinoid receptor CB2 in cardiovascular disorders: promises and controversies[J]. *Br J Pharmacol*, 2012,167(2): 313.
- [36] STEFFENS S, VEILLARD N R, ARNAUD C, et al. Low dose oral cannabinoid therapy reduces progression of atherosclerosis in mice[J]. *Nature*, 2005,434(7034): 782.
- [37] HEMMINGSEN B, LUND S S, GLUUD C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(11): CD8143.
- [38] NICHOLSON G, HALL G M. Diabetes mellitus: new drugs for a new epidemic[J]. *Br J Anaesth*, 2011,107(1): 65.
- [39] GHASEMI-GOJANI E, KOVALCHUK I, KOVALCHUK O. Cannabinoids and terpenes for diabetes mellitus and its complications: from mechanisms to new therapies[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2022,33(12): 828.
- [40] CHEN Q, CHEN Z, LI F, et al. Discovery of highly potent and selective VEGFR2 kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Eur J Med Chem*, 2023,257: 115456.
- [41] GUI H, LIU X, WANG Z W, et al. Expression of cannabinoid receptor 2 and its inhibitory effects on synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53(5): 802.
- [42] FUKUDA S, KOHSAKA H, TAKAYASU A, et al. Cannabinoid receptor 2 as a potential therapeutic target in rheumatoid arthritis [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2014,15: 275.
- [43] GUI H, LIU X, LIU L R, et al. Activation of cannabinoid receptor 2 attenuates synovitis and joint destruction in collagen-induced arthritis[J]. *Immunobiology*, 2015,220(6): 817.
- [44] SANCLEMENTE G, BURGOS C, NOVA J, et al. The impact of skin diseases on quality of life: a multicenter study [J]. *Actas Dermosifiliogr*, 2017,108(3): 244.
- [45] SCHEAU C, BADARAU I A, MIHAI L G, et al. Cannabinoids in the pathophysiology of skin inflammation [J]. *Molecules*, 2020,25(3): 652.
- [46] WERTH V P, HEJAZI E, PENA S M, et al. Safety and efficacy of lenabasum, a cannabinoid receptor type 2 agonist, in patients with dermatomyositis with refractory skin disease: a randomized clinical trial[J]. *J Invest Dermatol*, 2022,142(10): 2651.
- [47] GONZALEZ-MARISCAL I, CARMONA-HIDALGO B, WINKLER M, et al. (+)-*trans*-Cannabidiol-2-hydroxy pentyl is a

- dual CB(1)R antagonist/CB(2)R agonist that prevents diabetic nephropathy in mice[J]. *Pharmacol Res*, 2021,169: 105492.
- [48] ABIDI A H, ALGHAMDI S S, DABBOUS M K, et al. Cannabinoid type-2 receptor agonist, inverse agonist, and anandamide regulation of inflammatory responses in IL-1beta stimulated primary human periodontal ligament fibroblasts[J]. *J Periodontal Res*, 2020,55(5): 762.
- [49] TROJNAR E, ERDELYI K, MATYAS C, et al. Cannabinoid-2 receptor activation ameliorates hepatorenal syndrome[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020,152: 540.
- [50] OSSOLA C A, SURKIN P N, MOHN C E, et al. Anti-inflammatory and osteoprotective effects of cannabinoid-2 receptor agonist HU-308 in a rat model of lipopolysaccharide-induced periodontitis[J]. *J Periodontol*, 2016,87(6): 725.
- [51] RUBY M A, NOMURA D K, HUDAK C S, et al. Overactive endocannabinoid signaling impairs apolipoprotein E-mediated clearance of triglyceride-rich lipoproteins[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008,105(38): 14561.
- [52] SINGH U P, SINGH N P, SINGH B, et al. Cannabinoid receptor-2 (CB2) agonist ameliorates colitis in IL-10^{-/-} mice by attenuating the activation of T cells and promoting their apoptosis[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2012,258(2): 256.
- [53] REMPEL V, FUCHS A, HINZ S, et al. Magnolia extract, magnolol, and metabolites: activation of cannabinoid CB2 receptors and blockade of the related GPR55[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2013,4(1): 41.
- [54] 张勇, 唐方. 厚朴酚药理作用的最新研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2012,37(23): 3526.
- [55] LIU R, CARAM-SALAS N L, LI W, et al. Interactions of Echinacea spp. Root extracts and alkylamides with the endocannabinoid system and peripheral inflammatory pain[J]. *Front Pharmacol*, 2021,12: 651292.
- [56] RAFIEIAN-KOPAEI M, SHAKIBA A, SEDIGHI M, et al. The analgesic and anti-inflammatory activity of *Linum usitatissimum* in Balb/c mice[J]. *J Evid Based Complement Altern Med*, 2017, 22(4): 892.
- [57] E S F, PAIATTO L N, YAMADA A T, et al. Intake of protein hydrolysates and phenolic fractions isolated from flaxseed ameliorates TNBS-induced colitis[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018,62(17): e1800088.
- [58] LIU M W, SU M X, WANG Y H, et al. Effect of melilotus extract on lung injury by upregulating the expression of cannabinoid CB2 receptors in septic rats[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014,14: 94.
- [59] DUSSOSSOY E, BICHON F, BONY E, et al. Pulmonary anti-inflammatory effects and spasmolytic properties of Costa Rican noni juice (*Morinda citrifolia* L.)[J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 192: 264.
- [60] WAN O W, LAU S F, MOHAMED S. Scopoletin-standardized *Morinda elliptica* leaf extract suppressed inflammation and cartilage degradation to alleviate osteoarthritis: a preclinical study[J]. *Phytother Res*, 2017,31(12): 1954.
- [61] TANG C C, LIN W L, LEE Y J, et al. Polyphenol-rich extract of *Nelumbo nucifera* leaves inhibits alcohol-induced steatohepatitis via reducing hepatic lipid accumulation and anti-inflammation in C57BL/6J mice[J]. *Food Funct*, 2014,5(4): 678.
- [62] RATHEESH M, HELEN A. Oral administration of alkaloid fraction from *Ruta graveolens* inhibits oxidative stress and inflammation in hypercholesterolemic rabbits[J]. *Pharm Biol*, 2013,51(12): 1552.
- [63] RATHEESH M, SINDHU G, HELEN A. Anti-inflammatory effect of quinoline alkaloid skimmianine isolated from *Ruta graveolens* L[J]. *Inflamm Res*, 2013,62(4): 367.
- [64] DAI W, CHEN C, FENG H, et al. Protection of *Ficus pandurata* Hance against acute alcohol-induced liver damage in mice via suppressing oxidative stress, inflammation, and apoptosis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021,275: 114140.
- [65] LV H, ZHANG X, CHEN X, et al. Phytochemical compositions and antioxidant and anti-inflammatory activities of crude extracts from *Ficus pandurata* H. (Moraceae)[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013,2013: 215036.
- [66] LABARRADE F, PERRIN A, FERREIRA Y, et al. Soothing effect of *Pogostemon cablin* extract (Patchouli), via cannabinoid receptor 2 modulation in human skin[J]. *J Cosmet Sci*, 2020,71(6): 425.
- [67] 彭帆. 雷公藤治疗肾炎有效部位及雷公藤甲素抗炎活性的比较研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2018.
- [68] 胡思婧, 练晨霞, 余涛, 等. 植物大麻素 2 型受体 (CB2R) 调节剂及其对骨代谢调控作用的研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2021,46(14): 3540.
- [69] KIM H W, KIM J, KIM J, et al. 3,3'-Diindolylmethane inhibits lipopolysaccharide-induced microglial hyperactivation and attenuates brain inflammation[J]. *Toxicol Sci*, 2014,137(1): 158.
- [70] ZHOU X, BAO W A, ZHU X, et al. 3,3'-Diindolylmethane attenuates inflammation and fibrosis in radiation-induced lung injury by regulating NF-kappaB/TGF-beta/Smad signaling pathways[J]. *Exp Lung Res*, 2022,48(3): 103.
- [71] KIM Y H, KWON H S, KIM D H, et al. 3,3'-Diindolylmethane attenuates colonic inflammation and tumorigenesis in mice[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2009,15(8): 1164.
- [72] JEON E J, DAVAATSEREN M, HWANG J T, et al. Effect of oral administration of 3,3'-diindolylmethane on dextran sodium sulfate-induced acute colitis in mice[J]. *J Agric Food Chem*, 2016,64(41): 7702.
- [73] MUNAKARMI S, GURAU Y, SHRESTHA J, et al. Hepatoprotective effects of a natural flavanol 3,3'-diindolylmethane against CCl₄-induced chronic liver injury in mice and TGFbeta1-induced EMT in mouse hepatocytes via activation of Nrf2 cascade[J]. *Int J Mol Sci*, 2022,23(19): 11407.
- [74] DU H, ZHANG X, ZENG Y, et al. A novel phytochemical,

- DIM, inhibits proliferation, migration, invasion and TNF- α induced inflammatory cytokine production of synovial fibroblasts from rheumatoid arthritis patients by targeting MAPK and AKT/mTOR signal pathway[J]. *Front Immunol*, 2019,10: 1620.
- [75] LANZA-JACOBY S, CHENG G. 3, 3'-Diindolylmethane enhances apoptosis in docetaxel-treated breast cancer cells by generation of reactive oxygen species[J]. *Pharm Biol*, 2018,56(1): 407.
- [76] YANG M, LV Y, TIAN X, et al. Neuroprotective effect of beta-caryophyllene on cerebral ischemia-reperfusion injury via regulation of necroptotic neuronal death and inflammation; *in vivo* and *in vitro*[J]. *Front Neurosci*, 2017,11: 583.
- [77] PAULA-FREIRE L I, ANDERSEN M L, GAMA V S, et al. The oral administration of *trans*-caryophyllene attenuates acute and chronic pain in mice[J]. *Phytomedicine*, 2014,21(3): 356.
- [78] ZHANG Y, ZHANG H, LI Y, et al. Beta-caryophyllene attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via inhibition of the MAPK signalling pathway[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2021,73(10): 1319.
- [79] YEOM J E, KIM S K, PARK S Y. Regulation of the gut microbiota and inflammation by beta-caryophyllene extracted from cloves in a dextran sulfate sodium-induced colitis mouse model [J]. *Molecules*, 2022,27(22): 7782.
- [80] YOUSSEF D A, EL-FAYOUMI H M, MAHMOUD M F. Beta-caryophyllene protects against diet-induced dyslipidemia and vascular inflammation in rats; involvement of CB2 and PPAR- γ receptors[J]. *Chem Biol Interact*, 2019,297: 16.
- [81] BASHA R H, SANKARANARAYANAN C. Beta-caryophyllene, a natural sesquiterpene lactone attenuates hyperglycemia mediated oxidative and inflammatory stress in experimental diabetic rats [J]. *Chem Biol Interact*, 2016,245: 50.
- [82] AMES-SIBIN A P, BARIZAO C L, CASTRO-GHIZONI C V, et al. Beta-caryophyllene, the major constituent of copaiba oil, reduces systemic inflammation and oxidative stress in arthritic rats [J]. *J Cell Biochem*, 2018,119(12): 10262.
- [83] AHN S S, YEO H, JUNG E, et al. Beta-caryophyllene ameliorates 2,4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis through the downregulation of mitogen-activated protein kinase/EGR1/TSLP signaling axis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022,23(23): 14861.
- [84] ALBERTI T B, BARBOSA W L, VIEIRA J L, et al. (-)-Beta-caryophyllene, a CB2 receptor-selective phytocannabinoid, suppresses motor paralysis and neuroinflammation in a murine model of multiple sclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2017,18(4): 691.
- [85] HASHIESH H M, SHARMA C, GOYAL S N, et al. A focused review on CB2 receptor-selective pharmacological properties and therapeutic potential of beta-caryophyllene, a dietary cannabinoid [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021,140: 111639.
- [86] DUTRA R C, BICCA M A, SEGAT G C, et al. The antinociceptive effects of the tetracyclic triterpene euphol in inflammatory and neuropathic pain models; the potential role of PKC epsilon[J]. *Neuroscience*, 2015,303: 126.
- [87] DUTRA R C, SIMAO D S K, BENTO A F, et al. Euphol, a tetracyclic triterpene produces antinociceptive effects in inflammatory and neuropathic pain; the involvement of cannabinoid system [J]. *Neuropharmacology*, 2012,63(4): 593.
- [88] PASSOS G F, MEDEIROS R, MARCON R, et al. The role of PKC/ERK1/2 signaling in the anti-inflammatory effect of tetracyclic triterpene euphol on TPA-induced skin inflammation in mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2013,698(1/3): 413.
- [89] NADER M A, BARAKA H N. Effect of betulinic acid on neutrophil recruitment and inflammatory mediator expression in lipopolysaccharide-induced lung inflammation in rats[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012,46(1/2): 106.
- [90] KALRA J, LINGARAJU M C, MATHESH K, et al. Betulinic acid alleviates dextran sulfate sodium-induced colitis and visceral pain in mice [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2018,391(3): 285.
- [91] LI N, GONG Z, LI X, et al. Betulinic acid inhibits the migration and invasion of fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019,67: 186.
- [92] LIU C, CHEN Y, LU C, et al. Betulinic acid suppresses Th17 response and ameliorates psoriasis-like murine skin inflammation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019,73: 343.
- [93] SANEJA A, ARORA D, KUMAR R, et al. Therapeutic applications of betulinic acid nanoformulations[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2018,1421(1): 5.
- [94] VENKATESHA S H, YU H, RAJIAH R, et al. Celastrus-derived celastrol suppresses autoimmune arthritis by modulating antigen-induced cellular and humoral effector responses [J]. *J Biol Chem*, 2011,286(17): 15138.
- [95] KIAEI M, KIPIANI K, PETRI S, et al. Celastrol blocks neuronal cell death and extends life in transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Neurodegener Dis*, 2005,2(5): 246.
- [96] ZHANG W, WANG J, YANG C. Celastrol, a TFEB (transcription factor EB) agonist, is a promising drug candidate for Alzheimer disease[J]. *Autophagy*, 2022,18(7): 1740.
- [97] SHI K, CHEN X, XIE B, et al. Celastrol alleviates chronic obstructive pulmonary disease by inhibiting cellular inflammation induced by cigarette smoke via the Ednr β /Kng1 signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2018,9: 1276.
- [98] ZHAO J, SUN Y, SHI P, et al. Celastrol ameliorates experimental colitis in IL-10 deficient mice via the up-regulation of autophagy[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015,26(1): 221.
- [99] WANG Y, LI C, GU J, et al. Celastrol exerts anti-inflammatory effect in liver fibrosis via activation of AMPK-SIRT3 signalling [J]. *J Cell Mol Med*, 2020,24(1): 941.
- [100] LUO D, GUO Y, CHENG Y, et al. Natural product celastrol suppressed macrophage M1 polarization against inflammation in diet-induced obese mice via regulating Nrf2/HO-1, MAP kinase

- and NF-kappaB pathways [J]. Aging (Albany NY), 2017, 9 (10): 2069.
- [101] JIANG X, CHEN S, ZHANG Q, et al. Celastrol is a novel selective agonist of cannabinoid receptor 2 with anti-inflammatory and anti-fibrotic activity in a mouse model of systemic sclerosis [J]. Phytomedicine, 2020, 67: 153160.
- [102] STEFANSON A, BAKOVIC M. Dietary polyacetylene falcarinol upregulated intestinal heme oxygenase-1 and modified plasma cytokine profile in late phase lipopolysaccharide-induced acute inflammation in CB57BL/6 mice [J]. Nutr Res, 2020, 80: 89.
- [103] ALFURAYHI R, HUANG L, BRANDT K. Pathways affected by falcarinol-type polyacetylenes and implications for their anti-inflammatory function and potential in cancer chemoprevention [J]. Foods, 2023, 12(6): 1192.
- [104] TIAN B, ZHAO J, ZHANG M, et al. *Lycium ruthenicum* anthocyanins attenuate high-fat diet-induced colonic barrier dysfunction and inflammation in mice by modulating the gut microbiota [J]. Mol Nutr Food Res, 2021, 65(8): e2000745.
- [105] KHAN M S, ALI T, KIM M W, et al. Anthocyanins improve hippocampus-dependent memory function and prevent neurodegeneration via JNK/Akt/GSK3beta signaling in LPS-treated adult mice [J]. Mol Neurobiol, 2019, 56(1): 671.
- [106] LUNA-VITAL D, WEISS M, GONZALEZ D M E. Anthocyanins from purple corn ameliorated tumor necrosis factor-alpha-induced inflammation and insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes via activation of insulin signaling and enhanced GLUT4 translocation [J]. Mol Nutr Food Res, 2017, 61(12): 10.
- [107] MATTIOLI R, FRANCIOSIO A, MOSCA L, et al. Anthocyanins: a comprehensive review of their chemical properties and health effects on cardiovascular and neurodegenerative diseases [J]. Molecules, 2020, 25(17): 3809.
- [108] TAO W, HU Y, CHEN Z, et al. Magnolol attenuates depressive-like behaviors by polarizing microglia towards the M2 phenotype through the regulation of Nrf2/HO-1/NLRP3 signaling pathway [J]. Phytomedicine, 2021, 91: 153692.
- [109] ZHANG L L, QIU J, HONG J R, et al. Magnolol attenuates inflammatory pain by inhibiting sodium currents in mouse dorsal root ganglion neurons [J]. Inflammopharmacology, 2021, 29(3): 869.
- [110] CHEN H, FU W, CHEN H, et al. Magnolol attenuates the inflammation and enhances phagocytosis through the activation of MAPK, NF-kappaB signal pathways *in vitro* and *in vivo* [J]. Mol Immunol, 2019, 105: 96.
- [111] GUO J W, CHENG Y P, LIU C Y, et al. Magnolol may contribute to barrier function improvement on imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis animal model via the downregulation of interleukin-23 [J]. Exp Ther Med, 2021, 21(5): 448.
- [112] RANAWARE A M, BANIK K, DESHPANDE V, et al. Magnolol: a neolignan from the magnolia family for the prevention and treatment of cancer [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(8): 2362.
- [113] OH J H, KANG L L, BAN J O, et al. Anti-inflammatory effect of 4-O-methylhonokiol, compound isolated from *Magnolia officinalis* through inhibition of NF-kappaB [corrected] [J]. Chem Biol Interact, 2009, 180(3): 506.
- [114] CHICCA A, GACHET M S, PETRUCCI V, et al. 4'-O-methylhonokiol increases levels of 2-arachidonoyl glycerol in mouse brain via selective inhibition of its COX-2-mediated oxygenation [J]. J Neuroinflammation, 2015, 12: 89.
- [115] PATSENKER E, CHICCA A, PETRUCCI V, et al. 4'-O-methylhonokiol protects from alcohol/carbon tetrachloride-induced liver injury in mice [J]. J Mol Med (Berl), 2017, 95(10): 1077.
- [116] ZHENG Z, MA T, GUO H, et al. 4-O-methylhonokiol protects against diabetic cardiomyopathy in type 2 diabetic mice by activation of AMPK-mediated cardiac lipid metabolism improvement [J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(8): 5771.
- [117] MA T, ZHENG Z, GUO H, et al. 4-O-methylhonokiol ameliorates type 2 diabetes-induced nephropathy in mice likely by activation of AMPK-mediated fatty acid oxidation and Nrf2-mediated anti-oxidative stress [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2019, 370: 93.
- [118] LEE Y J, CHOI D Y, CHOI I S, et al. Inhibitory effect of 4-O-methylhonokiol on lipopolysaccharide-induced neuroinflammation, amyloidogenesis and memory impairment via inhibition of nuclear factor-kappaB *in vitro* and *in vivo* models [J]. J Neuroinflammation, 2012, 9: 35.
- [119] YANG Z, ZHAO T, ZOU Y, et al. Curcumin inhibits microglia inflammation and confers neuroprotection in intracerebral hemorrhage [J]. Immunol Lett, 2014, 160(1): 89.
- [120] YAO Y, LUO R, XIONG S, et al. Protective effects of curcumin against rat intestinal inflammation-related motility disorders [J]. Mol Med Rep, 2021, 23(5): 391.
- [121] ZHONG W, QIAN K, XIONG J, et al. Curcumin alleviates lipopolysaccharide induced sepsis and liver failure by suppression of oxidative stress-related inflammation via PI3K/Akt and NF-kappaB related signaling [J]. Biomed Pharmacother, 2016, 83: 302.
- [122] CHIN K Y. The spice for joint inflammation: anti-inflammatory role of curcumin in treating osteoarthritis [J]. Drug Des Devel Ther, 2016, 10: 3029.
- [123] VARMA S R, SIVAPRAKASAM T O, MISHRA A, et al. Imiquimod-induced psoriasis-like inflammation in differentiated Human keratinocytes: its evaluation using curcumin [J]. Eur J Pharmacol, 2017, 813: 33.
- [124] KOTHA R R, LUTHRIA D L. Curcumin: biological, pharmaceutical, nutraceutical, and analytical aspects [J]. Molecules, 2019, 24(16): 2930.
- [125] DERANGULA M, PANATI K, NARALA V R. Biochanin A ameliorates ovalbumin-induced airway inflammation through peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in a mouse model [J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2021, 21(1): 145.

- [126] YU C, ZHANG P, LOU L, et al. Perspectives regarding the role of biochanin A in humans[J]. *Front Pharmacol*, 2019,10: 793.
- [127] THORS L, BURSTON J J, ALTER B J, et al. Biochanin A, a naturally occurring inhibitor of fatty acid amide hydrolase[J]. *Br J Pharmacol*, 2010,160(3): 549.
- [128] JIANG H, DUAN J, XU K, et al. Resveratrol protects against asthma-induced airway inflammation and remodeling by inhibiting the HMGB1/TLR4/NF-kappaB pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2019,18(1): 459.
- [129] KONG L, AN X, HU L, et al. Resveratrol ameliorates nutritional steatohepatitis through the mmu-miR-599/PXR pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2022,49(4): 47.
- [130] HE Q, LI Z, WANG Y, et al. Resveratrol alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by inhibiting NLRP3 inflammatory activation through Sirt1-dependent autophagy induction[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017,50: 208.
- [131] GALINIAK S, AEBISHER D, BARTUSIK-AEBISHER D. Health benefits of resveratrol administration[J]. *Acta Biochim Pol*, 2019,66(1): 13.
- [132] JIANG H, NI J, HU L, et al. Resveratrol may reduce the degree of periodontitis by regulating ERK pathway in gingival-derived MSCs[J]. *Int J Mol Sci*, 2023,24(14): 11294.
- [133] MALI P Y, PANCHAL S S. *Euphorbia nerifolia* L.: review on botany, ethnomedicinal uses, phytochemistry and biological activities[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2017,10(5): 430.
- [134] 张登海. 雷公藤红素研究的现状和展望[J]. *中国中西医结合杂志*, 2018,38(3): 266.
- [135] XU L, LI Y, DAI Y, et al. Natural products for the treatment of type 2 diabetes mellitus: pharmacology and mechanisms [J]. *Pharmacol Res*, 2018,130: 451.

[责任编辑 丁广治]