

中药调节神经干细胞增殖分化的研究进展

李鑫^{1,2}, 邵瑞^{1,2}, 王彧^{1,2,3*}

1. 天津中医药大学 天津市现代中药重点实验室, 天津 300193;
2. 天津国际生物医药联合研究院 中药新药研发中心, 天津 300457;
3. 天津中医药大学 方剂学教育部重点实验室, 天津 300000)

[摘要] 神经干细胞(neural stem cells, NSCs)指能自我更新,并具有分化为神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞潜能的细胞群。目前,神经再生和 NSCs 移植已成为治疗神经系统疾病的新策略,但 NSCs 移植仍存在存活率不高、定向分化困难、易成瘤和难以穿透疤痕组织等问题。如何通过调控内源性 NSCs 的增殖和定向分化是成体神经再生研究的新热点问题。药物诱导内源性 NSCs 增殖和定向分化的技术有望应用于再生医学,修复受损的神经,治疗中枢神经系统疾病。中药作为我国的传统医药,具有多靶点、多环节、多途径的治疗特点,在促进神经再生方面具有独特优势和广阔前景。近年来药理学研究表明中药可通过调控胞外信号通路[如 Notch, Wnt/ β -catenin, the Sonic Hedgehog (Shh)通路等],影响胞内转录因子以及改变神经发生微环境(如神经营养因子 BDNF 等)等多种途径间接或直接调控 NSCs 的增殖和分化。对近年来中药复方、中成药、单味中药及天然产物调节 NSCs 增殖分化的分子机制相关研究加以归纳总结,为中药防治中枢神经系统疾病提供新的思路。

[关键词] 神经干细胞; 增殖; 分化; 中药; 中枢神经系统疾病

[中图分类号] R2-0; R22; R285.5; R284 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)09-0221-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20190809

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190101.1045.004.html>

[网络出版时间] 2019-01-03 15:28

Research Progress on Regulation of Proliferation and Differentiation of Neural Stem Cells by Traditional Chinese Medicine

LI Xin^{1,2}, SHAO Rui^{1,2}, WANG Yu^{1,2,3*}

1. Tianjin Key Laboratory of Modern Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Tianjin 300193, China;
2. Research and Development Center of TCM, Tianjin International Joint Academy of Biomedicine, Tianjin 300457, China;
3. Key Laboratory of pharmacology of TCM Formulae, Ministry of Education, Tianjin University of TCM, Tianjin 300000, China)

[Abstract] Neural stem cells (NSCs) have the potential of self-renewing and differentiation into neurons, astrocyte, as well as oligodentocyte. Nowadays, neurogenesis and NSCs transplantation have become new strategies for the treatment of nervous system diseases. However, the disadvantages of NSCs transplantation also limit their progress, including low survival rate, difficulty in differentiation, tumorigenesis and difficulty in penetrating scar tissues. It is a novel issue on how to regulate the proliferation and differentiation of endogenous NSCs in adult neurogenesis. Drug-induced endogenous NSCs proliferation and differentiation is the potential strategy for the regenerative medicine, repairing damaged nerves and treating central nervous system diseases. As a traditional medicine in China, Chinese medicine has the characteristics of multi-target, multi-link and multi-channel

[收稿日期] 20180907(012)

[基金项目] 天津市教委科研计划自然科学基金项目(2017KJ141)

[第一作者] 李鑫,在读硕士,从事神经干细胞的研究, E-mail:lixin28@126.com

[通信作者] *王彧,博士,副研究员,从事神经干细胞研究, Tel:022-27386453, E-mail:wangyu@tjutcm.edu.cn

treatment, and has unique advantages and broad prospects in promoting nerve regeneration. More and more studies have shown that Chinese herbal medicine could indirectly or directly regulate the proliferation and differentiation of NSCs through extracellular signaling pathways (such as Notch, Wnt/ β -catenin, the Sonic Hedgehog (Shh) pathway), intracellular transcription factors, together with changing the microenvironment (neurotrophic factor BDNF). In this review, we focus on the traditional Chinese medicine formulae, Chinese patent medicine, single medicine, as well as their monomers, which regulate the proliferation and differentiation of NSCs, so as to provide a new strategy for the prevention and treatment of central nervous system diseases by traditional Chinese medicine.

[Key words] neural stem cell; proliferation; differentiation; traditional Chinese medicine; central nervous system diseases

神经干细胞(NSCs)是指存在于神经系统中,能进行自我更新并具有分化为神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞的潜能,从而能够产生大量脑组织的细胞群^[1]。以往的观点认为,成年哺乳动物中神经系统的神经再生非常有限,而且随着年龄的增长,神经元数量会逐渐减少。但 Reynolds 等^[2]于 1992 年首次于成年鼠的纹状体和海马中分离出 NSCs,神经再生成为各国学者研究热点,为中枢神经系统疾病的治疗带来新的希望。胚胎 NSCs 广泛分布于脑内,而成年动物 NSCs 主要分布在海马齿状回颗粒下层(SGZ)和脑室管膜下区(SVZ)区域^[3]。近年来,随着现代药理学研究的深入,越来越多的证据表明中药可通过改变 NSCs 的微环境,调节转录因子以及通过激活 Notch, Wnt/ β -catenin, the Sonic Hedgehog (Shh) 和磷酸肌醇-3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)等信号通路,多靶点、多环节、多途径调控 NSCs 的增殖和分化,在神经系统疾病的预防与治疗方面展现出了明显的优势。本文着重就中药复方、中成药、单味中药及天然产物调节 NSCs 增殖和分化机制的研究进展进行阐述,希望为中药发挥促进 NSCs 增殖和分化作用机制的深入研究提供参考。

1 中药通过影响信号通路调节 NSCs 的增殖和分化

1.1 Notch 信号通路

Notch 信号通路主要由 Notch 受体,Notch 配体,CSL-DNA 结合蛋白以及一些蛋白水解酶组成。通过调节下游 Hes1, Hes5, 人类表皮生长因子受体 2(ErbB2)等 mRNA, 促进 NSCs 的增殖,抑制 NSCs 的神经元样分化^[4]。有研究表明蛇床子素能上调 Notch1, Hes1 mRNA, 对小鼠海马区 NSCs 发挥促增殖作用^[5-6]。此外蛇床子素能升高新生小鼠 SGZ 和 SVZ 区 NSCs 的神经元特异性核蛋白(NeuN)及神经胶质抗原 2(NG2)阳性细胞率,且减少 Notch1 mRNA,增强神经元素 2(Ngn2)

mRNA 的表达,表明其可能通过 Notch 通路影响 NSCs 的增殖分化^[7]。刘柏炎等^[8]发现齐墩果酸能显著促进胎鼠 NSCs 增殖,且呈一定的剂量-效应关系,并且其能显著增强 Jagged1 mRNA 表达,而 Jagged1 为 Notch 通路的主要配体之一,提示齐墩果酸促进 NSCs 增殖的作用可能与 Notch 信号通路有关。此外有报道称姜黄素可能通过调节 Notch 及信号传导及转录激活因子 3(STAT3)信号通路促进 NSCs 的增殖^[9-10]。

1.2 Wnt 信号通路

Wnt 信号通路主要有 3 条,即经典的 Wnt/ β -catenin 通路,Wnt/ Ca^{2+} 通路和 Wnt/JNK 通路。 β -catenin 是其中的核心分子,其含量和活性状态对该通路有决定性影响。Wnt/ β -catenin 信号通路能促进早期 NSCs 的增殖,促进 NSCs 向神经元样和星型胶质样细胞的分化,抑制向少突胶质样细胞的分化^[10]。陈攀等^[11]发现六味地黄丸可上调 NSCs c-Myc,细胞周期蛋白 D₁(Cyclin D₁)mRNA 的表达,对体外培养 NSCs 增殖有明显的促进作用,四逆散、六味地黄丸均可促进 NSCs 向神经元分化,其作用机制可能与上调 Wnt1, Wnt3a 及 β -catenin 表达,激活 Wnt/ β -catenin 信号转导通路有关。LI 等^[12]发现银杏提取物及银杏内酯 B 均可提高神经元标记蛋白 Tuj-1 (β -tubulin) 阳性细胞率,促进 NSCs 向神经元分化,并且银杏内酯 B 的促分化作用可能是通过 Wnt/ β -catenin 信号通路介导的。

1.3 Shh 信号通路

Shh 信号通路由 Shh 蛋白配体,patched(Ptc)膜受体(smoothened, Smo)效应器,转录因子 Gli 家族(Gli-1, 2, 3)和校正器(Sufu), Costal 2(Cos 2), Fused(Fu), 蛋白激酶 A(PKA)等组成,可调控神经系统的模式发生,促进 NSCs 增殖,决定神经元细胞的表型和分布,保护神经胶质细胞,参与少突胶质细胞的特化,控制轴突的生长和导向^[13]。成薇等^[14-15]报道白藜芦醇能增加氧糖剥夺/再复氧损伤模型中大鼠 NSCs 细胞活力,并提高

BrdU 阳性细胞率,发挥促增殖作用,并且其可能与 shh 信号通路有关。

1.4 PI3K/Akt 信号通路 PI3K/Akt 信号通路是由 PI3K 始动的生物信号转导通路,Akt 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,处于该通路的中心环节。PI3K/Akt 是一条经典的调节细胞存活、分化及凋亡的信号转导通路,通过对其下游的凋亡相关蛋白和细胞周期调节蛋白活化过程的调节发挥一系列重要的生物学效应^[16]。林慧敏等^[17]发现肉苁蓉中苯乙醇苷类成分毛蕊花糖苷能有效促进 NSCs 的体外增殖,同时可以明显上调 NSCs 中磷酸化(p)-Akt 的表达,表明毛蕊花糖苷对 NSCs 的促增殖作用可能与 PI3K/Akt 信号通路的激活有关。丹参中有效成分丹酚酸 B (Sal B)能增加体内体外 BrdU 阳性细胞数,并上调 Nestin(巢蛋白,NSCs 标志蛋白)和 Notch-1 mRNA 的表达,同时 Sal B 提高了 p-Akt 的表达,且 Ly294002 (PI3K 抑制剂)可抑制 Sal B 诱导的 Akt 磷酸化,表明 PI3K/Akt 信号通路参与了 Sal B 介导的 NSCs 增殖^[18-19]。

1.5 其他信号通路 王倩等^[20]发现地黄饮子含药血清能增加大鼠海马 NSCs 克隆数,提高 NSCs 迁移数及迁移率,促进 NSCs 迁移至缺血区,并分化为神经元,其作用机制可能是通过提高基质细胞衍生因子-1(SDF-1)蛋白含量,激活 SDF-1/CXC 趋化因子受体 4(CXCR4)信号通路,进而影响 NSCs 的增殖、迁移和分化。JIANG 等^[21]发现胡萝卜苷能促进大鼠胚胎 NSCs 增殖,mRNA 表达微阵列结果显示多个参与细胞分裂的基因表达上调,并通过逆转录聚合酶链式反应(RT-PCR)得到验证,同时通过酶联免疫吸附测定(ELISA)发现胰岛素样生长因子 I 水平显著增加并且 Akt 的磷酸化明显提高,表明胡萝卜苷使 NSCs 增殖活性增强可能参与了胰岛素样生长因子 1(IGF1)/Akt 途径。TIAN 等^[22]发现,在体外培养的胎鼠 NSCs 缺氧损伤模型中,川穹嗪能提高细胞活力,增加 β -tubulin/Nestin 和胶质纤维酸性蛋白神经胶质纤维酸性蛋白(GFAP)/Nestin 阳性细胞率,诱导细胞外信号调节激酶(ERK)1/2 的磷酸化,并且以上反应均能被 ERK 抑制剂(U0126)部分阻断,提示其可影响通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/ERK 信号通路调节 NSCs 的增殖分化。

2 中药通过改变神经发生微环境调节 NSCs 的增殖和分化

神经发生微环境是指体内成年神经发生的

场所,为 NSCs 提供营养因子,并与 NSCs 的增殖分化密切相关。神经发生微环境主要包括与 NSCs 相邻的支持细胞、细胞因子、细胞外基质和微血管网等^[23],其中细胞因子是中药调控 NSCs 增殖分化的主要作用靶标。有研究表明补阳还五汤可上调脑源性神经营养因子(BDNF)和血管内皮生长因子(VEGF)的蛋白表达,促进 NSCs 的增殖^[24-25]。CHEN 等^[26]发现在大鼠创伤性脑损伤(TBI)模型中,圣愈汤可提高胶质细胞源性神经营养因子(GDNF),神经生长因子(NGF),神经细胞黏附分子(NCAM)及细胞黏合素 C(TN-C)的表达,并且抑制神经突向外生长抑制剂-A(Nogo-A)的表达,增加皮层和海马中 GFAP/GDNF, BrdU/Nestin 和 BrdU/NeuN 阳性细胞数,促进 NSCs 的增殖并诱导其向神经元分化。林秀慧等^[27]发现芪仙通络方可升高 BrdU/NeuN, BrdU/GFAP 双标阳性细胞率,上调 BDNF 的表达,促进脑缺血大鼠内源性 NSCs 再生。王立新等^[28]发现在大鼠缺血再灌注损伤(MCAO)模型中,通心络能增加缺血病灶侧脑组织 VEGF mRNA 的表达,促进 NSCs 的增殖。研究发现在大鼠脑缺血模型和去卵巢雌性大鼠模型中,葛根素能促进大鼠双侧 SVZ 区的 NSCs 增殖,并且 BDNF 的表达增加,提示葛根素可能通过其雌激素样活性作用增加 BDNF 的表达,促进内源性 NSCs 增殖^[29-30]。有报道称在 AD 模型中,益肾化浊方可增加细胞活力,促进 $A\beta_{25-35}$ 介导的 NSCs 增殖,并且其促增殖作用可能与增加 BDNF 及其受体 TrkB 蛋白的表达有关,同时益肾化浊方能降低 GFAP/DAPI 阳性细胞率,升高 Tuj-1/DAPI 阳性细胞率,诱导 NSCs 向神经元方向分化,抑制其向星形胶质细胞方向分化^[31-32]。

3 中药通过影响转录因子调节 NSCs 的增殖和分化

NSCs 的增殖分化同时受胞内转录因子的调控,如 TLX, Y 框蛋白(Sox2), Hes 等,其中 TLX 可维持成体 NSCs 的未分化和自我更新状态;Sox2 可维持 NSCs 的特性,参与神经元的早期分化。Hes1 和 Hes5 是 Notch 信号传导的主要效应器,能激活 bHLH 基因,如 Mash1, Math 和 neurogenin,抑制 NSCs 过早分化和调节 NSCs 的自我更新^[33]。FU 等^[34]发现淫羊藿苷能增加体外培养的大鼠海马区 NSCs 的神经球数量,提高胸腺嘧啶核苷类似物 Edu (5-ethynyl-2'-deoxyuridine)阳性细胞数,且提高了细胞周期相关基因 Cyclin D₁ 及 p21 的表达,提示淫羊

藜苜可能通过影响细胞周期促进 NSCs 的增殖。师昉等^[35]发现远志皂苷元能增加体外培养的人 ReNcell VM 细胞数,提高 Hes1, Mash1 mRNA 的表达,促进人 NSCs 增殖并诱导人 NSCs 向神经元分化。研究发现黄芪甲苷可明显增加大鼠胚胎 NSCs 神经球生成数目,并且上调 Hes1, Hes5, Cyclin D₁ 基因的表达,提示黄芪甲苷可能通过上调 Hes1, Hes5, Cyclin D₁ 的基因表达而促进 NSCs 增殖^[36-37]。

4 中药通过抑制凋亡保护 NSCs

神经系统性疾病多与缺血、缺氧及 β -淀粉样蛋白(A β)的沉积有关,中药中也有许多通过抑制细胞凋亡发挥神经保护的中药,如,补骨脂异黄酮可降低阿尔茨海默病(AD)模型中半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)的表达,保护损伤的 NSCs^[38]。红景天苷可拮抗缺氧造成的 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)/Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)蛋白下降和抑制 Caspase-3 的活化,改善缺氧损伤对体外培养的大鼠海马区及 SVZ 区 NSCs 活力的影响^[39]。原儿茶酸能抵抗 Caspase-3 表达升高,刺激体外培养的大鼠胚胎 NSCs 增殖,抑制 NSCs 的凋亡^[40]。鼠尾草酸可使 A β 损伤的 NSCs 活力增加,促进 Nestin mRNA 表达,降低 Caspase-3 mRNA 表达,同时鼠尾草酸能促进 NSCs 向神经元分化,减少星形胶质细胞分化比例^[41]。

5 中药通过多因素共同调节 NSCs 的增殖分化

多靶点,多环节,多途径是传统中药的治疗特点,同时许多中药也通过不同途径共同调节 NSCs 的增殖分化。JIAN 等^[42]发现在氧糖剥夺/再灌注大鼠胎鼠 NSCs 模型中,人参皂苷能增强 BrdU, VEGF 的表达促进 NSCs 增殖,并且增加了 Tuj-1, Vimentin 阳性细胞数,促进 NSCs 分化为神经元和星形胶质细胞。有研究表明人参皂苷 Rg1 可显著增加体外培养的胎鼠 NSCs BrdU 阳性细胞数,上调了 NSCs Hes1 mRNA 的表达,表明其可能是通过上调 Hes1 mRNA 的表达促进 NSCs 增殖的,其还可通过增加 Akt 的表达及激活 STAT3 来促进 SVZ 区 NSCs 增殖^[43-45]。LIN 等^[46]发现人参皂苷 Rd 能调节神经生长因子 3(NT-3)的表达并激活诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA)受体的表达来促进体外培养及 SD 大鼠体内的 NSCs 的增殖。LI 等^[47]发现黄芩苷能增加带有延伸神经突的细胞数量和许多神经元标记的表达水平,并且增强了 ERK1/2 的磷酸化,同时通过 MEK 抑制剂 U0126 抑制了 ERK1/2 活化,减弱了黄芩苷的神经元分化诱导作用,表明黄芩苷能诱导 C17.2 NSCs 的

神经元分化并且是由 ERK1/2 的激活介导的。王海军^[48]发现在全脑缺血再灌注损伤大鼠模型中,黄芩苷能使 SGZ 区 BrdU 阳性细胞数显著增加,同时降低环氧合酶/环氧酶-2(COX-2)蛋白的表达水平,提示黄芩苷的神经保护作用,可能是通过降低 COX-2 基因表达、抑制损伤伴随炎症反应,促进内源性 NSCs 的增殖来实现的。此外有报道称在大鼠脑缺血再灌注模型中,丹龙醒脑方激活 Wnt/ β -catenin 信号转导通路、上调 Hes1, Hes5 的表达及 NGF, 碱性成纤维细胞生长因子(bFGF), GDNF 等生长因子的表达促进 NSCs 的增殖^[49-51]。

然而,虽然目前已经对部分中药及其有效成分诱导 NSCs 增殖分化的作用机制阐述清楚,但仍有大量在临床上广泛用于治疗中风及短暂性脑缺血发作的中药,仅在体内动物实验或体外细胞实验中被证明具有调控 NSCs 增殖分化的作用,但分子机制尚不明确,见表 1。

6 小结与展望

随着社会老龄化,一些神经退行性疾病如帕金森病(PD),阿尔兹海默病(AD),亨廷顿病(HD)等发病率逐年上升,而且这些疾病在临床上治疗效果暂不理想。神经再生的研究为中枢神经系统疾病的治疗带来新的希望。目前,NSCs 移植已经成为治疗神经系统疾病的新策略,但 NSCs 移植仍存在存活率不高、定向分化困难和易成瘤等问题,且研究多处于动物实验阶段,距离广泛应用于临床尚有很长的路要走。而内源性 NSCs 的增殖、分化、迁移,不存在移植排斥反应,且治疗费用相较 NSCs 移植低廉,应用前景广阔,因此,越来越多的研究者已将目光转移到用药物诱导内源性 NSCs 的增殖和分化。其中,中药凭借其多靶点、多环节、多途径的治疗特点,在诱导内源性 NSCs 增殖和分化方面展现出显著优势。因此,对中药复方特别是单味中药对内源性 NSCs 的增殖分化的调控机制的研究,应成为下一阶段研究的重点,其研究成果有望为中医药在该领域深层次的研究开辟全新的思路和治疗靶点,使中医药在 NSCs 研究的道路上迈出崭新的一步。

[参考文献]

- [1] 朱晓峰. 神经干细胞基础及应用[M]. 北京: 科学出版社, 2005: 213.
- [2] Reynolds B A, Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system[J]. Science, 1992, 255(5052): 1707-1710.

表 1 中药调节神经干细胞增殖分化的分子机制

Table 1 Molecular mechanisms of traditional Chinese medicine regulating differentiation of neural stem cell proliferation

药物	功效	模型	表达	作用	参考文献
加味四逆散	疏肝理气,清利湿热,气滞血瘀	大鼠海马 NSCs 体外培养;皮质酮的应激损伤模型	细胞活力升高, Nestin, GFAP 阳性细胞数升高	促进 NSCs 增殖,降低胶质细胞死亡率,诱导 NSCs 向神经元分化	[52]
复智散	用于阿尔茨海默病的治疗	快速老化小鼠 SAMP-8	提高新生细胞的存活率,增加 BrdU 阳性细胞数	促进 NSCs 的增殖	[53]
益肾活血方	益肾活血	大鼠海马 NSCs 低糖低氧脑损伤	NSCs 克隆数增加,细胞活力增加	促进 NSCs 的增殖	[54]
双根清脑颗粒	补肾益髓养脑、益气活血、化痰通络	血管性痴呆大鼠模型	BrdU, 神经元标志物双皮质素 (DCX) 阳性细胞数增加	促进 NSCs 的增殖与迁移	[55-56]
血塞通胶囊	活血祛瘀,通脉活络	大鼠大脑中动脉缺血再灌注损伤模型	BrdU, 神经元微管相关蛋白-2 (MAP-2), GFAP, β -Tubulin-III 阳性细胞数增多	促进 NSCs 增殖分化	[57]
养血清脑颗粒	增加脑血流量,改善微循环	大鼠脑缺血再灌注损伤模型	BrdU, Nestin 阳性细胞数增加	促进 NSCs 的增殖	[58]
银杏活脑胶囊	改善心脑血管循环	局灶性脑缺血大鼠模型	BrdU 阳性细胞数增加	促进 NSCs 的增殖	[59]
龟板水煎液	滋阴,潜阳,补肾,健骨	局灶性脑缺血大鼠模型	增强脑缺血后 Nestin 表达	促进 NSCs 增殖	[60]
注射用丹参	活血通脉	体外培养 NSCs; 大鼠大脑中动脉闭塞模型	增加 Nestin 和 MAP2 的表达	诱导 iPSCs 分化成为神经元;保护移植细胞	[61]
黄芪注射液	益气养元,扶正祛邪,养心通脉,健脾利湿	脑缺血大鼠模型	增高 Nestin 阳性细胞数;增高 Nestin/GFAP 及 Nestin/MAP2 阳性细胞数	促进 NSCs 增殖;促进 NSCs 分化为神经元和神经胶质细胞	[62]
远志根提取物	安神益智、祛痰、消肿	体外培养 NSCs	增加 Nestin/BrdU 及 Tuj-1/BrdU 阳性细胞百分比	促进 NSCs 的增殖	[63]
鹿茸多肽	神经保护、抗炎增强免疫力	体外培养大鼠胚胎 NSCs	提高 NSE 蛋白的表达	促进 NSCs 向神经元分化	[64]
甘草苷	神经保护、抗抑郁	小鼠胚胎脑 NSCs	细胞活力增加	促进 NSCs 的增殖	[65]
三七总皂苷;三七三醇皂苷	神经保护、抗炎	大鼠海马 NSCs 体外培养;大鼠中动脉梗死大鼠模型	增加大鼠海马 NSCs 活性;增加 Nestin/Tuj-1 和 Nestin/Vimentin 阳性细胞数	促进 NSCs 增殖分化	[66-67]
肉苁蓉苷	抗氧化、抗衰老、神经保护、增强免疫力	体外培养的 C17.2 NSCs	细胞活性增加, BrdU 阳性细胞数增多	促进 NSCs 增殖	[68]

[3] Gage F H. Mammalian neural stem cells [J]. Science, 2000, 287(5457):1433-1438.
 [4] Sreenivasmurthy S G, LIU J Y, SONG J X, et al. Neurogenic traditional chinese medicine as a promising strategy for the treatment of alzheimer's disease [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(2):272.
 [5] 姚瓊珈, 胡昱, 李少恒, 等. 蛇床子素可促进体外培养神经干细胞的增殖 [J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(32):5184-5189.
 [6] KONG L, HU Y, YAO Y, et al. The coumarin derivative osthole stimulates adult neural stem cells, promotes neurogenesis in the hippocampus, and ameliorates

cognitive impairment in APP/PS1 transgenic mice [J]. Biol Pharm Bull, 2015, 38(9):1290-1301.
 [7] 李少恒, 胡昱, 姚瓊珈, 等. 蛇床子素对神经干细胞体外分化的影响 [J]. 医药导报, 2015, 34(7):856-860.
 [8] 刘柏炎, 俞悦, 易健, 等. 黄芪甲苷和齐墩果酸对体外神经干细胞增殖和 Jagged1 mRNA 表达的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2015, 32(9):1033-1036.
 [9] 程建华, 刘双, 韩钊, 等. 姜黄素通过调控 Notch 通路促进大鼠脑缺血后神经干细胞增殖和迁移 [J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(5):878-883.
 [10] MA X X, LIU J, WANG C M, et al. Low-dose curcumin stimulates proliferation of rat embryonic neural stem cells

- through glucocorticoid receptor and STAT3 [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2018, 24(10): 940-946.
- [11] 陈攀,徐志伟,敖海清,等. 四逆散、六味地黄丸诱导神经干细胞增殖及对 c-myc mRNA, CyclinD₁ mRNA 表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(23): 137-141.
- [12] LI M Y, CHANG C T, HAN Y T, et al. Ginkgolide B promotes neuronal differentiation through the Wnt/ β -catenin pathway in neural stem cells of the postnatal mammalian subventricular zone [J]. *Sci Rep*, 2018, 8:e14947.
- [13] 成薇,杨琴. Sonichedghehog 信号通路调控神经细胞命运的相关性研究进展[J]. *解剖学杂志*, 2015, 38(2): 226-228.
- [14] 成薇,沈长波,王莉,等. Shh 信号介导白藜芦醇促葡萄糖剥离/再复氧损伤后神经干细胞的增殖作用研究[C]//中华医学会第十七次全国神经病学学术会议论文汇编(下), 厦门, 2014: 181.
- [15] 成薇,沈长波,王莉,等. 白藜芦醇预处理对氧糖剥夺/再复氧损伤大鼠皮质神经干细胞增殖的影响[J]. *中国药理学通报*, 2015, 31(1): 113-118.
- [16] GAO Y, ZHAO Z, Anesthesia D O. Research progress on PI3K/Akt signaling pathway and neural injury [J]. *Medical Recapitulate*, 2017, 23(16): 3121-3125.
- [17] 林慧敏,段伟兵,邵瑞,等. 毛蕊花糖苷通过激活 PI3K/AKT 通路促进成年小鼠神经干细胞增殖[J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(6): 836-840.
- [18] ZHUANG P, ZHANG Y, CUI G, et al. Direct Stimulation of adult neural stem/progenitor cells *in vitro* and neurogenesis *in vivo* by salvianolic acid B [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e35636.
- [19] 俞悦. 从 Caveolin-1/Notch 信号通路探讨补肾中药单体促神经干细胞增殖的作用机制[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2013.
- [20] 王倩,范文涛,贺又舜. 地黄饮子含药血清对胎鼠海马神经干细胞迁移的影响[J]. *中医药学报*, 2015, 43(1): 8-10.
- [21] JIANG L H, YANG N Y, YUAN X L, et al. Daucosterol promotes the proliferation of neural stem cells [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2014, 140(2): 90-99.
- [22] TIAN Y, LIU Y, CHEN X, et al. Tetramethylpyrazine promotes proliferation and differentiation of neural stem cells from rat brain in hypoxic condition via mitogen-activated protein kinases pathway *in vitro* [J]. *Neurosci Lett*, 2010, 474(1): 26-31.
- [23] 王珊,李萍萍,王晓良,等. 神经干细胞微环境在神经再生中的作用[J]. *药学学报*, 2018, 53(5): 684-690.
- [24] 赵舒武,蔡青,王晓玲,等. 补阳还五汤载药血清对缺氧性神经干细胞增殖和分化的影响[J]. *江苏中医药*, 2013, 45(1): 73-75.
- [25] QU T B, YU T H, LIU Z T, et al. Effect of Buyang Huanwu Decoction and its disassembled recipes on rats' neurogenesis after focal cerebral ischemia [J]. *China Medical Abstracts (Internal Medicine)*, 2014, 34(2): 342-347.
- [26] CHEN M M, ZHAO G W, He P, et al. Improvement in the neural stem cell proliferation in rats treated with modified "Shengyu" decoction may contribute to the neurorestoration [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 165: 9-19.
- [27] 林秀慧,周春吉,马珂,等. 芪仙通络方对脑缺血大鼠内源性神经干细胞再生的影响及机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(24): 141-147.
- [28] 王立新,尹瑞雪,孙景波. 通心络对脑缺血再灌注损伤后神经巢蛋白及 VEGF 表达的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2008, 28(12): 2131-2135.
- [29] 李志伟,穆英,郭荷娜,等. 葛根素对短暂性前脑缺血大鼠学习能力及神经干细胞增殖的影响[J]. *陕西医学杂志*, 2012, 41(11): 1454-1454.
- [30] 杨谦,李志伟,穆英,等. 葛根素对去卵巢雌性大鼠脑内 BDNF 表达和神经干细胞增殖的影响[J]. *陕西医学杂志*, 2012, 41(7): 778-779.
- [31] 韩文文,张玉莲,周震,等. 益肾化浊方对 $A\beta_{25-35}$ 介导神经干细胞增殖与分化的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(20): 99-102.
- [32] 王凯,张琳琳,宋宛珊,等. 益肾化浊方对阿尔茨海默病模型大鼠海马区 BDNF 及其受体 TrkB 蛋白表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(5): 111-114.
- [33] SHI Y H, SUN G Q, ZHAO C N, et al. Neural stem cell self-renewal [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2008, 65(1): 43-53.
- [34] FU X, LI S, ZHOU S, et al. Stimulatory effect of icariin on the proliferation of neural stem cells from rat hippocampus [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1): 34.
- [35] 师昉,梁志刚,郭紫萱,等. 远志皂苷元促进人神经干细胞体外增生和分化的研究[J]. *首都医科大学学报*, 2013, 34(4): 559-565.
- [36] 柴丽娟,钟佩茹,周志焕,等. 黄芪甲苷对体外神经干细胞增殖作用影响的研究[J]. *中国药理学通报*, 2010, 26(5): 670-673.
- [37] 钟佩茹,王秀云,柴丽娟,等. 黄芪甲苷对体外培养胚胎神经干细胞增殖作用的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2013, 20(5): 42-44.
- [38] 肖韩艳,付东莹,袁春华,等. 补骨脂异黄酮对 β -淀粉样肽₍₂₅₋₃₅₎ 损伤的神经干细胞存活及凋亡的影响[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2016, 16(12): 1613-1615.
- [39] 祁存芳,张军峰,陈新林,等. 红景天苷通过抑制凋亡相关蛋白的表达保护缺氧对培养神经干细胞的损伤

- [J]. 南方医科大学学报, 2013, 33(7): 962-966.
- [40] GUAN S, GE D, LIU T Q, et al. Protocatechuic acid promotes cell proliferation and reduces basal apoptosis in cultured neural stem cells [J]. *Toxicol In Vitro*, 2009, 23(2): 201-208.
- [41] 王妮妮, 韩剑虹, 张红苗, 等. 鼠尾草酸对 β -淀粉样蛋白损伤的神经干细胞增殖的影响[J]. *中成药*, 2017, 39(7): 1495-1498.
- [42] JIAN G, BAI H, QIANG L, et al. In vitro investigation of the mechanism underlying the effect of ginsenoside on the proliferation and differentiation of neural stem cells subjected to oxygen-glucose deprivation/reperfusion [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(1): 353-363.
- [43] 庄朋伟, 张艳军, 庞坦. 人参皂苷 Rg₁ 促进体外培养神经干细胞增殖的研究 [J]. *中国中药杂志*, 2009, 34(4): 443-446.
- [44] 石永江, 刘宏亮, 姚忠祥, 等. 人参皂甙 Rg₁、Rb₁ 对 SVZa-NSCs 增殖的影响及其与 STAT3 的关系 [J]. *中国康复*, 2007, 22(2): 75-78.
- [45] 石永江, 王永红, 高宇, 等. 人参皂甙 Rg₁ 对 SVZa-NSCs 增殖的影响及其与 AKT 关系的研究 [C]//中华医学会第九次全国物理医学与康复学学术会议论文集, 南京, 2007: 738-739.
- [46] LIN T, LIU Y, SHI M, et al. Promotive effect of ginsenoside Rd on proliferation of neural stem cells in vivo and *in vitro* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 142(3): 754-761.
- [47] LI M, Tsang K S, Choi S T, et al. Neuronal differentiation of C17.2 neural stem cells induced by a natural flavonoid, baicalin [J]. *Chembiochem*, 2011, 12(3): 449-456.
- [48] 王海军. 黄芩苷对脑缺血后大鼠海马 COX-2 表达和神经干细胞增殖作用及其可能机制 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2015, 21(6): 660-664.
- [49] 张利美, 周小青, 刘旺华, 等. 丹龙醒脑方促进脑缺血再灌注损伤大鼠神经干细胞增殖与 β -catenin、Wnt-3a 表达及其机制的研究 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2015, 35(1): 7-10.
- [50] 陈娉婷, 周小青, 刘旺华, 等. 丹龙醒脑方对脑缺血再灌注大鼠侧脑室室管膜下区神经干细胞增殖及 Hes1、Hes5 表达的影响 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2016, 23(1): 69-73.
- [51] 刘旺华, 雷丽萍, 李花, 等. 丹龙醒脑方促进大鼠神经干细胞增殖及其机制的研究 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2014, 16(10): 1090-1093.
- [52] WU L L, RAN C L, LIU S K, et al. Jiaweisunisan facilitates neurogenesis in the hippocampus after stress damage [J]. *Neural Regen Res*, 2013, 8(12): 1091-1102.
- [53] YANG H, WEN S R, ZHANG G W, et al. Effects of Chinese herbal medicine Fuzhisan on autologous neural stem cells in the brain of SAMP-8 mice [J]. *Exp Gerontol*, 2011, 46(8): 628-636.
- [54] 范文涛, 王倩, 闫咏梅. 益肾活血方含药血清对低糖低氧损伤大鼠海马神经干细胞增殖的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(15): 178-180.
- [55] 刘旭峰, 吴颖昕. 双根清脑颗粒对血管性痴呆模型大鼠 BrdU 阳性细胞增殖的影响 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2010, 16(1): 40-42.
- [56] 吴颖昕, 李辉, 岳晓杰, 等. 双根清脑颗粒对血管性痴呆模型大鼠神经干细胞增殖迁移的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(15): 110-113.
- [57] 张金生, 张宝霞, 杜梅梅, 等. 血塞通胶囊对大鼠梗死脑组织自体神经干细胞修复和再生的影响 [J]. *中医杂志*, 2014, 55(17): 1494-1497.
- [58] 楼小亮, 席秋江, 胡雪勇, 等. 养血清脑颗粒对大鼠脑缺血再灌注损伤后神经干细胞增殖分化的影响 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2014, 40(7): 394-399.
- [59] 徐元翠, 鲁启洪. 银杏活脑胶囊对大鼠脑梗死微血管增殖和神经干细胞再生影响 [J]. *中国误诊学杂志*, 2010, 10(16): 3879-3880.
- [60] 陈东风, 杜少辉, 李伊为, 等. 龟板对局灶性脑缺血后神经干细胞的作用 [J]. *广州中医药大学学报*, 2001, 18(4): 328-331.
- [61] 张秀珍, 张月杰, 季东超, 等. 丹参成分对大鼠胚胎神经干细胞增殖的影响 [C]//细胞—生命的基础——中国细胞生物学学会 2013 年全国学术大会论文摘要集, 武汉, 2013: 45.
- [62] 韦云飞, 赵伟佳, 郝永楠, 等. 黄芪注射液对缺血后脑组织神经干细胞增殖和分化的影响 [J]. *临床神经病学杂志*, 2012, 25(3): 192-195.
- [63] Park H J, Lee K, Heo H, et al. Effects of *Polygala tenuifolia* root extract on proliferation of neural stem cells in the hippocampal CA1 region [J]. *Phytother Res*, 2008, 22(10): 1324-1329.
- [64] 陈东, 孟晓婷, 刘佳梅, 等. 鹿茸多肽对胎大鼠神经干细胞体外诱导分化的实验研究 [J]. *解剖学报*, 2004, 35(3): 240-243.
- [65] 李社芳, 苗灵娟, 李宁, 等. 甘草苷对小鼠胚胎神经干细胞增殖的影响 [J]. *中国组织工程研究*, 2017, 21(21): 3332-3337.
- [66] 魏楚蓉, 孙弋, 张建平. 三七总皂苷对新生大鼠海马神经干细胞活性影响及促分化作用 [J]. *井冈山大学学报: 自然科学版*, 2008, 29(8): 64-68.
- [67] 姜晓锋, 张杰文, 罗祖明. 三七三醇皂苷与脑缺血耐受对脑自体神经干细胞增殖的作用 [J]. *中国组织工程研究*, 2014, 18(37): 6014-6018.
- [68] 覃威, 魏维, 许茜, 等. 肉苁蓉苷对 C17.2 神经干细胞增殖的影响 [J]. *海峡药学*, 2015, 27(12): 263-265.