

中药对神经干细胞增殖、分化和迁移作用及其机制的研究进展

万 凤, 司银楚

(北京中医药大学中医学院, 北京 100029)



司银楚, 医学博士、北京中医药大学教授、博士生导师, 美国加州大学旧金山分校神经病学系访问学者。北京中医药大学中医学院解剖教研室主任, 中国解剖学会常务理事、副秘书长, 北京解剖学会副理事长兼秘书长。从事《人体解剖学》《局部解剖学》的本科教学, 《神经解剖学》的研究生教学工作, 主要以神经干细胞的生物学特性及中药的作用机制为研究方向, 深入探讨中药对神经干细胞增殖、分化和迁移的作用机制, 调节和改善神经再生微环境, 以促进脑损伤修复和脑功能重建。主持国家“十一五”“十二五”科技支撑计划项目、国家自然科学基金面上项目、教育部重点研究课题等 10 项课题的研究工作, 在国内外高质量学术期刊发表研究论文 100 余篇, 其中 SCI 论文 22 篇, 主编和副主编国家规划教材、中英双语教材和科普著作 15 部, 先后荣获中华中医药学会科技进步奖一等奖 1 项, 教育部自然科学奖二等奖 2 项, 中华中医药学会科技进步奖二等奖 3 项, 北京市科技进步奖三等奖 1 项。

摘要 中药通过促进神经干细胞增殖、分化来调节和改善神经再生微环境, 促进神经损伤后的再生、修复和重建功能, 使中药在治疗缺血性脑卒中、神经退行性疾病中可通过多途径、多靶点的作用, 发挥神经保护作用。中药在缺血性脑卒中、神经退行性疾病治疗中具有独特的优势, 因而使中药对神经干细胞的影响及其在治疗神经系统疾病中的潜力成为研究的新热点。本文简要阐述中药对神经干细胞增殖、分化和迁移的作用及其机制的研究进展。

关键词 神经干细胞; 中药; 缺血性脑卒中; 神经退行性疾病

中图分类号: R277.7 文献标志码: A 文章编号: 1005-930X(2024)11-1565-08

DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.11.019

Research progress on the effects and mechanisms of traditional Chinese medicine on the proliferation, differentiation, and migration of neural stem cells

WAN Feng, SI Yinchu. (School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract Traditional Chinese medicine regulates and improves the microenvironment of nerve regeneration by promoting the proliferation and differentiation of neural stem cells, thus promoting the regeneration, repair, and reconstruction functions after nerve injury. This enables traditional Chinese medicine to play a neuroprotective role in the treatment of ischemic stroke and neurodegenerative diseases through multiple pathways and targets. With the unique advantages of traditional Chinese medicine in the treatment of ischemic stroke and neurodegenerative diseases, the impact of traditional Chinese medicine on neural stem cells and its potential in the treatment of neurological diseases have become a new research hotspot. This article briefly describes the research progress on the effects and mechanisms of traditional Chinese medicine on the proliferation, differentiation, and migration of neural stem cells.

Keywords neural stem cells; traditional Chinese medicine; ischemic stroke; neurodegenerative diseases

神经干细胞(neural stem cells, NSCs)是存在于哺乳动物中枢神经系统内具有自我更新能力和多向分化潜能的细胞群, 主要分布于侧脑室室管膜下层(subventricular zone, SVZ)和海马齿状回颗粒细

胞下层(subgranular zone, SGZ), NSCs 具有很强的自我更新能力, 可分化为神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞的子代细胞, 通过对称分裂和不对称分裂维持干细胞和祖细胞的数量, 为脑组织修复提

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(No.81373830); 北京中医药大学新教师启动基金项目(No.2021-JYB-XJSJJ012); 北京中医药大学基本科研业务费揭榜挂帅项目青年项目(No.2024-JYB-JBZD-030)

[通信作者] 司银楚, E-mail: bjsiyinchu@sina.com

[收稿日期] 2024-08-05

供神经细胞,对神经系统的发育、再生和修复至关重要^[1-2]。近年来,中药在缺血性脑卒中、神经退行性疾病治疗中发挥着独特优势和重要作用,本文结合本团队近10年来的研究成果以及其他国内外研究成果,通过简述中药促进神经干细胞增殖、分化和迁移的作用机制,及其调节和改善神经再生微环境,促进神经损伤后的再生、修复和重建功能,使中药能够发挥多途径、多靶点的作用,为临床应用中中药诱导NSCs增殖、分化治疗缺血性脑卒中、神经退行性疾病提供参考。

1 中药对NSCs的作用及其机制

1.1 中药促进NSCs增殖和分化

NSCs作为神经系统中具有自我更新和多向分化潜能的细胞,已成为神经科学研究领域的热点,中药对NSCs的作用研究主要聚焦于其对NSCs增殖、分化以及成熟过程的影响。本团队研究发现,多种中药有效成分能够促进NSCs增殖并诱导NSCs特异性分化成神经元和神经胶质细胞,同时通过建立大鼠海马NSCs体外氧糖剥夺/再灌注(oxygen-glucose deprivation/reperfusion, OGD/R)模型模拟脑缺血/再灌注损伤,研究人参皂苷对体外OGD/R NSCs自我更新、增殖和分化的影响,发现人参皂苷可促进缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)含量进一步增加,通过促进NSCs的增殖,并分化为神经元和星形胶质细胞的祖细胞,促进脑损伤结构和功能的修复^[3-4]。此外,人参皂苷Rg1能促进成年大鼠脑缺血海马区5-溴脱氧尿嘧啶核苷(5-Bromodeoxyuridine, BrdU)的表达,且BrdU/Tuj-1、BrdU/Vimentin双标阳性细胞数量也明显增多,表明人参皂苷Rg1能够促进海马区NSCs的增殖和神经胶质样定向分化^[5-6],其机制可能是人参皂苷Rg1中具有类似于生长因子或刺激某些细胞分泌生长因子,促进NSCs的胶质样分化和增殖^[7]。另外,黄芪甲苷能够通过上调HIF-1 α 表达,增强氧糖剥夺NSCs增殖与分化的能力,促进脑缺血损伤的结构和功能的修复^[8]。除此之外,三七总皂苷能够调节体外培养的大鼠海马NSCs的增殖和分化水平,促进脑缺血损伤成年大鼠前脑侧脑室SVZ NSCs或前体细胞巢蛋白Nestin、增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibro-

blast growth factor, bFGF)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)合成及分泌增加,通过自分泌或旁分泌作用,促进SVZ NSCs存活、增殖、分化和自我更新,并在合适的剂量下明显提高神经元的分化比例^[9-13]。另外,本团队研究还发现中药熟地黄、牛膝、菟丝子均可促进NSCs增殖,采用系统溶剂萃取法及柱色谱法分离单味中药各部位,并对促NSCs增殖的有效部位进行筛选,发现毛蕊花糖苷和异毛蕊花糖苷可能是熟地黄中促NSCs增殖的主要活性成分^[14-15],牛膝正丁醇部位和多糖部位可能是其促NSCs增殖的主要活性部位^[16],山奈酚是菟丝子中促进NSCs增殖的活性成分^[17]。

除此之外,益气活血类中药及其活性成分具有抗血栓溶解和抗炎作用,可改善中枢神经系统的微循环,改善和修复脑损伤,刺五加、当归可维持NSCs的存活,红景天、灵芝孢子、川芎嗪、栀子、黄芪甲苷和人参皂苷Rg1等在体内促进NSCs增殖,红景天和黄芪甲苷促进NSCs向神经元和胶质细胞分化,黄芪、红花、麝香、黄芩苷、栀子苷、银杏内酯B、红景天苷、黄芪甲苷、鹿茸多肽等在体外促进NSCs的增殖和分化^[18-20]。

1.2 中药对NSCs分化的特异性诱导作用

有研究表明,银杏内酯B能够促进NSCs的增殖与分化,银杏内酯B通过拮抗氧自由基、增强神经元的钙离子缓冲能力、提高细胞膜稳定性等机制,从而拮抗多种因素对神经元的损害作用,同时推动NSCs向神经元样细胞分化,提高星形胶质样细胞的分化成功率^[21-22]。研究发现,不同治则的中药单体如黄芩苷、栀子苷、黄芪甲苷、三七总皂苷、银杏内酯B等,能够诱导NSCs特异性分化成神经元,联合应用黄芪甲苷、三七总皂苷等中药单体能够进一步促进分化神经元的成熟^[23]。这表明不同中药单体之间的联合使用可能具有协同作用,从而更有效地促进神经再生。此外,红景天苷^[24]、鹿茸多肽^[25]可促进NSCs向神经元方向分化,且存在着一定的量效依赖关系。

1.3 中药促进NSCs迁移

本团队拟以去大鼠大脑皮层血管建立血管性痴呆模型^[26],研究发现,成年大鼠去大脑皮层血管损伤后,受损侧和对侧侧脑室SVZ的PCNA、Vimentin、胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)阳性细胞数量增加,从SVZ进入吻侧迁移流(rostral migratory stream, RMS)和胼胝体,在胼胝体

内形成迁移链,并向皮层损伤区迁移,背外侧SVZ的神经胶质祖细胞形成经胼胝体迁移到病变部位,表明去大脑皮层血管损伤引起受损侧及对侧SVZ中NSCs增殖,并且引起NSCs向神经胶质样细胞定向分化,迁移到胼胝体中,并向皮层损伤区迁移^[27-29]。三七总皂苷能促进PCNA、GFAP、Tuj-1阳性细胞沿胼胝体呈条带或流状表达,形成从外侧壁SVZ上部向病灶周围的条带状迁移流,还出现自外侧壁SVZ下部向病灶周围的流状迁移,三七总皂苷具有促进脑出血大鼠侧脑室SVZ细胞增殖、迁移和分化的作用,表明三七总皂苷具有促进脑出血后侧脑室背外侧角室管膜下区NSCs增殖、分化,并向病灶迁移,促进损伤修复的作用^[30]。

此外,本团队采用损毁大鼠脑嗅球作为抑郁症动物模型,发现金丝桃素各剂量组大鼠侧脑室外侧和背外侧角的室管膜及室管膜下细胞明显增生,细胞由单层变成了多层,向胼胝体迁移,并强表达增殖细胞核抗原,表明金丝桃素通过促进室管膜及室管膜下细胞增殖,迁移至嗅球,分化为新的神经元,从而改善嗅球损毁大鼠的抑郁症状,金丝桃素可能通过促进脑内5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT)表达,以此促进室管膜细胞和室管膜下细胞的增殖、迁移至嗅球,分化为新的神经细胞,从而改善行为学症状,实现治疗抑郁症的作用^[31]。

1.4 中药调控NSCs巢微环境

中药能够改善脑缺血后的干细胞巢微环境,对海马神经发生与修复起到促进作用,这表明中药在调节局部微环境、促进神经细胞生长和修复方面具有潜在的应用价值。本团队通过分别将胎鼠星形胶质细胞、脑微血管内皮细胞与NSCs共培养,模拟体内复杂的NSCs巢微环境,发现人参皂苷、黄芪甲苷、麦冬皂苷可能通过作用于大鼠星形胶质细胞和脑微血管内皮细胞,促进缺血性脑损伤后的NSCs增殖并分化成神经元和星形胶质细胞的祖细胞,可能与人参皂苷、黄芪甲苷、麦冬皂苷通过调控HIF-1 α /VEGF通路调节神经发生有关,表明人参皂苷、黄芪甲苷、麦冬皂苷不仅对正常培养的NSCs有促增殖、分化的作用,而且对缺血性脑损伤的NSCs有保护作用,通过调节HIF-1 α 基因的转录,促进HIF-1 α 活化,启动下游目的基因VEGF的表达,通过自分泌和旁分泌的形式作用于脑损伤时的NSCs,改善NSCs巢微环境,促进NSCs增殖与分化,起到神经保护作用,从而达到修复脑损伤、恢复脑功能的

目的^[32-33]。

此外,有研究发现,黄芩苷可作用于脑微血管内皮细胞和星形胶质细胞,可诱导NSCs向神经元分化并促进其成熟,黄芩苷可显著上调血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、VEGF、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)的表达,说明黄芩苷的调控机制可能与调控脑微血管内皮细胞、星形胶质细胞生长因子分泌、改善微环境等有关^[34]。

1.5 中药对NSCs增殖和分化调控的信号通路机制

中药对NSCs增殖与分化的影响主要通过多种信号通路实现,包括Notch、PI3K/Akt、Wnt/ β -catenin、JAK/STAT、ERK/MAPK、细胞生长因子(growth factors, GFs)以及HIF-1 α /VEGF等,这些信号通路在NSCs的增殖、分化以及成熟过程中起着关键作用^[35-36],其中Notch信号通路与NSCs的增殖和分化密切相关,人参皂苷Rg1^[37]、姜黄素^[38]、黄芪甲苷^[39]等、中药复方六味地黄汤^[40]、地黄饮子^[41-42]、补阳还五汤^[43]均可通过调控Notch信号通路促进NSCs增殖、分化。本团队研究发现,人参皂苷、黄芪甲苷、麦冬皂苷可通过调控HIF-1 α /VEGF通路,通过自分泌和旁分泌形式促进内源性NSCs增殖与分化,促进脑缺血损伤功能的修复^[32-33]。此外,有研究发现,银杏内酯B则通过激活PI3K/Akt信号通路、上调HIF-1 α 、p-Akt的表达促进NSCs增殖与分化^[44],丹酚酸B能通过介导PI3K/Akt信号通路来调控NSCs的增殖与分化^[45],麝香酮也被发现能够通过介导PI3K/Akt信号通路促进脑缺血性损伤后NSCs的增殖和分化^[46],姜黄素可以上调Wnt/ β -catenin信号通路中的关键靶蛋白Wnt-3a及 β -catenin的水平,从而介导Wnt/ β -catenin信号通路来影响NSCs的增殖与分化^[47],淫羊藿中的淫羊藿苷和淫羊藿黄酮类分别通过介导ERK/MAPK信号通路和GFs信号通路来控制NSCs的增殖与分化^[48-49]。

总之,中药对NSCs的影响研究揭示了其在神经再生、损伤修复、神经保护等方面的潜在应用价值。通过调控不同的信号通路和机制,中药能够促进NSCs的增殖、分化和迁移,改善干细胞巢微环境,进而促进神经系统的健康和功能恢复(表1)。然而,具体的作用机制和临床应用仍需进一步的研究和探索。这些研究不仅揭示了中药在神经再生领域的潜在应用价值,也为进一步开发基于中药的神经再生药物提供了理论基础和实验依据。

表1 中药有效成分对NSCs的作用及其机制		
中药有效成分	作用	机制
人参皂苷 ^[3-4, 32]	促进NSCs增殖,诱导NSCs分化为神经元和星形胶质细胞的祖细胞,改善NSCs巢微环境	促进HIF-1 α 、VEGF的表达,调控HIF-1 α /VEGF信号通路
人参皂苷Rg1 ^[5-7, 37]	促进NSCs增殖和神经胶质样定向分化	促进BrdU的表达;调控Notch信号通路
黄芪甲苷 ^[8, 33, 39]	促进NSCs增殖、分化,改善NSCs巢微环境	促进HIF-1 α 、VEGF的表达,调控HIF-1 α /VEGF信号通路;调控Notch信号通路
三七总皂苷 ^[9-13, 30]	促进NSCs存活、增殖、迁移、分化和自我更新的能力	促进Nestin、PCNA、bFGF、BDNF的表达,调控GFs信号通路
毛蕊花糖苷,异毛蕊花糖苷 ^[14-15]	促进NSCs增殖	机制尚未明确
牛膝正丁醇部位、多糖部位 ^[16]	促进NSCs增殖	机制尚未明确
山奈酚 ^[17]	促进NSCs增殖	机制尚未明确
银杏内酯B ^[21-22, 44]	促进NSCs增殖,诱导NSCs向神经元分化	上调HIF-1 α 、p-Akt的表达,调控PI3K/Akt信号通路
红景天苷 ^[24]	促进NSCs向神经元方向分化,存在量效依赖关系	机制尚未明确
鹿茸多肽 ^[25]	促进NSCs向神经元方向分化,存在量效依赖关系	机制尚未明确
金丝桃素 ^[31]	促进NSCs增殖、迁移和分化	促进5-HT的表达
麦冬皂苷 ^[33]	促进NSCs增殖、分化,改善NSCs巢微环境	促进HIF-1 α 、VEGF的表达,调控HIF-1 α /VEGF信号通路
黄芩苷 ^[34]	促进NSCs增殖,诱导NSCs向神经元分化,改善微环境	上调PDGF、VEGF、NGF的表达
姜黄素 ^[38, 47]	促进NSCs增殖、分化	调控Notch信号通路;上调Wnt-3a、 β -catenin的表达,调控Wnt/ β -catenin信号通路
丹酚酸B ^[45]	促进NSCs增殖、分化	调控PI3K/Akt信号通路
麝香酮 ^[46]	促进NSCs增殖、分化	调控PI3K/Akt信号通路
淫羊藿苷 ^[48]	促进NSCs增殖、分化	调控ERK/MAPK信号通路
淫羊藿黄酮类 ^[49]	促进NSCs增殖、分化	调控GFs信号通路

2 中药调控NSCs在缺血性脑卒中治疗中的作用

缺血性脑卒中是一种严重的脑血管疾病,其高发病率、致残率和死亡率使得寻找有效的治疗方法尤为重要。NSCs作为一类具有自我更新和多向分化潜能的细胞,可通过内源和外源途径替换损伤的神经细胞组织,重建神经功能,促进脑卒中患者恢复,在脑卒中后的神经修复和再生过程中起着关键作用。中医药在缺血性脑卒中的治疗中,特别是在调控NSCs方面,展现出了显著的作用,通过促进NSCs增殖、提高NSCs活力及存活率、诱导NSCs向神经元或神经胶质细胞分化等途径,促进缺血区域的神经修复和再生^[50]。同时,这些中药还能够调控与神经修复相关的信号通路,如Notch、HIF-1 α /

VEGF、Wnt/ β -catenin、NF- κ B、JAK/STAT、PI3K/Akt、MAPK、Nrf2等,进一步增强其治疗效果,在缺血性脑卒中治疗中发挥神经保护作用。

本团队研究发现,人参、黄芪、麦冬、三七的有效成分人参皂苷、人参皂苷Rg1、黄芪甲苷、麦冬皂苷、三七总皂苷可分别以自分泌和旁分泌形式促进缺血性脑卒中后NSCs增殖与分化,来促进脑缺血损伤功能的修复。人参皂苷、人参皂苷Rg1、黄芪甲苷、麦冬皂苷等通过激活HIF-1 α 表达,启动下游VEGF的分泌增加,改善NSCs巢微环境,促进脑缺血损伤功能的修复^[32-33]。三七总皂苷可通过上调bFGF、BDNF的表达,促进脑损伤大鼠侧脑室SVZ细胞增殖、分化,并向病灶部位迁移,促进脑损伤的修复^[51]。表明益气活血类中药对脑缺血性损伤的神经发生和神经再生具有潜在益处。此外,本团队通过网络药理学技术,研究发现熟地黄和山茱萸可调

节 HIF-VEGF NSCs 增殖信号通路、TNF 通路和 NF- κ B 炎症反应通路、apoptosis 凋亡信号通路,熟地黄—山茱萸药对在缺血性脑卒中后遗症阶段,通过对神经功能的恢复、促 NSCs 增殖、血管生成、抗神经细胞凋亡和调节炎症因子,发挥缺血性脑卒中后的脑神经保护作用^[52]。

除此之外,中药与 NSCs 移植联合应用可以促进神经损伤功能恢复,本团队研究发现,NSCs 移植联合人参皂苷 Rg1 给药,可显著改善脑缺血/再灌注模型大鼠脑梗死和神经功能缺损,为 NSCs 与中医药的联合应用研究提供依据^[53]。中药与 NSCs 移植的联合应用,在促进缺血性脑卒中损伤功能恢复方面展现出了巨大的潜力,这种联合疗法的理论基础在于中药的整体调节与 NSCs 的再生修复能力的结合,旨在通过多途径、多靶点的作用机制,共同促进脑卒中后受损神经功能的恢复。将中药与 NSCs 移植联合应用,可以充分发挥两者的优势,形成互补效应。一方面,中药的整体调节作用可以为 NSCs 的移植和存活提供良好的内环境;另一方面,NSCs 的再生修复能力则可以进一步巩固中药的治疗效果,促进受损神经功能的恢复。

中药在缺血性脑卒中后的 NSCs 增殖、分化、迁移中发挥着重要作用,以自分泌或旁分泌形式来保护和维持内源性 NSCs 的存活、增殖、分化和迁移,为 NSCs 的修复和再生提供了有力的支持(表 2)。未来,随着对中药作用机制的深入研究和临床应用的不断推广,中药有望在缺血性脑卒中的治疗中发挥更加重要的作用。

3 中药调控 NSCs 在神经退行性疾病治疗中的作用

神经退行性疾病是一类复杂且难以治愈的疾病,其发病因素多样,包括脑损伤、年龄增长、遗传因素等。这些疾病往往导致感觉、运动和记忆功能的丧失,给患者带来极大的痛苦。中药联合 NSCs 治疗神经退行性疾病,正在成为医学界研究的热点之一。神经退行性疾病,如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson disease, PD)等,其发病机制复杂,传统治疗方法难以根治,因此,探索新的治疗途径显得尤为重要。NSCs 因其独特的生物学特性,如体外可持续增殖和多分化潜能,并能够迁移至受损神经区域,通过细胞替代作用替换已死亡或受损的神经细胞,从而

修复受损的神经网络。因此,NSCs 为治疗神经退行性疾病提供了新的可能性。

本团队利用 D-半乳糖建立 NSCs 体外老化模型,发现人参皂苷可以促进老化 NSCs 中转录因子 SOX2 (SRY (sex determining region Y) -box 2, SOX2) 和 B 淋巴瘤 Mo-MLV 插入区 1 同源物(B lymphoma Mo-MLV insertion region 1 homolog, BMI-1)表达增加,人参皂苷通过调控这两种维持 NSCs“干性”的内源性转录因子的表达,促进 NSCs 增殖、分化,表明人参皂苷具有改善和提高老化的 NSCs“干性”的作用,从而改善和延缓脑老化^[54]。此外,部分单味中药、中药有效成分及中药复方能够通过调控 NSCs 治疗 AD 的相关因子及信号通路 Nestin 蛋白、微管相关蛋白、BDNF、VEGF、Notch 信号通路、PI3k/Akt 信号通路、BDNF/TrkB 信号通路、Wnt/ β -catenin 信号通路等,多靶向调控内源性 NSCs 增殖,有效促进神经再生、抑制神经细胞凋亡、改善脑内微环境、减轻神经炎症、诱导 NSCs 向神经元分化,达到治疗 AD 的目的^[55]。

中药在 NSCs 移植治疗神经退行性疾病中发挥着重要的协同调控作用,通过激活内源性干细胞、调整微环境和影响信号通路等多种途径,中药能够优化 NSCs 移植的效果,为神经退行性疾病的治疗提供新的思路和方法。有研究发现,人参皂苷、三七总皂苷等中药有效成分联合 NSCs 移植可促进 NSCs 增殖,改善体内的微环境,激活体内的干细胞分化以及激活体内本身的修复机制,从而使多巴胺能神经元得到一定保护,从整体上使 PD 症状得到改善^[56]。中药能够刺激移植的 NSCs 通过旁分泌效应分泌神经细胞所需要的营养因子,激活内源性神经细胞再生,改善神经细胞存活所需内环境,提高神经细胞活力,增加细胞存活率,通过多种机制发挥作用,改善 AD 状态下神经元缺失及损伤^[55]。

中药在促进 NSCs 增殖、分化、迁移治疗神经退行性疾病方面具有独特的优势和潜力(表 2),目前中药在神经退行性疾病治疗中的应用仍处于探索阶段,其具体作用机制和疗效还需要进一步的研究和验证。同时,由于 AD、PD 等神经退行性疾病的病因复杂多样,单一的治疗方法往往难以取得理想的效果。因此,未来需要综合运用中医药、现代医学以及生物技术等手段,形成多途径、多靶点的综合治疗方案,以更好地应对这一全球性的健康挑战。

表2 中药有效成分调控NSCs在疾病治疗中的作用			
疾病	中药有效成分	作用	机制
缺血性脑卒中	人参皂苷、黄芪甲苷、 麦冬皂苷 ^[32-33]	以自分泌和旁分泌形式促进缺血性脑卒中后NSCs增殖、分化,增强神经再生,促进脑缺血损伤功能的修复	促进HIF-1 α 、VEGF的表达,调控HIF-1 α /VEGF信号通路
	三七总皂苷 ^[51]	以自分泌和旁分泌形式促进缺血性脑卒中后NSCs增殖、分化,并向病灶部位迁移,促进脑缺血损伤功能的修复	促进bFGF、BDNF的表达,调控GFs信号通路
	熟地黄—山茱萸药对 ^[52]	促NSCs增殖、血管生成、抗神经细胞凋亡、调节炎症因子,发挥缺血性脑卒中后的脑神经保护作用	调节HIF-VEGFA信号通路、TNF通路、NF- κ B炎症反应通路、apoptosis凋亡信号通路
	人参皂苷Rg1 ^[53]	人参皂苷Rg1联合NSCs移植,改善脑缺血/再灌注模型大鼠脑梗死和神经功能缺损	机制尚未明确
神经退行性疾病	人参皂苷 ^[54]	维持NSCs“干性”,促进NSCs增殖、分化,改善和提高老化NSCs“干性”的作用,改善和延缓脑老化	促进SOX2、BMI-1的表达
	人参皂苷、三七总皂苷 ^[56]	中药有效成分联合NSCs移植可促进NSCs增殖,改善体内微环境,保护神经元,改善认知功能障碍	机制尚未明确

4 问题与展望

中药在NSCs研究中面临着诸多挑战,需要深入研究中药对NSCs生物学特性的影响。首先由于中药成分复杂,其中许多成分尚未被完全明确和分离;其次,中药的作用机制通常涉及多个靶点和信号通路,目前对于中药成分促进NSCs增殖与分化的具体作用机制和分子靶点尚不完全清楚,需进一步探讨中药成分与NSCs及其微环境之间的相互作用,揭示其作用机制;再次,目前关于中药对NSCs的研究主要集中在实验阶段,需进一步开展临床应用研究,验证中药在缺血性脑卒中、神经退行性疾病等疾病治疗中的有效性和安全性。

中药在NSCs研究中具有独特的优势和潜力,尽管面临着诸多挑战,但随着研究的深入和技术的创新,中药在NSCs治疗中的应用前景将越来越广阔。未来研究需进一步探索中药的作用机制、优化治疗方案并开展临床应用研究,为缺血性脑卒中、神经退行性疾病的治疗提供更多有效的中药方案。同时,也需要加强中药在NSCs研究中的国际合作与交流,共同推动中药在全球神经医学领域的发展,中药对NSCs的调控作用为缺血性脑卒中、神经退行性疾病的治疗提供了新的思路和方法,随着研究的深入,中药在NSCs研究中的应用将不断拓展,为神经医学的发展带来新的里程碑。

参考文献:

[1] RIBEIRO F F, XAPELLI S. An overview of adult neurogenesis[J]. Advances in experimental medicine and biology, 2021, 1331: 77-94.

[2] 曾琳, 陆彦邑, 严博文, 等. 神经干细胞再激活及其应用的研究进展[J]. 中国临床神经科学, 2023, 31(4): 459-463, 475.

[3] GAO J, BAI H J, LI Q, 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]. International journal of molecular medicine, 2018, 41(1): 353-363.

[4] 高健, 白华静, 万凤, 等. 人参皂苷对缺氧缺糖/再灌注神经干细胞增殖和分化的影响[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(5): 2291-2297.

[5] GAO J, WAN F, TIAN M, et al. Effects of ginsenoside-Rg1 on the proliferation and glial-like directed differentiation of embryonic rat cortical neural stem cells in vitro[J]. Molecular medicine reports, 2017, 16(6): 8875-8881.

[6] 张建平, 司银楚, 胡煜辉, 等. 人参皂苷Rg1对成年大鼠脑缺血海马区神经干细胞的影响[J]. 第四军医大学学报, 2008, 29(24): 2225-2228.

[7] 田沫, 万凤, 高健, 等. 人参皂苷Rg1对体外胚胎鼠皮层神经干细胞的增殖和神经胶质定向分化的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(11): 4527-4530.

- [8] 张艳丽, 万 凤, 田 沫, 等. 黄芪甲苷上调 HIF-1 α 表达促进氧糖剥夺/再灌注胚鼠海马神经干细胞增殖和分化的作用[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(7): 3358-3362.
- [9] SI Y C, ZHANG J P, XIE C E, et al. Effects of Panax notoginseng saponins on proliferation and differentiation of rat hippocampal neural stem cells[J]. American journal of Chinese medicine, 2011, 39(5): 999-1013.
- [10] 司银楚, 成 龙, 洪庆涛, 等. 三七总皂甙促进离体胎鼠皮层神经干细胞增殖、分化的实验研究[J]. 中国体视学与图像分析, 2004, 9(2): 78-83.
- [11] 程 龙, 朱培纯, 司银楚, 等. 三七总皂甙对去大脑皮层血管后成年大鼠前脑侧脑室室管膜下层 Nestin 和 bFGF 表达的作用[J]. 北京中医药大学学报, 2003, 26(3): 18-20.
- [12] 程 龙, 朱培纯, 司银楚, 等. 去大脑皮层血管成年大鼠前脑 bFGF 和 PCNA 的表达及三七总皂甙作用研究[J]. 中医药学刊, 2003, 26(5): 687-689.
- [13] 张建平, 司银楚, 朱培纯. 三七总皂苷对体外培养的大鼠海马神经干细胞增殖分化的作用[J]. 解剖学报, 2010, 41(3): 362-366.
- [14] 高 歌, 杨芊芊, 王瀚泽, 等. 熟地黄促神经干细胞增殖的有效部位筛选[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(6): 2834-2838.
- [15] 杨 扬, 万 凤, 侯晓梦, 等. 熟地黄中促神经干细胞增殖活性的成分研究[J]. 中南药学, 2024, 22(5): 1201-1206.
- [16] 杨芊芊, 高 歌, 王瀚泽, 等. 牛膝促神经干细胞增殖的有效部位筛选[J]. 世界中医药, 2020, 15(12): 1682-1685, 1691.
- [17] WANG H Z, HOU X M, LI B Q, et al. Study on active components of *Cuscuta chinensis* promoting neural stem cells proliferation: bioassay-guided fractionation[J]. Molecules, 2021, 26(21): 6634.
- [18] SI Y C, LI Q, XIE C E, et al. Chinese herbs and their active ingredients for activating xue (blood) promote the proliferation and differentiation of neural stem cells and mesenchymal stem cells[J]. Chinese Medicine, 2014, 9(1): 13.
- [19] WAN F, NIU X, SONG Y L, et al. The role of Chinese herbs and acupuncture on the inflammation reaction after cerebral ischemia[J]. Current pharmaceutical design, 2016, 22(6): 709-719.
- [20] SI Y C, WAN F, SONG Y L, et al. Effects of traditional Chinese medicine on self-renew, migration and differentiation of neural stem cells in vivo and in vitro[J]. Edorium journal of anatomy and embryology, 2015(2): 14-17.
- [21] 黄 镇, 金国华, 张新化, 等. 银杏内酯 B 对成年大鼠神经干细胞向神经元分化的促进作用[J]. 解剖学报, 2003, 34(4): 367-371.
- [22] 丁 英, 曾园山, 张 伟, 等. 不同浓度的银杏内酯 B 对培养的神经干细胞分化的影响[J]. 解剖学报, 2004, 35(5): 484-488.
- [23] 张艳军, 范 祥, 胡利民, 等. 不同治则中药单体对体外培养神经干细胞分化的影响[J]. 天津中医药, 2004, 21(2): 156-157.
- [24] 张维焯, 李艳君, 钟震亚, 等. 红景天苷对神经干细胞作用的研究[J]. 黑龙江医药科学, 2005, 28(6): 3-4.
- [25] 陈 东, 孟晓婷, 刘佳梅, 等. 鹿茸多肽对胎大鼠脑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.
- [26] 司银楚, 朱培纯, 吴海霞, 等. 去大脑皮层血管痴呆模型的建立及评价[J]. 中国中医基础医学杂志, 2001, 7(2): 45-49.
- [27] WAN F, BAI H J, LIU J Q, et al. Proliferation and glia-directed differentiation of neural stem cells in the subventricular zone of the lateral ventricle and the migratory pathway to the lesions after cortical devascularization of adult rats[J]. BioMed research international, 2016, 2016: 3625959.
- [28] 司银楚, 程 龙, 朱培纯. 去大脑皮层血管促进成年大鼠脑内室管膜下细胞增殖分化的作用[J]. 中国体视学与图像分析, 2005, 10(2): 65-71.
- [29] 司银楚, 程 龙, 朱培纯, 等. 去大脑皮质血管对成年大鼠侧脑室室管膜下层神经干细胞增殖的影响[J]. 解剖学杂志, 2007, 30(1): 50-53.
- [30] 司银楚, 李巾伟, 张丽娟, 等. 三七总皂苷促进脑出血后侧脑室室管膜下神经干细胞的增殖和分化[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(8): 1414-1417.
- [31] 司银楚, 孙建宁, 谢春娥, 等. 金丝桃素对脑嗅球损伤大鼠行为学及室管膜和室管膜下细胞增殖的影响[J]. 中国药科大学学报, 2004, 35(2): 48-52.
- [32] 万 凤, 司银楚, 牛 欣. 人参皂苷作用于星形胶质细胞对中风后神经干细胞增殖和分化的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(5): 1617-1624.
- [33] 万 凤, 刘峻崎, 田 沫, 等. 黄芪甲苷、麦冬皂苷作用于大鼠星形胶质细胞和脑微血管内皮细胞对中风后神经干细胞增殖和分化的影响[J]. 中国民康医学, 2015, 27(14): 174.
- [34] 庄朋伟, 张艳军, 庞 坦. 黄芩苷作用于脑微血管内皮细胞和星形胶质细胞对神经干细胞分化的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(1): 43-47.

- [35] QIN W, CHEN S Y, YANG S S, et al. The effect of traditional Chinese medicine on neural stem cell proliferation and differentiation[J]. *Aging and disease*, 2017, 8(6): 792-811.
- [36] 汪宏锦, 李晶晶, 柯 慧, 等. 中药对神经干细胞增殖分化信号通路的综合调控作用分析[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(21): 4093-4103.
- [37] 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.
- [38] 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): 878-882.
- [39] 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.
- [40] 吴琨鹏, 易 健, 彭千元, 等. 六味地黄汤对快速衰老小鼠认知功能及碱性成纤维细胞生长因子/Notch 通路表达的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2016, 23(8): 74-76.
- [41] 王俊杰, 楼 琦, 汤娟娟, 等. 地黄饮子对脑缺血再灌注损伤大鼠保护作用及其机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(4): 42-48.
- [42] 张 毅, 许 康, 侯 文, 等. 地黄饮子对脑出血大鼠灶周内源性神经干细胞再生及 Notch1 蛋白表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(6): 3105-3108.
- [43] 涂建锋, 魏良浩, 周晟昂, 等. Notch 信号传导系统在补阳还五汤对局灶性脑缺血再灌注大鼠神经修复中的调节作用[J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(3): 675-678, 780-782.
- [44] 刘 娜, 孙康钦, 白莲琴, 等. 银杏内酯 B 对损伤神经干细胞内 HIF-1 α 及 PI3K/Akt 信号通路的影响[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2014, 8(11): 2059-2064.
- [45] ZHUANG P W, ZHANG Y J, CUI G Z, 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.
- [46] ZHOU Z Y, DUN L L, WEI B X, et al. Musk ketone induces neural stem cell proliferation and differentiation in cerebral ischemia via activation of the PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Neuroscience*, 2020, 435: 1-9.
- [47] 陈 飞, 王皓香, 向 鑫, 等. 姜黄素对神经干细胞 Wnt/ β -catenin 信号通路表达影响的离体研究[J]. *第三军医大学学报*, 2014, 36(8): 764-768.
- [48] HUANG J H, CAI W J, ZHANG X M, et al. Icaritin promotes self-renewal of neural stem cells: an involvement of extracellular regulated kinase signaling pathway[J]. *Chinese journal of integrative medicine*, 2014, 20(2): 107-115.
- [49] YAO R Q, ZHANG L, LI X L, et al. Effects of epimedium flavonoids on proliferation and differentiation of neural stem cells in vitro[J]. *Neurological research*, 2010, 32(7): 736-742.
- [50] LI L, LI X, HAN R, et al. Therapeutic potential of Chinese medicine for endogenous neurogenesis: A promising candidate for stroke treatment[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(5): 706.
- [51] SI Y C, ZHU J, HUANG X, et al. Effects of panax notoginseng saponins on proliferation and differentiation of rat embryonic cortical neural stem cells[J]. *Journal of the Chinese medical association*, 2016, 79(5): 256-263.
- [52] 王瀚泽, 高 歌, 杨芊芊, 等. 基于网络药理学技术探讨熟地黄-山茱萸药对在缺血性脑卒中后遗症期的治疗机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(24): 6020-6027.
- [53] GAO J, BAI P, LI Y Y, et al. Metabolomic profiling of the synergistic effects of ginsenoside Rg1 in combination with neural stem cell transplantation in ischemic stroke rats[J]. *Journal of proteome research*, 2020, 19(7): 2676-2688.
- [54] 李宇轩. 人参皂苷维持衰老神经干细胞生物学特性的作用[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [55] 应春苗, 麻玉成, 樊飞燕, 等. 中药调控神经干细胞治疗阿尔茨海默病的作用机制[J]. *中国组织工程研究*, 2023, 27(15): 2385-2394.
- [56] 李 哲, 雒晓东. 略论中医药参与神经干细胞治疗帕金森病[J]. *湖北中医杂志*, 2013, 35(3): 32-34.
- 本文引用格式:
万 凤, 司银楚. 中药对神经干细胞增殖、分化和迁移作用及其机制的研究进展[J]. *广西医科大学学报*, 2024, 41(11): 1565-1572. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.11.019
WAN F, SI Y C. Research progress on the effects and mechanisms of traditional Chinese medicine on the proliferation, differentiation, and migration of neural stem cells[J]. *Journal of Guangxi medical university*, 2024, 41(11): 1565-1572. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.11.019