



基于神经炎症的神经退行性疾病模型 及中药治疗策略

王伟杰^{1,2}, 陈颖^{2*}, 蔡维艳², 杨庆², 李玉洁², 李琦², 王娅杰², 翁小刚², 朱晓新^{1,2*}

(1. 安徽中医药大学, 合肥 230012; 2. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700)

【摘要】 神经退行性疾病严重威胁着人们的健康。炎症在神经退行性疾病的发生与发展中始终扮演着重要角色,其主要特征是小胶质细胞的激活和炎性因子的水平升高。本文综述了神经炎症与多种退行性疾病的关系和体内外模型,并结合中医对“脑病”的认识,总结多种中药提取物及其单体化合物阻止小胶质细胞活化、抑制神经炎症的药理作用和机制,为逐步揭示中医治疗脑病“证-方-药”的相关规律、特征,提高临床用药的准确性和开发防治脑病的新药物提供基础。

【关键词】 神经退行性疾病;神经炎症;中药

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2017) 04-0461-06

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2017.04.020

Research model of neurodegenerative diseases based on neuroinflammation and its traditional Chinese medicine treatment strategies

QIANG Wei-jie^{1,2}, CHEN Ying^{2*}, CAI Wei-yan², YANG Qing², LI Yu-jie², LI Qi², WANG Ya-jie²,
WENG Xiao-gang², ZHU Xiao-xin^{1,2*}

(1. Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China; 2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

【Abstract】 Neurodegenerative diseases are threatening our health seriously. Inflammation plays an important role in the initiation and development of neurodegenerative diseases, and its primary characteristics are the activation of microglia and the increasing level of inflammation cytokines. This review describes the relationship between neuroinflammation and several neurodegenerative diseases, and the models in vivo and in vitro. In addition, combining with traditional Chinese medicines knowledge of encephalopathy, we summarize pharmacological effects and mechanisms of multiple herb extracts and monomer compounds in preventing the activation of microglia and inhibiting neuroinflammation, thus, to provide the basis for gradually revealing the related rules and characteristics of treating encephalopathy by traditional Chinese medicine, and improving the accuracy of the clinical drugs, as well as developing new drugs for the prevention and control of encephalopathy.

【Key words】 Neurodegenerative diseases; Neuroinflammation; Chinese medicine

Corresponding author: ZHU Xiao-xin. Email: zhuxx@icmm.ac.cn; CHEN Ying. E-mail: ychen@icmm.ac.cn

神经退行性疾病(neurodegenerative disease)是一类慢性、进行性的神经系统疾病,以脑和脊髓中神

经元不可控制的丢失和特定蛋白大量的聚集为病理特征,伴随脑功能下降,特别是认知功能和运动功能

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81403171,81573649);中国中医科学院中药研究所自选课题(QZPT001)。

【作者简介】 王伟杰,女,硕士研究生。研究方向:中药神经药理学。E-mail:qiangwj92@163.com

【通讯作者】 朱晓新,男,研究员,研究方向:中药药理学,E-mail:zhuxiaoxin@icmm.ac.cn;陈颖,女,副研究员,研究方向:中药药代动力学和中药药理学。E-mail:ychen@icmm.ac.cn。*共同通讯作者

的下降^[1]。它包括最常见的老年痴呆,即阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD),以及以静止性震颤为特征的帕金森病(Parkinson's disease, PD)、以运动缺陷为特征的多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)、以进行性肌无力为特征的肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)等。随着全球人口老龄化及人均寿命延长,急剧升高的慢性病和健康减损水平将成为主要全球公共卫生挑战,神经退行性疾病日益成为人类的健康负担。以 AD 为例,全世界患者数量预计将由现在的 4400 万增加到 2050 年的 13 500 万^[2],将给社会和家庭造成巨大负担。

1 神经炎症是多种神经退行性疾病重要的共同病理特征

在多种神经退行性疾病的疾病进程中,神经炎症被认为是关键的发病机制。神经炎症以神经胶质细胞的激活为主要特征。炎症可使脑内胶质细胞反复被激活,导致修复机制失调或激活信号持续存在,转变为神经系统疾病中常见的相对难以控制的慢性炎症损伤;同时又会释放大量的神经毒性因子等,增加神经元的氧化应激,从而导致受损脑区神经元的退行性病变。例如,AD 患者脑内炎症因子可通过多种通路促进 β -淀粉样蛋白(amyloid β -peptide, A β)的产生、tau 蛋白的磷酸化;继而 A β 的聚集又可通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路上调肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和白介素-6(interleukin-6, IL-6) mRNA 的表达^[3]。另外, A β 可刺激神经胶质细胞激活,释放大量的炎症因子,如 TNF- α 、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、IL-6 和白介素-1(interleukin-1, IL-1)等^[4,5],诱导突触的变性、神经元的死亡^[6]。PD 神经炎症的发生主要由于中枢和外周的免疫细胞相互作用,释放促炎细胞因子(TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6)放大炎症信号,产生神经毒素直接作用于多巴胺神经元,最终导致多巴胺神经元死亡^[7]。MS 大鼠脑组织血管周围和脑实质有明显的炎性细胞浸润;脊髓血管周围有大量炎性细胞密集环绕,呈“袖套样”改变;脊髓髓鞘大面积脱失,且髓鞘板层松散^[8]。正电子发射计算机断层扫描显影显示在 ALS 患者的脑中有小胶质细胞的激活^[9]。

炎症过程并非仅是发展至中晚期出现的继发性

反应,而在始发阶段就参与其病理过程。因此,抑制神经炎症的发生与发展对于中枢神经系统疾病的防治具有重要意义。

2 神经炎症的体内外模型

神经炎症的主要病理特征是脑内小胶质细胞的激活,小胶质细胞是脑内常驻的免疫效应细胞,是大脑受感染或损伤时的最初反应细胞。

2.1 神经炎症体外细胞模型

体外筛选药物的抗神经炎症活性主要采用小胶质细胞 BV2 细胞株^[10]、N9 细胞株和直接分离的大/小鼠原代小胶质细胞^[11,12]。原代小胶质细胞取材于胎鼠/新生鼠/成年小鼠脑组织,用木瓜蛋白酶/胰酶消化,采用手动振摇法^[13]、抗体标记结合流式细胞分选^[14,15]或免疫磁珠分选技术^[16]分离纯化后培养。造模诱导剂有脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)^[17]、A β ^[18]、鱼藤酮^[19,20]、微囊藻毒素-LR(MC-LR)^[21]和血清白蛋白^[22]等。诱导剂通常可促进 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等炎性因子的分泌和增加 IL-6、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、iNOS 和环氧酶 2(cyclooxygenase-2, COX2)等蛋白表达的上调。例如,支楠等^[11]采用 LPS 激活大鼠脑皮质原代小胶质细胞,取其培养液作用于神经元细胞,发现小胶质细胞分泌 TNF- α 、一氧化氮(NO)、IL-1 β 和白介素-10(interleukin-10, IL-10)增多,培养液对神经元细胞有毒性作用。刘长安等^[18]采用 A β_{25-35} 刺激 BV2 小胶质细胞建立炎症模型,发现 A β 能够激活 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 iNOS 等促炎性基因的表达。赵天智等^[22]则采用 N9 小胶质细胞株,以血清白蛋白作为诱导剂,发现 TNF- α 和 IL-1 β mRNA 表达显著增强。

小胶质细胞的表型具有高度可塑性,其表型的改变及活化状态可在大脑中发挥着神经保护和神经毒性的双相作用。急性的神经系统损伤可激活小胶质细胞为 M1 和 M2 两种功能显著不同的活化形式。M1 是经典激活的小胶质细胞,释放 IL-1 β 、TNF- α 等炎性因子对中枢神经系统有损伤;M2 是选择性激活的小胶质细胞,可清除细胞碎片以及释放大量的保护性的营养因子,如脑源性生长因子^[23]。所以,在体外模型中有研究者利用不同的炎性因子对小胶质细胞进行极化诱导,用于寻找能诱导其向 M2 型方向转变的化合物/提取物,作为治疗 CNS 疾病的潜在药物。张坤等^[24]分别利用 LPS、LPS + 血清干

扰素- γ (serum interferon- γ , INF- γ) 和白介素 4 (interleukin-4, IL-4) 诱导 N9 细胞, 发现 LPS 和 LPS + INF- γ 可使其向 M1 型极化, iNOS 和 CD86 的 mRNA 及蛋白表达水平明显升高; IL-4 可使其向 M2 型极化, 精氨酸 1 (Arg1) 和 CD206 的 mRNA 及蛋白表达水平平均明显上调; 并且 LPS 与 IFN- γ 二者在极化 N9 小胶质细胞中具有协同作用。于红^[16]也在原代小胶质细胞模型上, 证明了 LPS 和 TNF- γ 联合刺激可诱导其向 M1 型分化, IL-4、IL-10 和 TGF- β 联合刺激可诱导其向 M2 型分化。

2.2 神经炎症体内模型

神经炎症体内模型的常用动物为大鼠和小鼠, 因给药途径的不同或给药剂量的差异导致病变程度或损害范围不同。根据模拟疾病的不同在不同部位注射不同的诱导剂, 常见的有 LPS、 $A\beta$ 和 6-羟基多巴胺 (6-hydroxydopamine, 6-OHDA) 等, 注射部位常为脑部海马体和黑质等。这些模型均可以引起动物不同程度的脑内神经炎症表现, 导致神经元的病理改变, 学习记忆能力的减退。

脑内注射是建立神经退行性疾病动物模型最为常见的方法。朱耀峰^[26]在大鼠海马注射 LPS (10 μ L, 1 μ g/ μ L), 锥体神经元数目减少、排列散乱、细胞间距加大, 神经元有明显的丢失。陈鑫等^[26]在大鼠黑质注射 LPS (5 μ L, 1 μ g/ μ L) 后, 神经元数量明显减少甚至消失, 神经元胞体萎缩, 突起变得不清晰。鲍琛^[27]在黑质纹状体定位注射 6-OHDA (4 μ L, 2 μ g/ μ L) 后大鼠大脑皮质丙二醛 (MDA)、NO 和 TNF- α 含量均显著增加, 超氧化物歧化酶 (SOD) 的含量显著减少。孟庆慧^[28]和郑为娜^[29]采用双侧海马注射 $A\beta_{1-42}$ (2.5 μ L, 5 μ g/ μ L 或 10 μ L, 1 μ g/ μ L) 建立 AD 模型, 大鼠脑内皮层小胶质细胞呈现激活状态, Morris 水迷宫测试中大鼠的平均逃避潜伏期明显延长。董晓华^[30]在侧脑室注入聚集态 $A\beta_{25-35}$ (5 μ L) 后, 大鼠 Morris 水迷宫测试中逃避潜伏期延长, 目标象限搜寻时间百分率和穿过站台次数减少, 空间学习记忆能力减退。

腹腔注射 LPS、1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (MPTP) 或东莨菪碱 (Scop) 建立的 AD、PD 等学习记忆障碍模型动物脑内均可产生神经炎症。较高剂量的 LPS (2 ~ 3 mg/kg, i. p.) 腹腔注射^[31]可致大鼠 24 h 内出现外周炎症, 继而免疫激活小胶质细胞, 使得大鼠体温升高、活动减少^[32], 伴有皮质、海马部位微粒体前列腺素 E_2 合成酶 (mPGES-1) 呈时

间依赖性表达上调, 前列腺素 E_2 (PGE_2) 生成显著增加。单次给予小鼠低剂量的 LPS (0.33 mg/kg, i. p.) 可以短时降低小鼠的学习记忆能力; 给药 4 h 后, 小鼠在水迷宫测试中逃避潜伏期明显延长, 穿越原平台的游泳时间百分比明显减少^[33]。单次和长期重复间歇给予中低剂量 LPS (0.75 ~ 1.25 mg/kg, i. p.)^[34], 小鼠海马的促炎性细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-17A 水平升高, 抗炎性细胞因子 IL-10 水平降低。神经毒素 MPTP 可通过破坏黑质 DA 神经细胞而导致 PD 样症状。C57/BL 小鼠连续 7 d 腹腔注射 MPTP (30 mg/kg, i. p.) 建立的 PD 模型行为学测定发现: 模型小鼠的爬杆时间明显延长, 转杆时间明显减少; 旷场实验中的自主活动总路程和平均速度均明显减少; 小鼠纹状体内 TNF- α 和 IL-1 β 含量显著增多^[35]。C57 小鼠多次腹腔注射 MPTP (20 mg/kg, 4 次) 的急性 PD 模型发现: 小鼠中脑黑质区多巴胺能神经元死亡增加; TNF- α 和 IL-10 表达升高^[36]。腹腔注射东莨菪碱 (3 mg/kg) 可诱导小鼠学习记忆障碍, 对新旧事物的鉴别指数降低, 炎症因子 IL-1 β 和 TNF- α 的含量明显升高^[37]。

基因缺陷或转基因模型动物脑内也呈现明显的神经炎症表现。APP/PS1 双转基因小鼠是通过阿尔茨海默病主要的相关基因 β -淀粉样蛋白前体蛋白 APP 基因和早老素基因转入培育的 AD 动物模型, 该小鼠脑内淀粉样斑块从月龄开始出现并随年龄增加而增加; 与野生型小鼠比较, 其学习记忆能力下降, IL-1 β 、TNF- γ 和 iNOS 水平显著增加, IL-4、IL-10 水平显著下降^[38]。多巴胺受体 D2 (Drd2) 敲除小鼠可表现出帕金森病样的运动迟缓症状和病理特征。Drd2 敲除小鼠脑内 IL-1 β 、IL-2、IL-6、COX-2、IFN- α 等炎症因子的蛋白水平和 mRNA 水平均有不同程度的上升^[39]。颜楠^[40]发现 Rgs5 基因敲除帕金森病小鼠脑内炎症因子 IL-1 β 、IL-12b 水平增加。

3 中医药对神经退行性疾病的治疗策略及抗神经炎症中药的作用机理

中医将相当大部分的精神神经性疾病称之为神志病 (现或称为中医脑病)。防治中医脑病传承了大量医案和方药。长期的临床认为: 痴 (痴呆、呆痴、愚痴、文痴、武痴、白痴、痴病等)、呆 (呆病、呆证、呆傻)、忘 (健忘、喜忘、多忘、易忘、好忘、遗忘)、抑郁等“脑病”的主要病变主要与心、肾、肝等脏腑相关, 肝肾亏损、瘀血伤络、痰浊阻窍。中医药治疗神志病以“补虚”、“通瘀”、“豁痰”为主要治

则。多种神志病均发生了复杂的炎症级联反应:包括细胞信号通路的激活;多种细胞因子、趋化因子表达;炎症的激活和表达(内皮细胞白细胞粘附受体的激活、中性粒细胞和单核细胞的激活、中性粒细胞粘附和跨膜、血小板活化等);胶质细胞活化、形状改变和迁移等,继而影响整个内皮细胞、星形胶质细胞乃至神经元的结构和功能。因此,中医药通过整体综合调节,从多个环节抑制脑内胶质细胞活化,阻滞神经炎症损伤神经元的进程已经成为防治中医脑病的重要策略之一。

多种中药提取物及其单体化合物在体内外阻止小胶质细胞活化,遵循“补虚”、“通瘀”、“豁痰”各种治则的中药或成分均有抗神经炎症的作用。有效成分也包涵了黄酮类、生物碱类、皂苷类、酚酸类、苯丙素等多种类型的化合物。

补虚类中药的影响:葛根中的乙酰葛根素可抑制 A β 沉积所引起的小胶质细胞激活,下调脑组织 PKC- δ 和 IKK- β 的表达^[28]。灵芝孢子粉可明显降低脑组织中 MDA、NO 和 TNF- α 含量,减轻氧化应激损伤和神经炎症反应^[27]。在小胶质细胞-神经元共培养模型中,灵芝提取物可显著降低炎症因子和细胞毒性因子(NO、TNF- α 、IL-1 β)产生,下调 TNF- α 和 IL-1 β mRNA 水平的表达^[41]。另外,人参皂苷 Rg1^[42]、黄芪甲苷 IV^[43]、五味子素 B^[44] 在 LPS 诱导的 BV2 模型中均可下调 iNOS、TNF- α 、IL-1 β 的表达,抑制炎症反应。

通瘀类中药的影响:三七总皂苷可减轻海马神经元的损伤,降低激活的小胶质细胞数目,引起炎症因子 IL-1 β 的释放减少^[45]。在 LPS 诱导的模型中,去氢丹参新酮^[46]、去甲氧基姜黄素^[47]、绿原酸^[48]、小豆蔻明^[49] 均可抑制促炎介质(如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等)的释放。雷公藤抗神经炎症效果明显,其活性成分雷公藤内酯醇可降低 TNF- α 、IL-12 等促炎因子表达,增高 TGF- β 等保护性细胞因子表达^[50];雷公藤甲素可显著抑制黑色致密部小胶质细胞的激活,降低 TNF- α 和 IL-1 β 的过度产生^[51]。

豁痰类中药的影响:羟基积雪草苷可抑制氧糖剥夺复供(OGD/R)造成的小胶质细胞 M1 型激活^[52]。青藤碱可防护 LPS 所致大鼠黑质 DA 能神经元损伤,具有抗炎及神经保护作用^[53]。粉防己碱可显著改善慢性脑缺血损伤引起的学习记忆障碍和病理损伤,抑制胶质细胞激活,减少 IL-1 β 和 iNOS 释放^[54]。在 LPS 诱导 BV2 模型中,瓜子金皂苷

己^[55]、柚皮素^[56]、川皮苷^[57]、天麻苷元^[58]、合金欢素^[59]、小檗碱^[60] 可降低 NO 和主要炎症因子 TNF- α 等的释放。

4 结语与展望

脑科学研究是当前世界科技竞争的重要前沿。神经精神障碍和退行性病变等脑健康问题已成为社会、家庭的重负。虽然目前很多神经退行性疾病的病因还不是十分明确,如 AD 等仅有 A β 、Tau 蛋白等几个假说,药物研发道路上困难重重,到目前为止,还没有一种药物可以从根本上治疗。但是,抗神经炎症已经成为防治中医脑病的重要策略之一。如果将 AD 比喻成一场脑内的“野火”;蛋白斑块、神经元纤维缠结则是催生了最初局部病变的“星星之火”;神经小胶质细胞的作用则像“风”。在始发阶段,小胶质细胞被 A β 或外源性感染或损伤迅速激活,上调表面受体,招募相关的单核细胞,释放各种炎症因子,发动免疫反应及组织修复,吹灭这些“小火苗”回归到正常状态。但是在患者的脑内,由于胶质细胞被反复的激活,释放出大量的炎性因子和神经毒性因子所致的“狂风”不仅在局部加重了“火势”,即加速 Tau 蛋白的异常磷酸化,还使“燎原大火”殃及更大的范围,进一步加重 AD 的范围及进程。由于 AD 临床前期(无症状但有病理改变)的精准诊断很困难,待病人开始出现轻度认知功能障碍期症状,疾病大多已经进入早期和中期,AD 的野火已经进入燎原之势,此时再仅仅进行抗 A β 等浇灭局部病灶的小火苗的策略对于控制整个疾病变得无济于事,所以针对 A β 、Tau 蛋白等单一靶点的抗 AD 的新药研发屡屡失败。现在已经有研究者将调节参与调控胶质细胞功能的 CD33、TREM2 基因作为除了 A β 和 Tau 蛋白之外的第三个靶标研发抗 AD 新药^[2]。尽管神经炎症可能不是神经退行性疾病的触发因素,但是持续的炎症会使神经元病变之间构成恶性循环,导致更多的神经元死亡。因此,我们的治疗不仅仅需要“局部的灭火”,还同时需要对胶质细胞炎症采取“息风”的策略,即限制小胶质细胞的激活,以及限制致炎因子和氧化应激的过度产生。

前贤发明了许多治疗中医脑病的著名方剂至今仍用于临床。也发现很多中药成分在体内外具有抑制炎症的作用,但是现在仍缺乏强效对抗 AD 等疾病发生发展的现代中药。中医药治疗神志病以“补虚”、“通瘀”、“豁痰”为治则治法的多靶点策略可为

AD 等复杂疾病的药物研发提供新的思路。如何从海量古籍宝库中挖掘出快速有效、针对性强的方剂;寻找可以调控小胶质细胞功能及选择性激活 M2 的中药及成分;发现新的治疗靶点,对于神经退行性疾病的防治有着非常重要的意义。在方药的现代研究基础上,如何借鉴、吸取脑科学研究最新成就,突破现有学术假说框架,进一步发现和明确其活性组分、作用靶点、药理机制等,将痴呆以及其他脑疾患的防治及其新方法、新药物的研发提高到新阶段,更是迫切的社会需求。

参 考 文 献

- [1] 李鹏. 二十五味珊瑚丸对 D-半乳糖衰老鼠海马细胞形态和 GFAP 表达的影响 [D]. 南方医科大学, 2014.
- [2] Dolgin E. How to defeat dementia: the three things are needed to turn the tide on the costliest crisis in health care [J]. *Nature*, 2016, 539: 156-158.
- [3] Johnston H, Boutin H, Allan SM. Assessing the contribution of inflammation in models of Alzheimer's disease [J]. *Biochem Soc Trans*, 2011, 39 (4): 886-890.
- [4] Rubio-Perez JM, Morillas-Ruiz JM. A review: inflammatory process in Alzheimer's disease, role of cytokines [J]. *Sci World J*, 2012, 2012: 756357.
- [5] 刘利兵, 党双锁. 胶质细胞: 帕金森病致病中的两面派 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2014, 30(4): 437-439.
- [6] 梁春荣. 阿尔茨海默病免疫治疗机制及血清炎症因子水平的研究 [D]. 第三军医大学, 2014.
- [7] 黎俊宇, 马珊珊, 黄巧莹, 等. 神经炎症在帕金森病中的作用及研究进展 [J]. *生理科学进展*, 2015, 46(3): 175-179.
- [8] 王鹏. 孕期乙醇暴露对大鼠脑内 TLR4 介导的固有免疫应答的影响 [D]. 第四军医大学, 2014.
- [9] Corcia P, Tauber C, Vercoullie J, et al. Molecular imaging of microglial activation in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *PLoS One* 2012; 7(12): e52941.
- [10] 聂永慧, 王鲁宁, 叶玲, 等. β 淀粉样蛋白 1-42 对 BV-2 细胞产生一氧化氮功能的刺激作用 [J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2005, 14(5): 552-557.
- [11] 支楠. 体外激活的小胶质细胞对神经元细胞的作用研究 [D]. 北京协和医学院, 2011.
- [12] 贾立云. 天然药物人参皂苷和小檗碱的神经保护作用及机制研究 [D]. 山东大学, 2012.
- [13] 杭航, 伍国锋, 王丽琨, 等. 乳鼠脑小胶质细胞原代培养与鉴定 [J]. *贵阳医学院学报*. 2016, 41(3): 272-283.
- [14] Cardona AE, Huang D, Sasse ME, et al. Isolation of murine microglial cells for RNA analysis or flow cytometry [J]. *Nat Protoc*, 2006, 1(4): 1947-1951.
- [15] Gebicke-Haerter PJ. Microarrays and expression profiling in microglia research and in inflammatory brain disorders [J]. *J Neurosci Res*, 2005, 81(3): 327-341.
- [16] 于红. 小鼠型小胶质细胞保护海马神经元免除诱导的神经毒性作用 [D]. 吉林大学, 2015.
- [17] 单海燕, 郭小峰, 张明阳. LPS 对 BV2 细胞 TNF- α /CD11b 和 IL-1 β 表达的影响 [M]. *江苏医药*. 2012, 38(20): 2373-2375.
- [18] 刘长安, 朱洁, 蔡标, 等. 川芎嗪通过 AMPK-NF κ B 信号通路抑制 BV-2 小胶质细胞促炎性细胞因子基因表达 [J]. *安徽中医药大学学报*, 2014, 33(3): 76-80.
- [19] 马宝仓, 陈忻, 张楠. 黄芩苷对鱼藤酮致 BV2 细胞激活损伤的影响 [J]. *中国生化药物杂志*, 2015, 35(8): 1-5.
- [20] 马宝仓, 陈忻, 熊珮, 等. 鱼藤酮帕金森大鼠多脑区铁积聚与胶质细胞激活 [J]. *中国实验动物学报*, 2013, 21(6): 41-45.
- [21] 张敏辉, 周珏, 刘冉, 等. 微囊藻毒素-LR 所致神经小胶质细胞 BV-2 的炎症反应 [M]. *癌变. 突变. 畸变*, 2015, 27(5): 375-377.
- [22] 赵天智, 林江凯. 血清白蛋白刺激小胶质细胞前炎症细胞因子表达的作用研究 [C]. 首届国际神经修复学会年会论文汇编, 68-69.
- [23] Moore KJ, Sheedy FJ, Fisher EA. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13: 709-721.
- [24] 张坤, 柳霞, 姚安会, 等. 不同刺激因子对小胶质细胞系 N9 极化的影响 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2012, 28(1): 87-90.
- [25] 朱耀峰. 雷公藤甲素对 LPS 诱导脑内炎症反应中血脑屏障的保护作用 [D]. 中南大学, 2012.
- [26] 陈鑫, 牛平, 王聪杰, 等. 青藤碱防护脂多糖所致 PD 大鼠黑质多巴胺能神经元损伤实验研究 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2010, 27(2): 114-118.
- [27] 鲍琛. 灵芝孢子粉对帕金森病大鼠氧化应激反应和神经炎症反应的影响 [J]. *实用药物与临床*, 2014, 17(4): 402-404.
- [28] 孟庆慧. A β 诱导 AD 大鼠的炎症机制及乙酰葛根素和壳聚糖磷脂酰胆碱的干预作用 [D]. 山东大学, 2013.
- [29] 郑为娜. 蛇床子素对阿尔茨海默病模型大鼠认知障碍的神经保护作用及其机制研究 [D]. 河北医科大学, 2015.
- [30] 董晓华. 蛇床子素对 AD 大鼠学习记忆的影响及机制研究 [D]. 河北医科大学, 2012.
- [31] 张翔南. LPS 腹腔注射诱发大鼠脑内炎症致皮层与海马病理改变及相关机制研究 [D]. 浙江大学, 2010.
- [32] 禹红梅, 韩笑宁, 张朝东. Cx43 基因敲除减轻 LPS 腹腔注射后胶质细胞的活化和脑内炎症反应 [J]. *解剖科学进展*, 2011, 17(4): 343-346+350.
- [33] 徐颖, 张宗奇, 赵妍, 等. 桂枝加葛根汤对脂多糖诱导神经炎症小鼠学习记忆障碍的改善作用 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2014, 34(2): 179-184.
- [34] 赵约翰. 银杏叶提取物 EGB761 改善脂多糖诱导的小鼠抑郁样行为及其机制研究 [D]. 山东大学, 2015.
- [35] 李洪莲. 丹参素对帕金森小鼠运动障碍的影响及机制研究 [D]. 烟台大学, 2014.
- [36] 杨绍松. MEF2D 在活化的小胶质细胞内的表达及作用 [D].

- 第四军医大学, 2015.
- [37] 许婷. 水溶性人参寡糖对东莨菪碱诱导的认知障碍和炎症反应的神经保护作用研究 [D]. 吉林大学, 2014.
 - [38] 施晓萌, 阮影影, 张璐, 等. 翟红花黄色素对 APP/PS1 转基因小鼠皮层炎症反应的影响 [J]. 中国药理学杂志, 2016, 51(7): 550–553.
 - [39] 唐蜜. 多巴胺受体 D2 调节 α B-crystallin 抑制神经炎症 [D]. 南京医科大学, 2012.
 - [40] 颜楠. G 蛋白调节子 Rgs5 在炎症调控中作用的研究 [D]. 南京医科大学, 2013.
 - [41] 丁晖, 周明, 张瑞萍, 等. 灵芝提取物通过抑制小胶质细胞激活保护多巴胺能神经元 [J]. 生理学报, 2010, 62(6): 547–554.
 - [42] 高先琦. 人参皂苷 Rg1 通过 G 蛋白耦联雌激素受体抑制 BV2 小胶质细胞炎症反应的实验研究 [D]. 青岛大学, 2015.
 - [43] Liu HS, Shi HL, Huang F, et al. Astragaloside IV inhibits microglia activation via glucocorticoid receptor mediated signaling pathway [J]. Sci Rep, 2016, Article number 19137.
 - [44] Zeng KW, Zhang T, Fu H, et al. Schisandrin B exerts anti-neuroinflammatory activity by inhibiting the Toll-like receptor4-dependent MyD88/IKK/NF- κ B signaling pathway in lipopolysaccharide-induced microglia [J]. Eur J Pharmacol, 2012, 692: 29–37.
 - [45] 黄金兰. 三七总皂苷对快速老化痴呆模型小鼠 SAMP8 大脑 β 淀粉样蛋白代谢通路影响的研究 [D]. 广西医科大学, 2013.
 - [46] 李德川, 鲍秀琦, 张德武, 等. 去氢丹参新酮对神经炎症的抑制作用及机制研究 [J]. 中国药理学通报, 2016, 32(2): 177–183.
 - [47] 张丽佳, 赵思奇, 袁丹, 等. 去甲氧基姜黄素抑制脂多糖诱导 N9 小胶质细胞活化的作用及机制研究 [A]. 中国药理学学会抗炎免疫药理专业委员会. 第十届全国抗炎免疫药理学学术会议论文集 [C]. 中国药理学学会抗炎免疫药理专业委员会, 2010: 126.
 - [48] Shen WJ, Qi RB, Zhang J, et al. Chlorogenic acid inhibits LPS-induced microglial activation and improves survival of dopaminergic neurons [J]. Brain Res Bul, 2012, 88(5): 487.
 - [49] Chow Y L, Lee KH, Vidyadaran S, et al. Cardamonin from *Alpinia rafflesiana* inhibits inflammatory responses in IFN- γ /LPS-stimulated BV2 microglia via NF- κ B signalling pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2012, 12(4): 657–665.
 - [50] 任晓荣, 樊红翠, 尉杰忠, 等. 雷公藤内酯醇对 EAE 小鼠脊髓 TNF- α 、IL-12 和 TGF- β 1 表达的影响 [J]. 中国当代医药, 2010, 17(15): 5–12.
 - [51] Zhou HF, Liu XY, Niu DB, et al. Triptolide protects dopaminergic neurons from inflammation-mediated damage induced by lipopolysaccharide intranigral injection [J]. Neurobiol Dis, 2005, 18: 441–449.
 - [52] 王诚. 羟基积雪草苷对小胶质细胞氧糖剥夺复供损伤的保护机制 [D]. 电子科技大学, 2015.
 - [53] 陈鑫, 牛平, 王聪杰, 等. 青藤碱防护脂多糖所致 PD 大鼠黑质多巴胺能神经元损伤实验研究 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2010, 27(2): 114–118.
 - [54] 陈连连. 粉防己碱对血管性痴呆大鼠星形胶质细胞的炎症作用机制的研究 [D]. 重庆医科大学, 2012.
 - [55] 石瑞丽. 瓜子金皂苷已抑制神经细胞缺血再灌注损伤及抗神经炎症作用的体外研究 [D]. 内蒙古农业大学, 2013.
 - [56] Vafeiadou K, Vauzour D, Lee HY, et al. The citrus flavanone naringenin inhibits inflammatory signalling in glial cells and protects against neuroinflammatory injury [J]. Arch Biochem Biophys, 2009, 484(1): 100–109.
 - [57] Cui YJ, Wu JJ, Jung SC, et al. Anti-neuroinflammatory activity of nobiletin on suppression of microglial activation [J]. Biol Pharm. Bull, 2010, 33(11): 1814–1821.
 - [58] Kim BW, Koppula S, Kim JW, et al. Modulation of LPS-stimulated neuroinflammation in BV-2 microglia by *Gastrodia elata*; 4-hydroxybenzyl alcohol is the bioactive candidate [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 139(2): 549–557.
 - [59] Nam Y, Choi M, Hwang H, et al. Natural flavone jaceosidin is a neuroinflammation inhibitor [J]. Phytother Res, 2013, 27(3): 404–411.
 - [60] Lu DY, Tang CH, Chen YH, et al. Berberine suppresses neuroinflammatory responses through AMP-activated protein kinase activation in BV-2 microglia [J]. J Cell Biochem, 2010, 110(3): 697–705.

[收稿日期] 2016–12–27