

DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2013.09.012

·综述·

中药有效成分促神经再生与修复的实验研究进展

任志丽, 左萍萍

[摘要] 传统中医药对中枢神经系统疾病的治疗有着独特的疗效与优势。近年来随着神经干细胞以及神经发生现象成为研究热点, 国内外对中药有效成分药效的机制探讨也偏向于此。本文对近年相关的实验研究, 从神经干细胞生物学特性和中枢神经系统常见病方面进行综述。

[关键词] 中医药; 神经干细胞; 神经保护; 神经发生; 综述

Advance in Effective Components of Traditional Chinese Medicine in Promoting Neuroregeneration and Repairing (review) REN Zhi-li, ZUO Ping-ping. Department of Pharmacology, School of Basic Medicine, Peking Union Medical College & Institute of Basic Medical Science, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100005, China

Abstract: Traditional Chinese medicine (TCM) have unique efficacy and advantages for treating diseases of central nervous system. In recent years, some researches focused on neural stem cells and neurogenesis. The researches about TCM for influencing neural stem cells biological characteristics and common neurological diseases were reviewed.

Key words: traditional Chinese medicine; neural stem cells; neuroprotection; neurogenesis; review

[中图分类号] R742 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1006-9771(2013)09-0843-05

[本文著录格式] 任志丽, 左萍萍. 中药有效成分促神经再生与修复的实验研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2013, 19(9): 843-847.

自从 1992 年 Reynolds 等从成年小鼠纹状体中分离出了能在体外不断分裂增殖、具有多种分化潜能的神经干细胞(neural stem cells, NSCs)以来, 已经过去了二十多年。这一发现不仅对中枢神经系统(central nervous system, CNS)发育成熟后不可再生理论提出了挑战, 也为 CNS 损伤修复及功能重建带来了希望, 成为生命科学中最具影响力的研究领域之一。随着对干细胞研究的加深, 我国中医药学者认为, 干细胞与中医基础理论中的“先天之精”密切相关, 是先天之精在细胞层次的存在形式^[1], 为中医药的现代化研究提供了一个新的结合点。

对于中枢神经系统疾患, 中医学有着独特的认识, 并积累了丰富的治疗经验。近年, 中药有效成分或方剂与脑内 NSCs 的关系研究不断被报道, 使人们以新的视角了解到中药的作用机制, 为其临床应用提供了现代理论基础。本文介绍中药对神经发生不同阶段及内环境的作用, 及其对 CNS 主要几种疾患的实验研究结果, 并尽可能结合祖国传统医学理论进行阐述。

1 中药对 NSCs 的调控作用

1.1 促增殖作用

成年哺乳动物脑内神经发生受各种因素的调节, 包括生理因素与病理因素。研究表明, 青年鼠的单侧海马每天约产生 200~300 个细胞, 其中约有 100~150 个存活, 占海马齿状回全

部神经细胞总数的 0.03%, 而这个数目会随着年龄增加而逐渐减少。NSCs 的增殖不仅受内在基因调控, 还受所处微环境的影响。促其增加的因素有丰富环境、学习、运动、能量限制、部分生长因子等; 抑制神经发生的因素有阿片类物质、衰老、应激、脑氧化应激损伤、脑组织机械损伤等。

中医学认为, 神经功能缺损通常是肾精不足、脑海空虚, 痰瘀互结所致。因此一些补虚药或活血化瘀药可能有利于 NSCs 的增殖。陈东风等观察补肾中药龟板对脑缺血损伤模型大鼠的作用, 发现经龟板治疗 7 d 后, 缺血区 NSCs 的标记蛋白巢蛋白(nestin)大量表达, 提示龟板可以促进脑内 NSCs 的增殖, 有助于损伤后神经组织的重建^[2]。此外, 人参皂苷 Rg1^[3]、川芎嗪^[4]、远志^[5]、刺五加^[6]、银杏内酯和槲皮素^[7]等中药单味药或有效成分可明显增加成年大鼠脑内标记的干细胞数目, 促进 NSCs 增殖。一些补益肝肾的方剂如补阳还五汤(黄芪、当归、川芎、赤芍、地龙、红花、桃红)^[8]、左归丸(熟地黄、怀山药、枸杞子、山茱萸、菟丝子、牛膝、鹿角胶、龟板胶)等^[9]均可显著增加 nestin 阳性细胞的比率, 明显增加缺血大脑海马 NSCs 的增殖与存活, 从而促进、增强突触的再建, 达到神经修复的目的。

目前中药促 NSCs 增殖的详细机制尚不十分明确, 可能与

基金项目: 国家自然科学基金(No.30873390)。

作者单位: 中国医学科学院基础医学研究所, 北京协和医学院基础学院药理室, 北京市 100005。作者简介: 任志丽(1983-), 女, 山西吕梁市人, 博士研究生, 主要研究方向: 神经药理学。通讯作者: 左萍萍(1950-), 女, 湖南长沙市人, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事衰老与神经退行性疾病的基础药理研究。

促进脑内碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)等细胞因子的表达有关,这些因子对 NSCs 的增殖与分化有重要的影响。

1.2 促分化作用

在研究 NSCs 的分化调控机制中,使其向特定的神经元分化是神经再生研究的关键,而这一调控机制是极为复杂的。诸如信号转导子和转录激活因子 3(STAT3)、碱性螺旋-环-螺旋(bHLH)基因家族在调节细胞命运和神经干/前体细胞分化中是重要的细胞信号分子。

黄芩提取物黄芩苷增加微管相关蛋白-2(MAP-2)阳性细胞率,减少胶质纤维酸性蛋白(GFAP)阳性细胞数,同时下调 p-STAT3 和 Hes1 的表达,而上调 NeuroD₁ 和 Mash1 的表达,提示黄芩苷促进神经元方向分化而抑制胶质细胞的产生^[10]。

具有活血化痰作用的三七皂苷明显促进 NSCs 增殖和 nestin/BrdU 的表达,另外也提高海马 NSCs 表达 Tuj-1、vimentin、nestin mRNA。在氧糖剥夺损伤中,三七皂苷可以显著增加 nestin/BrdU、nestin/vimentin 和 nestin/Tuj-1 阳性细胞的面积密度、光密度和细胞数目,促进海马 NSCs 的增殖和分化,在脑缺血损伤后神经发生和神经再生方面有着潜在的治疗价值^[11]。

Chen 等观察到龟板胆甾醇(+)-Cholesten-3-one 能促进多巴胺能特异性标志物 TH、DAT、多巴胺脱羧酶表达的增加,以及多巴胺分泌的增加,并且通过 BMP 信号诱导 NSCs 向多巴胺能神经元分化,可能用于治疗帕金森病^[12]。

灵芝孢子能够促进大鼠受损伤脊髓中央室管膜细胞增殖,少数增殖后的细胞能分化成为 NSCs、神经元样细胞、少突胶质样细胞和星形胶质样细胞^[13]。

1.3 促迁移作用

当前,许多学者正在寻找能够诱导 NSCs 分化和迁移的药物成分,以期达到修复受损神经细胞的目的。

丹参是一种常用于治疗心血管疾病的中草药,能诱导骨髓间充质细胞向神经元方向分化,提示丹参不仅对神经细胞具有保护作用,还可能通过其他途径修复受损的神经元。郭国庆等采用 Boyden 小室观察细胞迁移的情况,发现 20 mg/L、40 mg/L 的丹参素可明显促进 NSC 的迁移,80 mg/L 时作用最强。而另一种水溶性的丹酚酸在 40 mg/L 时促迁移作用最强。在小鼠脑室内注射上两种成分 2 周后,可见侧脑室内、外侧 nestin 阳性细胞明显增加,在脑皮质和尾壳核均可见大量阳性细胞,并有明显的细胞突起^[14]。

1.4 调控神经再生微环境

中药促神经再生研究显示了良好的前景,但目前研究的深度和系统性不够。如系统观察中药对整体行为功能与基因组学的关系、中枢神经再生各个阶段相关基因表达及蛋白质的改变等。这里介绍 Zhao 等对山茱萸环烯醚萜苷(CIG)的神经保护作用^[15]。CIG 是从中药山茱萸提取的主要成分,可以改善脑缺血大鼠的神经生物学功能。行大鼠伞-穹窿横断术后,以 CIG 灌胃给药(20、60、180 mg/kg),每天 1 次,连续 4 周。采用 Morris 水迷宫和避暗实验进行记忆能力的评价。结果发现记忆损伤

明显改善。免疫组化结果显示海马神经元的丢失减轻。模型组大鼠海马区神经生长因子(NGF)及其受体 TrkA、脑源性神经营养因子(BDNF)、突触素(SYP)和 Bcl-2 的表达下降,细胞色素 C(Cyt C)和 Bax 的表达升高。而 TrkB 和生长相关蛋白 43(GAP-43)的表达没有改变。给予 CIG 治疗后可以明显提高 NGF、TrkA、BDNF、SYP、GAP-43 和 Bcl-2 的表达并降低 Cyt C 和 Bax 水平。提示 CIG 可以有效对抗伞-穹窿横断术导致的认知功能障碍,其机制可能与提供一个有益的脑修复环境进而促进神经元存活有关。

台湾学者利用整体神经功能性研究和基因组学技术探讨补阳还五汤对缺血性脑卒中小鼠的神经保护作用^[16]。补阳还五汤是一首著名方剂,几个世纪以来在传统中医药临床中被常常用来治疗脑卒中后导致的残疾,但其神经保护机制仍不清楚。他们采用 ICR 雄性小鼠,通过大脑中动脉阻塞再灌注损伤造成急性缺血性脑卒中。采用补阳还五汤 0.5、1.0 mg/kg 缺血后 2 h 灌胃给药,每天 2 次,联合重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA) 10 mg/kg 静脉注射、NMDA 受体拮抗剂 MK-801 0.2 mg/kg 腹腔注射进行治疗。发现补阳还五汤可以保护小鼠对抗脑卒中损伤,延长生存期,其机制包括上调神经发生、神经系统发育相关基因,下调炎症、凋亡、血管发生和血液凝固等相关基因。补阳还五汤治疗后这些基因的变化是有益的。

2 中药促 CNS 疾患神经再生与修复的作用

2.1 缺血性脑损伤

随着 NSCs 的发现,以往有关治疗脑卒中的实验研究已从关注其神经保护机制而转向内源性神经功能重建与修复方面。中医药疗法能对缺血后脑内内源性 NSCs 激发给予一定的诱导,显示出治疗潜能,成为当前脑缺血治疗的研究热点。

人参常被用于脑卒中和慢性消耗性疾病的治疗,人参皂苷是其主要的有效成分,但治疗机制没有完全明了。郑国庆等观察大鼠行永久性大脑中动脉阻塞术前 3 d 腹腔注射人参总皂苷 25 mg/kg·d,第 14 天与模型组比较,治疗组大鼠获得较高的神经功能评分,并且 BrdU⁺/NeuN⁺ 细胞数在损伤侧侧脑室下区和缺血区域显著增加,与神经功能评分呈明显相关^[17]。川芎嗪对上述模型,通过减小梗死体积、减少神经元丢失和水肿而起到保护脑的作用。川芎嗪不仅可以增加侧脑室下区 BrdU⁺ 细胞数,而且刺激细胞分化。治疗后皮层和齿状回的神经营一氧化氮合酶(nNOS)表达下降。提示川芎嗪可以减轻缺血性脑损伤,促进细胞增殖和分化,可能与降低 nNOS 的表达有关^[18]。

黄芩苷在体外可以促进神经干/前体细胞向神经元分化。庄等利用短暂性脑缺血造模 7 d 后,给予黄芩苷 3 周,发现黄芩苷可以增加海马区新生细胞的数量;BrdU/NeuN 双染实验表明,黄芩苷可以促进缺血后神经元的生成;Morris 水迷宫实验显示黄芩苷可以改善认知障碍,提示其临床上可以作为脑修复的候选药物^[18]。他们还发现丹酚酸 B 以剂量、时间依赖性的方式显著促进和维持了神经干/前体细胞的自我更新和促增殖作用,并且可以改善脑卒中后大鼠的认知障碍^[19]。

Xu 等用藏药甘青青兰提取物 DME(含 52%总黄酮)30 mg/kg

连续灌胃 7 d, 假手术组和永久性局灶性脑缺血大鼠额皮质 BDNF mRNA 及蛋白表达水平增加, 缺血大鼠海马也有同样的增加。DME 增加缺血性大鼠额皮质和海马神经营养因子 3 (NT-3) mRNA 与蛋白表达, 而对假手术大鼠无效; 另外, DME 还可以降低假手术、缺血大鼠海马区的丙二醛(MDA)含量, 增加额皮质和海马区的内源性抗氧化活性, 如超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)。DME 还促进脑缺血后的神经行为恢复。这些结果表明 DME 通过抗氧化和促进神经营养因子的合成保护脑免受缺血性损伤^[20]。

唐巍分别观察了益气活血代表方脑络欣通和补肾生髓方左归丸对脑缺血大鼠 NSCs 增殖、分化的效应, 发现两药作用均与神经营养因子的表达有关, 前者以 BDNF 表达上调为主, 后者以 bFGF 表达上调为著^[21]。

2.2 阿尔茨海默病(AD)

地黄梓醇为熟地的提取物。前期研究证实它并非胆碱酯酶抑制剂(AchEI), 但可以改善整体动物和离体细胞实验中记忆能力的下降。Xia 等采用 β 淀粉样蛋白(A β)联合谷氨酸受体激动剂导致动物记忆力下降, 将地黄梓醇与 AchEI 药多奈哌齐的作用机制进行比较。发现多奈哌齐和地黄梓醇组在灌胃治疗 2~3 个月后, 学习和记忆能力提高。在特定的剂量范围内, 多奈哌齐仅部分提高 M 受体密度和胆碱乙酰转移酶(ChAT)活性, 但仍然低于正常对照组, 但是地黄梓醇可以使得这两参数恢复到正常水平。另外地黄梓醇可提高脑内以及体外 A β_{25-35} 损伤实验中的 BDNF 水平。由于 BDNF 是神经退行性疾病中一个重要的内源性保护因子, 所以认为地黄梓醇在 A β 联合谷氨酸受体激动剂诱导的神经退行性疾病中是一个潜在的活性药物^[22]。

姜黄素是从姜科植物中提取的一种相对质量小的酚类物质, 研究发现, 它具有抗氧化、抗炎、免疫调节和神经保护作用, 包括可以提高人类的认知功能。Dong 等探讨了姜黄素的神经保护作用机制^[23]。老年大鼠在食用 6 周和 12 周含姜黄素的饲料后(平均 3 mg/d), 其行为在运动能力评价试验如旷场、转杆实验中均有改善, 且海马区齿状回 BrdU⁺ 细胞数明显增殖。另外, 外显子芯片分析技术发现姜黄素涉及神经传递、神经发育、信号转导和代谢的转录网络相互作用系统, 表明姜黄素可能通过作用于生长和可塑性不同的基因, 促进神经发生和提高认知。

银杏叶提取物 EGb761 在临床上用于治疗 AD。前期研究发现, 它可以体外抑制 A β 的寡聚化, 保护神经元免受 A β 毒性, 提高 AD 模型(Tg2576)小鼠的认知能力。Tchantchou 等采用复合转基因小鼠模型 TgAPP/PS1, 观察 EGb761 对神经发生和环腺苷酸应答元件结合蛋白(CREB)的影响^[24]。结果发现 EGb761 明显促进青年(6 月龄)和衰老(22 月龄)TgAPP/PS1 小鼠海马区细胞增殖, 剂量依赖性增加神经前体细胞(NPC)的数量(体外)。另外可以减轻小鼠海马区 A β 的寡聚化和恢复 CREB 磷酸化。这些结果表明, EGb761 可以促进神经发生, 并通过 CREB 激活介导, 这一现象有益于 AD 的预防和治疗。

新疆草花提取物(GHE)是一种产于新疆的有促智作用的民间药物。本课题组前期采用 Morris 水迷宫和避暗实验研究发现, GHE 能明显改善脑内注射 A β^{25} 或鹅膏蕈氨酸(BO)致痴呆大鼠模型的学习记忆障碍。其作用机制与降低脑内 CAT 和升高 GSH-PX 抗氧化活性, 抑制核转录因子(NF)- κ B 激活, 降低 Bax/Bcl-2 比例和 caspase-3 的表达, 减少细胞凋亡相关。此外, GHE 还能提高 Ca²⁺-ATP 酶活性, 升高脑内钙结合蛋白-D28 的含量。在抗炎方面, 内源性脑内白细胞介素(IL)-1RA/IL-1 β 比值明显增加也是其重要机制之一。近来, 刘雁勇等进一步观察 GHE 对衰老大鼠的作用, 发现口服给药 35、70 和 140 mg/kg 治疗后, 大鼠脑海马 CA1 区神经元特异性核蛋白 NeuN、增殖细胞核抗原(PCNA)和 NPC 都有显著增加^[27]。这表明 GHE 通过对神经微环境的改善促进了神经发生, GHE 可以成为延缓衰老相关认知障碍或治疗 AD 的有效药物。

Yang 等观察复智散对快速老化小鼠 SAMP-8 脑内 NSCs 的作用^[28]。复智散是由人参、黄芩、石菖蒲和甘草组成的中药复方制剂, 被用于治疗老年性痴呆 16 年以上, 但其机制尚不清楚。他们采用衰老小鼠模型, 观察复智散水溶性提取物对其认知功能的影响及其药理学依据。结果显示复智散提高 SAMP-8 小鼠的认知能力。复智散 2.4、4.8 g/kg 促进海马区的神经发生和 BrdU⁺ 细胞的长时间存活而不影响 BrdU⁺ 神经元和胶质细胞的比例。另外复智散也可以增加 8 月龄 SAMP-8 小鼠侧室下区 BrdU⁺ 细胞数。表明复智散通过促进 NPC 的增殖而上调神经发生, 延长海马齿状回新生细胞的存活时间。因此可用于老年痴呆尤其是 AD 的治疗。

2.3 帕金森病

帕金森病是一种慢性神经退行性运动障碍疾病, 以黑质致密部多巴胺能神经元减少为主要特征。延缓或逆转神经退行性过程的治疗手段受到越来越多的重视。Sun 等发现玄参苷, 一种源于传统中医药玄参的环烯醚萜类化合物, 可以保护多巴胺能神经元免受 MPTP/MPP⁺ 的神经毒性作用, 其保护作用可以被吡啶并嘧啶 1(PP1)和 GDNF 抗体所抵消^[29]。它通过增加胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)的表达而减轻 MPTP/MPP⁺ 诱导的多巴胺能神经元损伤和运动障碍。

关于龟板胆甾醇(+) -Cholesten-3-one 能促进 NSCs 向多巴胺能神经元有效分化, 可对帕金森病起保护作用^[12]。

2.4 抑郁症

一般而言, 抗抑郁药在服药几周后才发挥作用。多个世纪以来, 中国用附子治疗精神障碍疾患。Yan 等发现, 源于附子的一种新的水溶性多糖——附子多糖, 可以增加成年小鼠齿状回新生细胞的数量, 而且大多数随后分化为新神经元。附子多糖可减少强迫游泳实验中小鼠的不动时间, 缩短“新奇饮食抑制实验”中的潜伏期。另外附子多糖给药 14 d 可以逆转慢性挫败性应激实验中的回避行为和海马区神经发生的抑制。而常用抗抑郁药丙咪嗪在连续灌胃 4 周后才能逆转回避行为。最后, 急性给予附子多糖对额叶皮质单胺水平没有影响, 反而增加海马区 BDNF 水平。在慢性社会性挫败性模型试验中, 附子多糖

的抗抑郁作用和细胞增殖的增加可以完全被 TrkB 抑制剂 K252a 所抵消,表明附子多糖的神经发生和抗抑郁效应涉及 BDNF 信号通路^[30]。附子多糖可以作为潜在快速起效的抗抑郁药。

人参皂苷 Rg1 是人参提取物中主要的生物活性成分,它低毒,有着广泛的神经保护作用。Jiang 等报道, Rg1 在慢性轻度应激(CMS)抑郁模型小鼠中的作用^[31]。结果显示,人参皂苷 Rg1 在小鼠强迫游泳和悬尾实验中显示了抗抑郁效应,而没有影响其自发活动。Rg1 可上调模型小鼠海马区 BDNF 信号通路,下调血清皮质酮的含量。另外 Rg1 能够逆转 CMS 导致的树突棘密度减少和海马区神经发生。但是对单胺类系统没有明显作用。该结果证明 Rg1 通过激活海马的 BDNF 信号通路和神经发生而产生抗抑郁作用。

乌灵菌为炭角菌科真菌里柄炭角的菌株,具有补肾健脑、养心安神之功效。李德强等观察乌灵胶囊对慢性不可预见性应激和刺激(CMS)抑郁模型大鼠的影响^[32]。经乌灵胶囊治疗后, CMS 大鼠的抑郁行为得到改善,异常的海马区神经再生恢复。机制可能与增加连接蛋白 connexin-43 表达有关,它主要位于星形胶质细胞,在细胞增殖的各种发育阶段包括神经元迁移、轴突延伸、树突形态发生、突触成熟方面起着重要作用。

3 小结

综上所述,已有大量实验显示,单味中药、中药提取物及中药复方通过改善机体内环境、促进神经再生、修复神经损伤,发挥了有效作用。需要强调的是,传统中医的指导思想强调整体调节与辨证论治。

本文选择的中药,其效果首先表现为动物病理模型的行为学改善,并有细胞水平的机制探讨。黄芪苷、槲皮素、人参皂苷、梓醇、白果内酯、环烯醚萜苷、玄参苷等成分都是从经过上千年临床观察被证明有效的中药里提取分离的,无论它们透过血脑屏障的能力如何,均显示了神经保护作用。因此本文列举的中药成分的促神经再生效果更具有重要的科学意义和临床价值。

[参考文献]

- [1] 张进,徐志伟,陈群,等. 干细胞与中医基础理论中的先天之精学说[J]. 中国临床康复, 2006, 10(7): 189-192.
- [2] 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.
- [3] Zheng YS, Liao LM, Jiang M, et al. Experiment observation of ginsenoside Rg1 on the promotion of the proliferation of neural stem cells [J]. World J Integr Tradit Western Med, 2011, 6(21): 1021-1024.
- [4] Xiao XL, Liu Y, Qi CF, et al. Neuroprotection and enhanced neurogenesis by tetramethylpyrazine in adult rat brain after focal ischemia [J]. Neuro Res, 2010, 32(5): 547-555.
- [5] 温静,杨博宁,学昌强,等. 远志促进 AD 模型小鼠神经发生的研究[J]. 神经解剖学杂志, 2010, 26(2): 145-149.
- [6] 林洪. 刺五加对大鼠脑缺血性损伤修复作用的研究[D]. 成都: 四川大学, 2006.
- [7] Tchanchou F, Lacor PN, Cao ZM, et al. Stimulation of neurogenesis and synaptogenesis by bilobalide and quercetin via common final pathway in hippocampal neurons [J]. J Alzheimers Dis, 2009, 18(4): 787-798.
- [8] 储利胜,俞天虹,刘志婷,等. 补阳还五汤对大鼠局灶性脑缺血后海马齿状回神经干细胞增殖和存活的影响[J]. 浙江中医药大学学报, 2011, (3): 375-377.
- [9] 高唱,王景周. 左归丸对体外培养新生大鼠海马神经干细胞增殖分化的影响[J]. 中国医药学报, 2004, 19(110): 691-693.
- [10] Li Y, Zhuang PW, Shen BR, et al. Baicalin promotes neuronal differentiation of neural stem/progenitor cells through modulating p-STAT3 and bHLH family protein expression [J]. Brain Res, 2012, 1429: 36-42.
- [11] Si YC, Zhang JP, Xie CE, et al. Effects of Panax notoginseng saponins on proliferation and differentiation of rat hippocampal neural stem cells [J]. Am J Chin Med, 2011, 39(5): 999-1013.
- [12] Chen DF, Meng LJ, Du SH, et al. (+)-Cholesten-3-one induces differentiation of neural stem cells into dopaminergic neurons through BMP signaling [J]. Neurosci Res, 2010, 68(3): 176-184.
- [13] 丁英,曾园山,马钦桃,等. 灵芝孢子对大鼠受损伤的脊髓神经干细胞增殖和分化的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(S1): 65-68.
- [14] 郭国庆,沈伟哉,钟世镇. 丹参素和丹酚酸对胎鼠脑神经干细胞迁移的诱导[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(7): 1225-1228.
- [15] Zhao LH, Ding YX, Zhang L, et al. Cornel iridoid glycoside improves memory ability and promotes neuronal survival in fimbria - fornix transected rats [J]. Eur J Pharmacol, 2010, 647(1-3): 68-74.
- [16] Wang HW, Liou KT, Wang YH, et al. Deciphering the neuroprotective mechanisms of by an integrative neurofunctional and genomic approach in ischemic stroke mice [J]. J Ethnopharmacol, 2011, 138(1): 22-33.
- [17] Zheng GQ, Cheng W, Wang Y, et al. Ginseng total saponins enhance neurogenesis after focal cerebral ischemia [J]. J Ethnopharmacol, 2011, 133(2): 724-728.
- [18] Zhuang PW, Cui GZ, Zhang YJ, et al. Baicalin regulates neuronal fate decision in neural stem/progenitor cells and stimulates hippocampal neurogenesis in adult rats [J]. CNS Neurosci Ther, 2013, (19): 154-162.
- [19] Zhuang PW, Zhang YJ, Cui GZ, 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.
- [20] Xu JX, Yang Mu, Deng KJ, et al. Antioxidant activities of dracocephalum tanguticum maxim extract and its up-regulation on the expression of neurotrophic factors in a rat model of permanent focal cerebral ischemia [J]. Am J Chin Med, 2011, 39(1): 65-91.
- [21] 唐巍. 益气活血法和补肾生髓法对体外培养和脑缺血大鼠神经干细胞增殖分化的影响[D]. 北京:北京中医药大学,

- 2006.
- [22] Xia ZM, Zhang R, Wu PP, et al. Memory defect induced by beta-amyloid plus glutamate receptor agonist is alleviated by catalpol and donepezil through different mechanisms [J]. Brain Res, 2012, 1441: 27-37.
- [23] Dong SZ, Zeng QW, Mitchell ES, et al. Curcumin enhances neurogenesis and cognition in aged rats: implications for transcriptional interactions related to growth and synaptic plasticity [J]. PLoS ONE, 2012, 7(2): e31211.
- [24] Tchanchou F, Xu Y, Wu Y, et al. EGb 761 enhances adult hippocampal neurogenesis and phosphorylation of CREB in transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. FASEB J, 2007, 21(10): 2400-2408.
- [25] Ji C, Asia HA, Yang N, et al. Gossypium herbaceum extracts inhibited NF- κ B activation to attenuate spatial memory impairment and hippocampal neurodegeneration induced by amyloid- β in rats [J]. J Alzheimers Dis, 2008, 14(3): 271-283.
- [26] Ji C, Li Q, Asia HA, et al. Gossypium herbaceum extracts attenuate ibotenic acid-induced excitotoxicity in rat hippocampus [J]. J Alzheimers Dis, 2009, 16(2): 271-283.
- [27] Liu YY, Aisa HA, Ji C, et al. Effects of gossypium herbaceum extract administration on the learning and memory function in the naturally aged rats: neuronal niche improvement [J]. J Alzheimers Dis, 2012, 31: 101-111.
- [28] Yang H, Wen SR, Zhang GW, 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.
- [29] Sun XY, Xiong ZK, Zhang YF, et al. Harpagoside attenuates MPTP/MPP⁺ induced dopaminergic neurodegeneration and movement disorder via elevating glial cell line-derived neurotrophic factor [J]. J Neurochem, 2012, 120(6): 1072-1083.
- [30] Yan HC, Qu HD, Sun LR, et al. Fuzi polysaccharide-1 produces antidepressant-like effects in mice [J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2010, 13(5): 623-633.
- [31] Jiang B, Xiong Z, Yang J, et al. Antidepressant-like effects of Ginsenoside Rg1 produced by activation of BDNF signaling pathway and neurogenesis in the hippocampus [J]. Br J Pharmacol, 2012, 166: 1872-1887.
- [32] Li DQ, Li XJ, Duan JF, et al. Wuling Capsule promotes hippocampal neurogenesis by improving expression of connexin 43 in rats exposed to chronic unpredictable mild stress [J]. J Chin Integr Med, 2010, 8(7): 662-669.

(收稿日期:2013-05-29)