

DOI 10.19656/j.cnki.1002-2406.20231112

综 述

中药有效成分调控小胶质细胞改善 缺血性脑卒中作用机制研究进展

栾笑, 吕世盟, 孙鹏, 马月香[✉]
(山东中医药大学, 山东 济南 250355)

【摘要】小胶质细胞介导的炎症反应在缺血性脑卒中(IS)的发病机制中起重要作用,通过对近3年相关文献的整理和分析发现,小胶质细胞在IS的病理发展、进展和结局中发挥双重作用。M1型小胶质细胞具有促炎作用,而M2型小胶质细胞则发挥抗炎作用。中药具备多靶点、多通路和双向调节的特点,其有效成分(如萜类、黄酮类、香豆素类等)可以通过调控JAK2/STAT3/Drp、NF- κ B/Nrf2、JAK/STAT3、PI3K/Akt等通路,促使小胶质细胞从M1型向M2型极化,降低促炎介质如IL-1 β 、NO和TNF- α 的释放,增加抗炎介质如IL-10、TGF- β 和Arg-1的表达。因此,中药可减轻神经功能缺损,降低神经炎症反应,缓解脑损伤,发挥神经保护作用,可为IS的防治和新药物研发提供参考并有望成为治疗IS的有效策略。

【关键词】小胶质细胞;缺血性脑卒中;中药有效成分;研究进展

【引用格式】

栾笑, 吕世盟, 孙鹏, 等. 中药有效成分调控小胶质细胞改善缺血性脑卒中作用机制研究进展[J]. 中医药信息, 2023, 40(11): 71-81.

LUAN X, LYU S M, SUN P, et al. Research progress on the mechanism of effective components of traditional Chinese medicine regulating microglia to improve ischemic stroke [J]. Information on TCM, 2023, 40(11): 71-81.

脑卒中是一个全球重点关注的公共卫生问题,发病率、致残率和病死率高,其中缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)约占87%^[1-2]。IS的发病机制复杂,涉及多种途径,包括神经炎症、线粒体功能障碍、兴奋毒性、细胞凋亡、自噬功能障碍和氧化应激^[3-4]。其中炎症反应不仅是动脉粥样硬化或高血压等主要IS危险因素的重要因素,也是导致IS后原发性和继发性脑损伤的主要原因^[5]。小胶质细胞是大脑中固有的先天免疫细胞,是中枢神经系统(central nervous system, CNS)损伤和炎症的第一道防线,并在IS后被激活,出现形态和表型的变化^[6-8]。激活后的小胶质细胞表现为M1型和M2型并发挥双重作用, M1型分泌促炎细胞因子,进一步导致脑损伤; M2型分泌抗炎

细胞因子,改善脑损伤,发挥神经保护作用^[9]。

中药具有多成分、多靶点、多途径和多系统的作用^[10],在治疗IS中有独特的优势和潜力^[11]。已有研究报道,中药及其活性成分能够通过调节小胶质细胞极化,减轻神经炎症,改善脑损伤^[12-13]。本文就小胶质细胞极化在IS方面的作用机制,以及中药有效成分通过调控小胶质细胞发挥改善IS的作用和机制进行综述,以为今后基础研究、临床应用以及新药研发提供参考。

1 小胶质细胞与缺血性脑卒中

小胶质细胞起源于卵黄囊原始造血过程中产生的巨噬细胞池^[14-15],在早期胚胎发育时迁移到大脑中^[16],数量约占大脑总细胞数量的10%^[17]。而且也是CNS重

基金项目:中央引导地方科技发展资金项目(22-1-3-11-zyyd-nsh)

第一作者简介:栾笑(1997-),女,2021级中医基础理论专业硕士研究生,主要研究方向:中医藏象理论与临床应用研究。

✉通信作者简介:马月香(1965-),女,教授,主要研究方向:中医藏象理论与临床应用研究。

要的免疫活性细胞和介导神经炎症的主要介质,对 CNS 的修复和再生发挥关键作用^[18-20]。小胶质细胞在某些情况下具有自我更新的能力,能够在耗竭后 1 周内重新填充 CNS^[21]。在生理条件下,小胶质细胞处于“静息”状态,呈高度分支的形态以及有限的吞噬和迁移活性^[22],不断监测 CNS 的周围环境。在促进神经元发育、突触的可塑性、与神经前体细胞的相互作用、神经保护和维持 CNS 稳态中发挥重要作用^[23]。在病理条件下,小胶质细胞被激活,形态成“变形虫样”,并分化为不同的表型,一种是经典激活(促炎表型;M1 表型),其特征是释放促炎因子和自由基,加剧神经细胞损伤,破坏 CNS 完整性。另一种是交替激活(抗炎表型;M2 表型),具有保护脑组织、改善脑损伤、促进 CNS 修复和再生的功能^[24]。

炎症被认为是缺血性脑卒中原发性和继发性损伤的关键介质^[25]。小胶质细胞介导的炎症反应是缺血性脑卒中等炎症性疾病中的一种重要病理机制^[23]。在缺血性脑卒中发生后,小胶质细胞被激活,即 M1 型小胶质细胞被激活并产生促炎介质,如一氧化氮(nitric oxide, NO)、活性氧(reactive oxygen species, ROS),以及促炎细胞因子,如白细胞介素(interleukin, IL) - 1 β 、IL - 6 和肿瘤坏死因子 - α (tumor necrosis factor - α , TNF - α)^[26-27],加剧神经炎症、脑水肿和脑损伤^[28]。激活 M2 型小胶质细胞并分泌抗炎细胞因子,如 IL - 4、IL - 10、IL - 13、转化生长因子 - β (transforming growth factor - β 1, TGF - β)和神经营养因子,有助于炎症消退,发挥神经保护等作用^[29]。因此,在缺血性脑卒中中促进小胶质细胞的 M2 表型转化并抑制 M1 表型转化对神经保护是有益的。

2 中药有效成分对 IS 小胶质细胞的调控作用

2.1 萜类

2.1.1 白术内酯 III

白术内酯 III 是中药白术的主要生物活性成分,也存在于其他中药材中,如党参和苍术,属于倍半萜内酯类化合物。白术内酯 III 已被证明有抗氧化、抗菌、抗过敏反应、抗肿瘤等作用^[30-31]。在短暂性大脑中动脉闭塞(transient middle cerebral artery occlusion, tMCAO)的小鼠体内和体外氧 - 葡萄糖剥夺复氧(oxygen - glucose deprivation reoxygenation, OGDR)刺激的小鼠原代小胶质细胞中,白术内酯 III 能够抑制促炎介质 IL - 1 β 、TNF - α 和 IL - 6 的 mRNA 和蛋白表达,促进抗炎细胞因子 IL - 10、精氨酸酶 - 1(arginase - 1, Arg - 1)和 CD206 的释放,对 tMCAO 小鼠的脑梗死体积增加、脑血流量减少、神经功能缺损和水肿具有保护作用,减少了与缺血相关的并

发症,这在一定程度上是由小胶质细胞中 Janus 激酶 2/信号转导与转录激活子 3(Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3, JAK2/STAT3)/动力相关蛋白 1(dynamin - related protein 1, Drp1)依赖性线粒体分裂介导的^[32]。

2.1.2 环黄芪醇

环黄芪醇是黄芪皂苷 IV 的水解产物,黄芪皂苷 IV 是黄芪的主要活性成分。研究发现在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激的 BV - 2 细胞和缺血小鼠脑中,环黄芪醇分别通过激活核因子 E₂ 相关因子 2(nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2)和抑制核因子 - κ B(nuclear factor - κ B, NF - κ B)来抑制小胶质细胞 M1 极化并促进 M2 极化^[33]。因此环黄芪醇可能是治疗神经炎症相关疾病的一个有前途的候选药物。

2.1.3 小白菊内酯

小白菊内酯是一种倍半萜内酯,是中药野甘菊的主要活性提取物^[34]。研究发现,小白菊内酯显著降低大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型大鼠的脑梗死和神经元凋亡,降低炎症因子水平,减轻神经功能缺损,具有神经保护作用。此外,小白菊内酯可介导神经炎症,并通过 Ras 基因家族成员 A(Ras homolog gene family member A, RHOA)/Rho 相关蛋白激酶(Rho - associated coiled - coil containing kinase, ROCK)/NF - κ B 途径在体内和体外改善小胶质细胞的极化^[35]。

2.1.4 防风草内酯

防风草内酯是从中药防风草中分离出的一种独特的大环二萜类化合物。研究发现防风草内酯可以减轻氧糖剥夺(oxygen - glucose deprivation, OGD)诱导的 BV2 小胶质细胞的 HT22 细胞凋亡和炎症,减轻 BV2 细胞中 NF - κ B 的磷酸化,提高沉默信息调节因子 1(silent information regulator 1, SIRT1)表达。在体内其可剂量依赖性地增强大鼠脑缺血再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)模型的神经恢复,减少脑水肿、脑梗死面积、阻碍神经元凋亡、小胶质细胞活化以及 TNF - α 、IL - 1 β 和 p - NF - κ B 水平,从而防止大鼠脑 I/R 损伤^[36]。

2.1.5 芍药苷

芍药苷是一种从芍药根中纯化的单萜葡萄糖苷,作为抗炎和免疫抑制剂,具有对抗缺血性中风的巨大潜力^[37]。TANG 等^[38]研究表明,芍药苷能够抑制 MCAO 诱导的小胶质细胞增殖和活化,以及 OGD 诱导的炎症细胞 IL - 1 β 、TNF - α 及 IL - 6 表达的增加。此外,芍药苷还可抑制 c - Jun 氨基末端激酶(c - Jun N -

terminal protein kinases, JNK) 和 NF- κ B 信号的激活, 从而起到改善功能, 促进神经发生和神经保护的作用。

2.1.6 24-乙酰泽泻醇 A

24-乙酰泽泻醇 A 是一种原甾烷型四环三萜, 是泽泻的主要成分之一。在全脑缺血/再灌注(global cerebral ischaemia/reperfusion, GCI/R) 小鼠模型中, LU 等^[39]研究发现, 24-乙酰泽泻醇 A 干预可以降低小胶质细胞和星形胶质细胞的激活, 并抑制 IL-1 β 、TNF- α 和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS) 的表达, 减轻神经炎症反应, 从而改善神经功能缺损和认知功能障碍。这为治疗脑缺血再灌注损伤提供了新的见解和灵感。

2.1.7 黄芪甲苷 IV

黄芪甲苷 IV 是一种小分子量皂苷, 是黄芪的主要生物活性化合物。LI 等^[40]研究表明, 黄芪甲苷 IV 可通过过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferator-activated receptors- γ , PPAR- γ) 途径促进小胶质细胞/巨噬细胞向 M2 表型极化, 增强神经发生和血管生成, 并促进大鼠 I/R 损伤后神经功能恢复。因此, 黄芪甲苷 IV 可能是缺血性卒中后大脑修复和功能恢复的潜在治疗方法。

2.2 黄酮类

2.2.1 黄芩素

黄芩素是中药黄芩的根中分离出的主要活性成分, 属于黄酮类化合物, 具有抗炎和抗氧化活性^[41]。有研究表明, 在亚急性大鼠缺血模型中, 黄芩素可显著减少神经行为缺陷、降低脑梗死面积、减轻神经元损伤和肿胀。其机制可能与减少丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinases, MAPK) 和 NF- κ B 信号通路的激活, 从而抑制小胶质细胞 M1 转化和促进 M2 转化, 减少神经炎症有关^[42]。随后有研究进一步探究了黄芩素对小胶质细胞极化的调节作用的潜在分子机制, 发现黄芩素通过抑制 Toll 样受体 4 (Toll like receptor 4, TLR4)/NF- κ B 通路和下调磷酸化 STAT1 促进小胶质细胞从促炎表型向抗炎表型的转变, 并抑制促炎型小胶质细胞对 OGD 神经元的神经毒性作用, 从而削弱小胶质介导的神经炎症反应, 改善感觉运动功能, 减轻了缺血性脑损伤^[43]。黄芩素还对 LPS 激活的 BV-2 细胞的神经炎症和氧化应激具有保护和调节作用, 能够抑制 LPS 激活的 BV-2 细胞中 IL-6、TNF- α 和 NO 等促炎细胞因子的产生以及 ROS 水平, 并下调环氧合酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 和 NF- κ B/p65 的表达^[44]。

2.2.2 银杏素

银杏素是一种从银杏叶中分离出来的生物类黄酮。有研究表明, 银杏素对炎症具有调节作用^[45-46]。TANG 等^[47]使用小胶质细胞 OGD 模型和大鼠 MCAO 卒中模型, 结果发现银杏素降低了 iNOS 表达及 IL-1 α 、TNF- α 水平, 并显著增加了 Arg1 的表达和 IL-4、IL-10 水平, 逆转了小胶质细胞 M1 极化并诱导 M2 极化, 而其诱导的 M2 型小胶质细胞能够增加神经元活力, 减少凋亡的神经元。从而起到抑制神经炎症, 促进神经功能恢复和保护神经元的作用, 其机制可能是由 PPAR γ 通路所介导。

2.2.3 枸橼苷

枸橼苷是一种从三叶蓬果实中提取的黄酮类糖苷, 是用于治疗哮喘和炎症的中药有效成分^[48]。枸橼苷有多种药理作用, 包括防止炎性细胞浸润^[49]、促进癌细胞凋亡等^[50]。YANG 等^[51]研究发现, 在 LPS 刺激的 BV2 细胞和原代小胶质细胞中, 枸橼苷通过调节细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular regulated kinase 1/2, ERK1/2)、JNK 和 NF- κ B 信号通路有效抑制了促炎介质 NO、前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂)、IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的释放。另外, 在 MCAO 小鼠模型中, 枸橼苷给药可以减少脑梗死体积并减轻脑损伤和行为缺陷。因此, 枸橼苷可通过对小胶质细胞的抗炎作用发挥神经保护作用。

2.2.4 淫羊藿苷

淫羊藿苷是从中药淫羊藿中提取的活性黄酮类成分。此前研究表明淫羊藿苷对脑缺血再灌注损伤具有抗炎、抗凋亡和神经保护的作用^[52-54]。唐冰雪等^[55]对大鼠中动脉脑缺血再灌注模型(middle cerebral artery occlusion/reperfusion, MCAO/R) 的研究发现, 淫羊藿苷可使小胶质细胞 Iba1、TLR4 活化量减少, NF- κ B p65 蛋白表达显著降低, 炎性因子 IL-1 α 、TNF- α 下降, 其机制可能是通过抑制 TLR4 及其下游 NF- κ B 信号通路的活化, 从而调节小胶质细胞活化, 降低脑梗死率, 发挥脑保护作用。

2.3 酚类

2.3.1 白藜芦醇

白藜芦醇是许多植物中天然存在的多酚化合物, 普遍存在于虎杖、藜芦等中药中^[56]。白藜芦醇已被证明可以抑制促炎细胞因子的释放, 这些细胞因子可以穿过血脑屏障, 并带来强大的神经保护作用^[57-58]。在 MCAO 小鼠模型和 LPS 激活的 BV2 细胞的研究中, 白藜芦醇通过下调 miR-155, 降低 M1 标志基因 CD32、IL-1 β 的表达和促炎趋化因子 IL-1 和 IL-6 的浓度,

增加 M2 标志基因 CD206、Arg-1 的表达和抗炎趋化因子 IL-4 和 IL-10 的浓度,促进小胶质细胞的 M2 极化,并减少脑缺血后的神经炎症,起到神经保护作用^[59]。

2.3.2 6-姜酚

6-姜酚是从传统中药材、经典药食同源植物生姜提取的一种有效成分,是生姜中一种天然存在的苯酚,已被证明有较高的生物活性,具有抗炎和抗氧化功能^[60]。有研究发现,6-姜酚可降低脑梗死区半影中促炎因子 IL-1 β 、IL-6 和 iNOS 水平,另外,在 LPS 刺激的小胶质细胞中,可阻断小胶质细胞诱导的促炎因子的释放,其机制是 6-姜酚通过下调蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) - 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) - STAT3 通路抑制小胶质细胞介导的神经炎症,从而改善脑缺血损伤^[61]。

2.3.3 迷迭香酸

迷迭香酸提取自迷迭香的活性成分,具有抗氧化、抗炎、抗血管生成和神经保护等多种生物活性^[62]。最近有研究构建 MCAO/R 小鼠模型和光血栓 (photothrombosis model, PT) 模型发现,迷迭香酸可抑制小胶质细胞凋亡,有效保护神经组织,并在体内和体外都表现出对小胶质细胞极化的调控作用,即减少向 M1 型转化并增加 M2 转化的数量,其机制主要是通过增加小胶质细胞沉默信息调节因子 3 (sirtuin 3, SIRT3) 的表达从而激活磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/Akt/mTOR 通路进而抑制自噬^[63]。

2.3.4 紫檀芪

紫檀芪是从紫檀中提取的有效活性成分,属于天然酚类化合物。现代药理研究表明,紫檀芪具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤的作用^[64-65]。LIU 等^[66]研究发现,紫檀芪可减轻大鼠脑缺血和再灌注损伤,其机制可能与抑制小胶质细胞 ROS/NF- κ B 介导的炎症反应有关。

2.4 香豆素类

2.4.1 佛手柑内酯

佛手柑内酯是一种补骨脂蛋白化合物又称呋喃香豆素,提取自草药和柑橘提取物,具有抗菌、抗炎和抗氧化剂等生物活性^[67]。GAO 等^[68]研究显示,佛手柑内酯可以显著抑制 NF- κ B 信号通路的激活和 LPS 刺激的原代小胶质细胞中促炎细胞因子的表达,从而抑制中风后的神经炎症,缩小梗死区域面积,减轻缺血性脑损伤。其机制可能是通过抑制 Kv1.3 通道抑制细胞钾

离子流出和羰基还原酶 1 (Carbonyl reductases 1, CBR1) 的降解实现。

2.4.2 秦皮素

秦皮素是从传统药用植物白蜡中提纯的活性成分,属于香豆素类化合物,具有多项药理活性,包括神经保护特性^[69]、抗炎活性^[70]、改善 2 型糖尿病^[71]和肿瘤^[72]的功能。最近有研究显示,秦皮素可以有效抑制 LPS 诱导的小胶质细胞中炎症细胞因子的产生,并且秦皮素预处理还在形态结构上抑制了小胶质细胞激活,发挥抗炎作用,减轻缺血性脑损伤,改善神经功能缺陷。其机制可能与抑制 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路的激活有关^[73]。

2.4.3 Kellin

Kellin 是从中药新疆阿魏中提取的天然倍半萜香豆素类化合物。MI 等^[74]研究发现, Kellin 能够抑制 MCAO 后神经元损伤和小胶质细胞活化,发挥神经保护作用。此外,在 LPS 刺激的 BV2 细胞的体外研究中,能够通过抑制小胶质细胞的激活保护神经元细胞免受损伤,并降低了促炎细胞因子的分泌。其机制可能抑制了 NF- κ B 信号通路,降低了 ROS 生成和 NADPH 氧化酶活性。这表明 Kellin 有潜力作为一种新型抗炎药治疗缺血性中风。

2.4.4 欧前胡素

欧前胡素是从中药白芷中提取分离的呋喃香豆素类化合物。研究表明,欧前胡素能够抑制 LPS 诱导的原发性小胶质细胞炎性细胞因子 iNOS、COX2、IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α mRNA 水平,抑制上清液中 NO、PGE₂、IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的产生,并逆转 LPS 诱导的小胶质细胞形态变化,降低促炎小胶质细胞的活化,从而抑制缺血半影的炎症反应,减轻了实验性缺血卒中损伤和神经功能缺损,其机制可能与 MAPK 和 NF- κ B 信号通路的抑制有关^[75]。

2.5 醌类

2.5.1 大黄酚

大黄酚是最初从大黄属植物中提取的一种天然蒽醌化合物,具有缓解炎症反应、减轻海马神经元损伤的作用^[76-77]。之前已有研究表明大黄酚通过抑制 MAPK/NF- κ B 的活化和 ROS 的产生来抑制 LPS 诱导的促炎介质和细胞因子的产生,此外,还通过抑制 Drp1 依赖的线粒体分裂来抑制活化的小胶质细胞的促炎反应^[76]。LIU 等^[78]通过进一步研究发现大黄酚通过抑制小胶质细胞向促炎表型极化和下调促炎细胞因子,尤其是 IL-6 的表达,促进神经元的复杂性和脊柱密度,促进神经可塑性,发挥神经

保护作用。而 IL-6/STAT3 信号传导可能是关键的治疗靶点。

2.5.2 隐丹参酮

隐丹参酮是从中药丹参根中提取的主要丹参酮之一,具有多种生物效应,包括抗氧化、抗炎和抗凋亡^[79]。MAO 等^[80]通过构建 tMCAO 小鼠模型和 OGD 细胞模型分别模拟体内实验性 I/R 损伤和体外实验性缺氧/复氧(hypoxia/reoxygenation, H/R)损伤,结果表明,隐丹参酮可使脑梗死体积减少,降低神经功能缺损评分。并显著降低 IL-6、TNF- α 等促炎细胞因子的产生和凋亡半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(cystein-aspartate protease-3, Caspase-3),减少 H/R 诱导的神经元凋亡。其机制可能是通过调节小胶质细胞极化发挥神经保护作用。

2.5.3 丹参酮 II A

丹参酮 II A 是从中药丹参中分离出来的脂溶性二萜,是丹参的主要活性成分,具有抗动脉粥样硬化、抗血小板聚集和抗肿瘤的药理作用^[81-82]。已有研究表明,丹参酮 II A 可通过抑制炎症和自噬,对脑缺血损伤有神经保护作用^[83-84]。SONG 等^[85]研究发现,丹参酮 II A 可能通过 NF- κ B 信号通路调节小胶质细胞从 M1 向 M2 的极化,从而发挥抗神经炎症的作用。

2.6 生物碱

2.6.1 蝙蝠葛碱

蝙蝠葛碱是从山豆根的根茎中提取分离的双苄基四氢异喹啉生物碱,具有丰富的药理活性,尤其具有抗炎和神经保护作用。有研究发现,蝙蝠葛碱可抑制嗜酸性粒细胞趋化因子(Eotaxin)、角化细胞来源趋化因子(keratinocyte-derived chemokine, KC)、TNF- α 、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-12 β 和 IL-17 α 引起的炎症,其机制可能是通过靶向抑制 STAT5/NF- κ B 通路介导小胶质细胞活化,从而抑制炎症风暴并保护缺血再灌注后的损伤^[86]。

2.6.2 光千金藤碱

光千金藤碱是提取自中药千金藤的主要生物碱之一,在脑缺血中,有较强的抗神经炎症活性^[87]。HAO 等^[88]研究表明,光千金藤碱能够抑制小胶质细胞的过度激活,减少促炎介质的 mRNA 和蛋白表达,减轻 MCAO 诱导的神经元损失和神经功能障碍。其机制主要是通过抑制 TLR4/NF- κ B 通路发挥作用。

2.7 其他类

2.7.1 丹参素冰片酯

丹参素冰片酯是提取经典中药复方一丹参方中丹参与冰片的有效活性成分合成的一种新的化合物,具有抗神经炎症、抗动脉粥样硬化、抗氧化和血管生成的作用^[89-91]。LIAO 等^[92]研究表明,丹参素冰片酯抑制 LPS 刺激的 BV2 细胞和小鼠原代小胶质细胞中的促炎性和促进抗炎介质的表达,减少小胶质细胞的积累,促进小胶质细胞 M1 型向 M2 型转变。其上述效应与 Nrf2 通过 Akt (Ser473)/糖原合成酶激酶 3 β (Glycogen synthase kinase3 β , GSK3 β) (Ser9)/酪氨酸激酶 Fyn (tyrosine kinase Fyn) 途径的核积累和稳定密切相关。

2.7.2 棉籽油

棉籽油是一种有价值的植物油,由亚油酸、油酸和棕榈酸组成。近期有研究显示在 MACO/R 模型中,棉籽油可通过激活 Nrf2 介导的抗氧化应激减轻缺血性中风损伤^[93]。LIU 等^[94]进一步研究表明,棉籽油治疗可以通过减少炎性小胶质细胞和星形胶质细胞的活化来减轻缺血性中风损伤,这与 TLR4/NF- κ B 通路的抑制和 A1 型神经毒性星形胶质细胞活化的减少相关。

2.7.3 阿魏酸乙酯

阿魏酸乙酯是从药用植物阿魏中提取,富含谷物。研究发现,在 tMCAO 卒中模型中,阿魏酸乙酯可通过抑制脑缺血后单胺氧化酶 B (monoamine oxidase B, MAO-B) 的活性来缓解小胶质细胞活化,以减少促炎反应,从而抑制神经炎症,改善神经功能缺损^[95]。

2.7.4 拟人参皂苷 f11

拟人参皂苷 f11 是西洋参中含有的一种 ocotilol37 型人参皂苷。LIU 等^[96]研究表明拟人参皂苷 f11 主要通过 CR3 加速小胶质细胞对髓鞘碎片的吞噬,并增强了 OGD 激活的 RhoA/ROCK 信号传导,从而抑制小胶质细胞促炎因子的过度释放。此外,拟人参皂苷 f11 可以显著减少永久性大脑中动脉闭塞(permanent middle cerebral artery occlusion, pMCAO)大鼠模型的梗死面积,降低脑含水量,改善神经功能,尤其是增强了小胶质细胞的吞噬作用。

综上所述,中药的有效成分通过调节 TLR4/NF- κ B、PI3K/Akt、JAK/STAT3 等信号通路,实现对小胶质细胞活化的调控,从而改善缺血性脑卒中。具体的作用机制见表 1。中药有效成分调控小胶质细胞活化改善缺血性脑卒中的机制见图 1。

表 1 中药有效成分调控小胶质细胞活化的信号通路和作用机制

信号通路	成分	实验模型	实验对象	作用机制	文献
TLR4/NF- κ B	黄芩素	MCAO, LPS+干 IFN- γ 和 OGD 诱导的 BV2 细胞模型	雄性成年 C57BL/6J 小鼠, 小鼠 BV-2 小胶质细胞	iNOS、CD11b、CD86、CD16 $\downarrow$; TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、NO 和 IL-12p70 $\downarrow$; TLR4/NF- κ B $\downarrow$ YM1/2、Arg-1、CD206 $\uparrow$; TGF- β $\uparrow$	[43]
	光千金藤碱	MCAO, LPS 诱导的 BV-2 小胶质细胞	雄性 SD 大鼠, BV-2 小胶质细胞	抑制 NeuN ⁺ 细胞的损失和 Iba-1 ⁺ 细胞的增加; NO、iNOS、IL-1 β 、IL-6、TNF- α $\downarrow$; TLR4/NF- κ B $\downarrow$	[88]
	棉籽油	MCAO	雄性 SD 大鼠	IL-1 β 、IL-6、TNF- α $\downarrow$; Iba1 $\downarrow$; TLR4、NF- κ B $\downarrow$	[94]
	淫羊藿苷	MCAO	雄性 SD 大鼠	Iba1、TLR4 活化量 $\downarrow$; IL-1 α 、TNF- α $\downarrow$; TLR4、NF- κ B p65 $\downarrow$	[55]
PI3K/Akt	24-乙酰泽泻醇 A	GCI/R	雄性 C57BL/6J 小鼠	IL-1 β 、TNF- α 和 iNOS $\downarrow$; Bax 与 Bcl-2 的比例和裂解的 Caspase-3 $\downarrow$; p-PI3K 和 p-AKT $\uparrow$	[39]
	迷迭香酸	MCAO/R, PT, OGD/R 诱导的原代小胶质细胞和 BV2 细胞模型	雄性 C57BL/6J 小鼠, 原代小胶质细胞和 BV2 细胞	IL-1 β 、TNF- α $\downarrow$; iNOS $\downarrow$ IL-4、Arg-1 $\uparrow$; Sirt3 表达 $\uparrow$; Beclin-1 $\uparrow$	[63]
	秦皮素	MCAO, LPS 诱导的原代小胶质细胞	雄性 C57BL/6J 小鼠, 原代小胶质细胞	iNOS、NO $\downarrow$; IL-1 β 、IL-6、TNF- α $\downarrow$; PI3K/Akt/NF- κ B $\downarrow$	[73]
	白术内酯 III	MCAO, OGDR	雄性 C57BL/6J 小鼠, 原发性小胶质细胞	IL-1 β 、IL-6、TNF- α $\downarrow$; JAK2/STAT3 $\downarrow$ CD206 $\uparrow$; IL-10、Arg-1 $\uparrow$; JAK2/STAT3 $\downarrow$, 减少 Drp1 磷酸化、易位并阻止线粒体分裂	[32]
JAK/STAT3	大黄酚	dMCAO, LPS 诱导的 BV2 小胶质细胞	雄性 C57BL/6 小鼠, BV2 小胶质细胞	CD16/32 ⁺ Iba1 ⁺ 细胞的比例 $\downarrow$; IL-6 $\downarrow$; JAK/STAT3 $\downarrow$	[78]
RhoA/ROCK	小白菊内酯	MCAO, LPS 诱导的人小胶质细胞	雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠, 人小胶质细胞	iNOS、CD32 和 CD16 $\downarrow$; IL-2、IL-1 β 、IL-6 和 CCL2 (MCP1) $\downarrow$; RhoA/ROCK/NF- κ B $\downarrow$ CD206、Arg1 和 TGF β $\uparrow$	[35]
	拟/伪人参皂苷 f11	pMCAO 和 OGD 小胶质细胞模型	SD 大鼠, 原发性小胶质细胞	IL-1 β 、IL-6、TNF- α $\downarrow$ RhoA/ROCK $\uparrow$	[96]
PPAR γ	黄芪甲苷 IV	tMCAO	雄性 SD 大鼠	CD86、iNOS $\downarrow$; TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 $\downarrow$; CD16/32 ⁺ Iba1 ⁺ 细胞数量 $\downarrow$ CD206、Arg-1、YM1/2 $\uparrow$; IL-10、TGF- β $\uparrow$; CD206 ⁺ Iba1 ⁺ 细胞数量 $\uparrow$; CD206 ⁺ /BDNF+ 和 CD206 ⁺ /IGF1 ⁺ 细胞数量 $\uparrow$; PPAR γ $\uparrow$	[40]
	银杏素	MCAO, OGD 细胞模型	雄性 SD 大鼠, 原代小胶质细胞	iNOS、IL-1 α 、TNF- α $\downarrow$; Iba1 ⁺ CD16 ⁺ 细胞数量 $\downarrow$ Arg1、IL-4 和 IL-10 $\uparrow$; Iba1 ⁺ CD206 ⁺ 细胞数量 $\uparrow$	[47]
JNK 和 NF- κ B	芍药苷	tMCAO, OGD 诱导的 BV2 细胞模型	雄性 SD 大鼠, BV-2 小胶质细胞	IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α $\downarrow$, JNK 和 NF- κ B $\downarrow$	[38]
NF- κ B	枸橼苷	MCAO, LPS 诱导的小鼠 BV2 细胞和原代小胶质细胞	雄性 C57BL/6J 小鼠, 小鼠 BV2 细胞和原代小胶质细胞	NO、COX-2、iNOS、PGE2 $\downarrow$; IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α $\downarrow$; ERK1/2、JNK 和 NF- κ B $\downarrow$	[51]
	Kellerin	MCAO, LPS 诱导的 BV2 小胶质细胞	雄性 SD 大鼠, BV2 小胶质细胞	TNF- α 、IL-6 $\downarrow$; NO、iNOS $\downarrow$; NF- κ B $\downarrow$; ROS、NADPH 氧化酶活性 $\downarrow$	[74]
	丹参酮 II A	MCAO 和 OGD 小胶质细胞模型	雄性 SD 大鼠, BV2 小胶质细胞	iNOS、IL-1 β 、IL-6、TNF- α $\downarrow$; CD11b、CD32 $\downarrow$; MDA $\downarrow$ SOD $\uparrow$; CD206、Arg-1、IL-10 $\uparrow$	[85]
NF- κ B/Nrf2	环黄芪醇	MCAO, LPS 诱导的 BV2 细胞模型	雄性 C57BL/6 小鼠, 小鼠小胶质细胞系 BV-2 细胞	CD16/32 $\downarrow$; IL-1 β 、IL-6、TNF- α $\downarrow$; iNOS、NO、ROS $\downarrow$; NF- κ B $\downarrow$; CD206 $\uparrow$; TGF- β 、IL-10 $\uparrow$; Nrf2 $\uparrow$ Caspase-3 $\downarrow$; Iba1 阳性细胞数量 $\downarrow$; TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 $\downarrow$; 减轻了 HT22 细胞的凋亡; NF- κ B $\downarrow$	[33]
SIRT1/NF- κ B	防风草内酯	MCAO/R, OGD 诱导的 BV2 细胞模型	雄性 SD 大鼠, BV2 小胶质细胞	SIRT1 $\uparrow$	[36]
COX-2/NF- κ B	黄芩素	LPS 激活的 BV-2 细胞	小鼠小胶质细胞系 BV-2	NO、IL-6、TNF- α $\downarrow$; ROS、COX-2 $\downarrow$; NF- κ B/p65 $\downarrow$	[44]
miR-155	白藜芦醇	MCAO, LPS 诱导的 BV2 小胶质细胞	雄性 C57BL 小鼠, BV2 小胶质细胞	CD32、IL-1 β $\downarrow$; IL-1、IL-6 $\downarrow$; miR-155 $\downarrow$ CD206、Arginase-1 $\uparrow$; IL-4、IL-10 $\uparrow$	[59]
Akt/mTOR/STAT3	6-姜酚	MCAO, LPS 诱导的原发性小胶质细胞	雄性 C57BL/6J 小鼠, 原发性小胶质细胞	NO、iNOS $\downarrow$; IL-1 β 和 IL-6 $\downarrow$; Akt-mTOR-STAT3 $\downarrow$	[61]

续表 1					
信号通路	成分	实验模型	实验对象	作用机制	文献
ROS/NF-κB	紫檀芪	MCAO/R, LPS 诱导的 BV-2 小胶质细胞	雄性 SD 大鼠, BV-2 小胶质细胞	iNOS, IL-1β ↓; ROS ↓; NF-κB ↓	[66]
Kv1.3 通道和 NF-κB	佛手柑内酯	MCAO, LPS 诱导的原发性小胶质细胞	C57BL/6J 小鼠, 原发性小胶质细胞	IL-1β, IL-6, TNF-α ↓; NF-κB ↓; Kv1.3 通道 ↓ CBR1 ↑;	[68]
MAPK 和 NF-κB	欧前胡素	tMCAO, LPS 诱导的原发性小胶质细胞	雄性 C57BL/6J 小鼠, 原发性小胶质细胞	iNOS, COX2, NO, PGE ₂ , IL-1β, IL-6, TNFα ↓; MAPK, NF-κB ↓	[75]
STAT5/NF-κB	蝙蝠葛碱	MCAO 和 OGD-R 原代小胶质细胞模型	雄性 C57BL/6J 小鼠, 原代小胶质细胞	Eotaxin, KC, TNF-α, IL-1α, IL-2β, IL-6, IL-12β, IL-17α, IL-1β ↓; STAT5, NF-κB ↓	[86]
Akt(Ser473)/GSK3β(Ser9)/Fyn	丹参素冰片酯	tMCAO, LPS 诱导的 BV2 细胞和原代小胶质细胞	雄性 C57BL/6 小鼠, 原代小胶质细胞和 BV2 小鼠小胶质细胞	IL-1β, IL-6, TNF-α ↓; NO, iNOS ↓; ROS ↓ NF-κB(p65) ↓ CD206, IL-10 ↑; HO-1 和 NQO1 ↑; Nrf2 ↑	[92]
—	隐丹参酮	tMCAO 和 OGD 小胶质细胞模型	雄性 C57BL/6J 小鼠, BV-2 小胶质细胞	CD16 ↓; IL-6, TNF-α, IL-1β, iNOS ↓; Caspase-3 ↓; CD206 ↑; IL-10, Arg1, Mrc1 ↑	[80]
—	阿魏酸乙酯	tMCAO, LPS 诱导的 BV2 小胶质细胞	雄性 C57BL/6 小鼠, BV2 小胶质细胞	IL-1β, IL-6, TNF-α, iNOS, COX-2, NO ↓; MAO-B ↓	[95]

注: ↑ 表示上调; ↓ 表示下调。

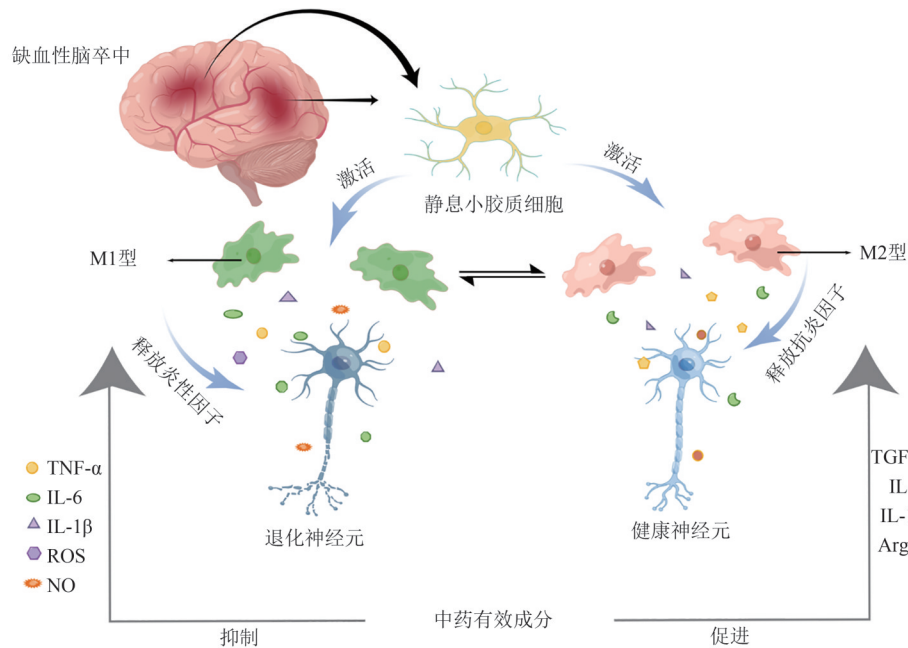


图1 中药有效成分调控小胶质细胞活化改善缺血性脑卒中的机制

3 结语与展望

小胶质细胞介导的神经炎症在缺血性脑卒中的病理机制中发挥重要作用,IS发生后,小胶质细胞迅速反应并激活,分化为不同的表型,起双向调节作用。其中M1表型被激活发挥促炎作用,M2表型被激活发挥抗炎作用。通过对动物模型和细胞模型的体内外实验研究表明,萜类、黄酮类、酚类、香豆素类、醌类以及生物碱类等中药活性成分对小胶质细胞介导的炎症反应具有双重作用。一方面能够抑制小胶质细胞M1表型极化,减少促炎细胞因子和促炎介质的产生;另一方面又可促进小胶质细胞M2表型极化,发挥抗炎作用,抑或同时通过抑制M1表型极化和促进M2表型极化,从而

起到减轻大脑神经炎症、缓解脑损伤和神经保护的作用。其机制主要涉及NF-κB/Nrf2、PI3K/Akt、JAK2/STAT3、PPARγ、MAPK等信号通路,通路之间协同、相互作用,共同发挥防治缺血性脑卒中的作用。目前,在临床应用中,中药对改善IS患者的神经功能缺损,缓解脑损伤等方面具有显著的临床疗效且安全性较高^[97]。但是,研究还存在一定的局限性:①促使细胞极化的研究仅限于动物实验和细胞实验,临床试验研究较少,缺乏临床试验来评估对患者的疗效;②目前研究多局限于对单一信号通路和单一靶点的调节作用,而中药有效成分对不同信号通路,不同靶点以及靶点和通路之间协同作用的机制缺乏深入研究;③目前许

多中药有效成分可抑制小胶质细胞的促炎作用,但对小胶质细胞抗炎作用研究较少,还需进一步探究。

在未来的研究中,应利用生物信息学、多组学、网络药理学和分子对接等技术手段深入探究中药活性成分对 IS 后小胶质细胞介导的神经炎症的多靶点,多通路的协同作用机制,中药活性成分的多重药理作用以及对小胶质细胞表型转化的影响,并在中医理论指导下,开展大规模高质量临床随机对照双盲实验,进一步确认其临床疗效。

【参考文献】

- [1] FEIGIN V L, BRAININ M, NORRVING B, et al. World stroke Organization (WSO): global stroke fact sheet 2022[J]. *Int J Stroke*, 2022, 17(1): 18 – 29.
- [2] SAINI V, GUADA L, YAVAGAL D R. Global epidemiology of stroke and access to acute ischemic stroke interventions [J]. *Neurology*, 2021, 97(20 Suppl 2): S6 – S16.
- [3] TUO Q Z, ZHANG S T, LEI P. Mechanisms of neuronal cell death in ischemic stroke and their therapeutic implications[J]. *Med Res Rev*, 2022, 42(1): 259 – 305.
- [4] STONESIFER C, COREY S, GHANEKAR S, et al. Stem cell therapy for abrogating stroke – induced neuroinflammation and relevant secondary cell death mechanisms [J]. *Prog Neurobiol*, 2017, 158: 94 – 131.
- [5] BOLTZE J, PEREZ – PINZON M A. Focused update on stroke neuroimmunology: current progress in preclinical and clinical research and recent mechanistic insight[J]. *Stroke*, 2022, 53(5): 1432 – 1437.
- [6] GOSHI N, MORGAN R K, LEIN P J, et al. A primary neural cell culture model to study neuron, astrocyte, and microglia interactions in neuroinflammation[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 155.
- [7] MA Y, WANG J, WANG Y, et al. The biphasic function of microglia in ischemic stroke[J]. *Prog Neurobiol*, 2017, 157: 247 – 272.
- [8] GURUSWAMY R, ELALI A. Complex roles of microglial cells in ischemic stroke pathobiology: new insights and future directions[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3): 496.
- [9] XU S, LU J, SHAO A, et al. Glial cells: role of the immune response in ischemic stroke[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 294.
- [10] 陈孝男, 杨爱琳, 赵亚楠, 等. 缺血性脑中风的发病机制及其常用治疗中药研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(3): 422 – 432.
- [11] ZHU T, WANG L, FENG Y, et al. Classical Active ingredients and extracts of Chinese herbal medicines: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and molecular mechanisms for ischemic stroke[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 8868941.
- [12] GU Y, CHEN J, SHEN J. Herbal medicines for ischemic stroke: combating inflammation as therapeutic targets [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2014, 9(3): 313 – 339.
- [13] CHEN Y, PENG F, XING Z, et al. Beneficial effects of natural flavonoids on neuroinflammation [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1006434.
- [14] GINHOUX F, GRETER M, LEBOEUF M, et al. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages [J]. *Science*, 2010, 330(6005): 841 – 845.
- [15] KIERDORF K, ERNY D, GOLDMANN T, et al. Microglia emerge from erythromyeloid precursors via Pu. 1 – and Irf8 – dependent pathways[J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16(3): 273 – 280.
- [16] GUTTENPLAN K A, LIDDELOW S A. Astrocytes and microglia: models and tools[J]. *J Exp Med*, 2019, 216(1): 71 – 83.
- [17] HICKMAN S, IZZY S, SEN P, et al. Microglia in neurodegeneration[J]. *Nat Neurosci*, 2018, 21(10): 1359 – 1369.
- [18] XIONG X Y, LIU L, YANG Q W. Functions and mechanisms of microglia/macrophages in neuroinflammation and neurogenesis after stroke[J]. *Prog Neurobiol*, 2016, 142: 23 – 44.
- [19] AMOR S, WOODROOFE M N. Innate and adaptive immune responses in neurodegeneration and repair [J]. *Immunology*, 2014, 141(3): 287 – 291.
- [20] MEHL L C, MANJALLY A V, BOUADI O, et al. Microglia in brain development and regeneration [J]. *Development*, 2022, 149 (8) : dev200425.
- [21] BRUTTGER J, KARRAM K, WÖRTGE S, et al. Genetic cell ablation reveals clusters of local self – renewing microglia in the mammalian central nervous system [J]. *Immunity*, 2015, 43 (1) : 92 – 106.
- [22] VIDAL – ITRIAGO A, RADFORD R, ARAMIDEH J A, et al. Microglia morphophysiological diversity and its implications for the CNS [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 997786.
- [23] WOLF S A, BODDEKE H W, KETTENMANN H. Microglia in physiology and disease[J]. *Annu Rev Physiol*, 2017, 79: 619 – 643.
- [24] XIE D, HE M, HU X. Microglia/macrophage diversities in central nervous system physiology and pathology [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(12): 1287 – 1289.
- [25] ANTHONY S, CABANTAN D, MONSOUR M, et al. Neuroinflammation, stem cells, and stroke[J]. *Stroke*, 2022, 53(5): 1460 – 1472.
- [26] PEREGO C, FUMAGALLI S, DE SIMONI MG. Temporal pattern of expression and colocalization of microglia/macrophage phenotype markers following brain ischemic injury in mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2011, 8: 174.
- [27] WEST A P, BRODSKY I E, RAHNER C, et al. TLR signalling augments macrophage bactericidal activity through mitochondrial ROS[J]. *Nature*, 2011, 472(7344): 476 – 480.
- [28] CHEN A Q, FANG Z, CHEN X L, et al. Microglia – derived TNF – α mediates endothelial necroptosis aggravating blood brain – barrier disruption after ischemic stroke [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(7): 487.
- [29] ORTEGA – GÓMEZ A, PERRETTI M, SOEHNLEIN O. Resolution of inflammation: an integrated view [J]. *EMBO Mol Med*, 2013, 5(5): 661 – 674.
- [30] ZHANG N N, PARK D K, PARK H J. The inhibitory activity of atractylenolide III, a sesquiterpenoid, on IgE – mediated mast cell activation and passive cutaneous anaphylaxis (PCA) [J]. *J Ethnopharmacol*. 2013, 145(1): 278 – 285.
- [31] ZHANG X M, ZHANG L, WANG G, et al. Suppression of mitochondrial fission in experimental cerebral ischemia: the potential neuroprotective target of p38 MAPK inhibition [J]. *Neurochem Int*,

- 2015,90:1–8.
- [32] ZHOU K, CHEN J, WU J, et al. Atractylenolide III ameliorates cerebral ischemic injury and neuroinflammation associated with inhibiting JAK2/STAT3/Drp1 – dependent mitochondrial fission in microglia[J]. *Phytomedicine*, 2019, 59: 152922.
- [33] CHEN T, LI Z, LI S, et al. Cycloastragenol suppresses M1 and promotes M2 polarization in LPS – stimulated BV – 2 cells and ischemic stroke mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 113 (Pt A) : 109290.
- [34] FREUND R A, GOBRECHT P, FISCHER D, et al. Advances in chemistry and bioactivity of parthenolide [J]. *Nat Prod Rep*, 2020, 37(4): 541 – 565.
- [35] ZHANG Y, MIAO L, PENG Q, et al. Parthenolide modulates cerebral ischemia – induced microglial polarization and alleviates neuroinflammatory injury via the RhoA/ROCK pathway [J]. *Phytomedicine*, 2022, 105: 154373.
- [36] HU C, ZHANG S, CHEN Q, et al. Ovatodiolide protects ischemia – reperfusion – induced neuronal injury via microglial neuroinflammation via mediating SIRT1/NF – κ B pathway [J]. *Brain Res Bull*, 2022, 180: 97 – 107.
- [37] XIN Q, YUAN R, SHI W, et al. A review for the anti – inflammatory effects of paeoniflorin in inflammatory disorders [J]. *Life Sci*, 2019, 237: 116925.
- [38] TANG H, WU L, CHEN X, et al. Paeoniflorin improves functional recovery through repressing neuroinflammation and facilitating neurogenesis in rat stroke model [J]. *Peer J*, 2021, 9: e10921.
- [39] LU T, LI H, ZHOU Y, et al. Neuroprotective effects of alisol A 24 – acetate on cerebral ischaemia – reperfusion injury are mediated by regulating the PI3K/AKT pathway [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 37.
- [40] LI L, GAN H, JIN H, et al. Astragaloside IV promotes microglia/macrophages M2 polarization and enhances neurogenesis and angiogenesis through PPAR γ pathway after cerebral ischemia/reperfusion injury in rats [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 92: 107335.
- [41] DINDA B, DINDA S, DASSHARMA S, et al. Therapeutic potentials of baicalin and its aglycone, baicalein against inflammatory disorders [J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 131: 68 – 80.
- [42] YANG S, WANG H, YANG Y, et al. Baicalein administered in the subacute phase ameliorates ischemia – reperfusion – induced brain injury by reducing neuroinflammation and neuronal damage [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117: 109102.
- [43] RAN Y, QIE S, GAO F, et al. Baicalein ameliorates ischemic brain damage through suppressing proinflammatory microglia polarization via inhibiting the TLR4/NF – κ B and STAT1 pathway [J]. *Brain Res*, 2021, 1770: 147626.
- [44] YAN J J, DU G H, QIN X M, et al. Baicalein attenuates the neuroinflammation in LPS – activated BV – 2 microglial cells through suppression of pro – inflammatory cytokines, COX2/NF – κ B expressions and regulation of metabolic abnormality [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 79: 106092.
- [45] ADNAN M, RASUL A, HUSSAIN G, et al. Ginkgetin: a natural biflavone with versatile pharmacological activities [J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 145: 111642.
- [46] LI Q, YE T, LONG T, et al. Ginkgetin exerts anti – inflammatory effects on cerebral ischemia/reperfusion – induced injury in a rat model via the TLR4/NF – κ B signaling pathway [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2019, 83(4): 675 – 683.
- [47] TANG T, WANG X, QI E, et al. Ginkgetin promotes M2 polarization of microglia and exert neuroprotection in ischemic stroke via modulation of PPAR γ pathway [J]. *Neurochem Res*, 2022, 47 (10) : 2963 – 2974.
- [48] KANG G D, KIM D H. Poncirin and its metabolite ponciretin attenuate colitis in mice by inhibiting LPS binding on TLR4 of macrophages and correcting Th17/Treg imbalance [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 189: 175 – 185.
- [49] AFRIDI R, KHAN AU, KHALID S, et al. Anti – hyperalgesic properties of a flavanone derivative Poncirin in acute and chronic inflammatory pain models in mice [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2019, 20(1): 57.
- [50] SARALAMMA V V, NAGAPPAN A, HONG G E, et al. Poncirin induces apoptosis in AGS human gastric cancer cells through extrinsic apoptotic pathway by up – regulation of Fas ligand [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(9): 22676 – 22691.
- [51] YANG L X, CHEN F Y, YU H L, et al. Poncirin suppresses lipopolysaccharide (LPS) – induced microglial inflammation and ameliorates brain ischemic injury in experimental stroke in mice [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(21): 1344.
- [52] MO Z T, LIAO Y L, ZHENG J, et al. Icaritin protects neurons from endoplasmic reticulum stress – induced apoptosis after OGD/R injury via suppressing IRE1 α – XBP1 signaling pathway [J]. *Life Sci*, 2020, 255: 117847.
- [53] DAI M, CHEN B, WANG X, et al. Icaritin enhance mild hypothermia – induced neuroprotection via inhibiting the activation of NF – κ B in experimental ischemic stroke [J]. *Metab Brain Dis*, 2021, 36(7): 1779 – 1790.
- [54] WU C T, YANG T H, CHEN M C, et al. Therapeutic effect of icaritin on cerebral ischemia – reperfusion – induced senescence and apoptosis in an acute ischemic stroke mouse model [J]. *Molecules*, 2022, 27(18): 5783.
- [55] 唐冰雪, 张源文, 吴雅晨, 等. 淫羊藿苷对脑缺血再灌注大鼠的神经保护及小胶质细胞 TLR4/NF – κ B 通路的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(22): 47 – 52.
- [56] TIAN B, LIU J. Resveratrol: a review of plant sources, synthesis, stability, modification and food application [J]. *J Sci Food Agric*, 2020, 100(4): 1392 – 1404.
- [57] FU W, ZHUANG W, ZHOU S, et al. Plant – derived neuroprotective agents in Parkinson’s disease [J]. *Am J Transl Res*, 2015, 7 (7) : 1189 – 1202.
- [58] LOFRUMENTO DD, NICOLARDI G, CIANCIULLI A, et al. Neuroprotective effects of resveratrol in an MPTP mouse model of Parkinson’s – like disease: possible role of SOCS – 1 in reducing pro – inflammatory responses [J]. *Innate Immun*, 2014, 20 (3) : 249 – 260.
- [59] MA S, FAN L, LI J, et al. Resveratrol promoted the M2 polarization

- of microglia and reduced neuroinflammation after cerebral ischemia by inhibiting miR-155 [J]. *Int J Neurosci*, 2020, 130 (8) : 817-825.
- [60] KOCH W, KUKULA-KOCH W, MARZEC Z, et al. Application of chromatographic and spectroscopic methods towards the quality assessment of ginger (*Zingiber officinale*) rhizomes from ecological plantations[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2):452.
- [61] LIU Y, DENG S, ZHANG Z, et al. 6-Gingerol attenuates microglia-mediated neuroinflammation and ischemic brain injuries through Akt-mTOR-STAT3 signaling pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 883:173294.
- [62] AMOAH S K, SANDJO L P, KRATZ J M, et al. Rosmarinic acid-pharmaceutical and clinical aspects [J]. *Planta Med*, 2016, 82(5) : 388-406.
- [63] 刘书涵. 迷迭香酸通过调节小胶质细胞极化表型减轻缺血性脑卒中损伤的机制研究[D]. 长春:吉林大学, 2022:3-10.
- [64] OBRADOR E, SALVADOR-PALMER R, JIHAD-JEBBAR A, et al. Pterostilbene in cancer therapy [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(3):492.
- [65] LIN W S, LELAND J V, HO C T, et al. Occurrence, bioavailability, anti-inflammatory, and anticancer effects of pterostilbene [J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(46):12788-12799.
- [66] LIU J, XU J, MI Y, et al. Pterostilbene alleviates cerebral ischemia and reperfusion injury in rats by modulating microglial activation[J]. *Food Funct*, 2020, 11(6):5432-5445.
- [67] QUETGLAS-LLABRÉS M M, QUISPE C, HERRERA-BRAVO J, et al. Pharmacological properties of bergapten: mechanistic and therapeutic aspects [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 8615242.
- [68] GAO S, ZOU X, WANG Z, et al. Bergapten attenuates microglia-mediated neuroinflammation and ischemic brain injury by targeting Kv1.3 and Carbonyl reductase 1 [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 933: 175242.
- [69] MOLINA-JIMÉNEZ M F, SÁNCHEZ-REUS M I, CASCALES M, et al. Effect of fraxetin on antioxidant defense and stress proteins in human neuroblastoma cell model of rotenone neurotoxicity comparative study with myricetin and N-acetylcysteine [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2005, 209(3):214-225.
- [70] WITAICENIS A, SEITO L N, SILVEIRA CHAGAS A D A, et al. Antioxidant and intestinal anti-inflammatory effects of plant-derived coumarin derivatives [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21 (3) : 240-246.
- [71] YAO Y, ZHAO X, XIN J, et al. Coumarins improved type 2 diabetes induced by high-fat diet and streptozotocin in mice via antioxidation [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2018, 96(8):765-771.
- [72] ZHANG Y, WANG L, DENG Y, et al. Fraxetin suppresses proliferation of non-small-cell lung cancer cells via preventing activation of signal transducer and activator of transcription 3[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2019, 248(1):3-12.
- [73] DENG S J, GE J W, XIA S N, et al. Fraxetin alleviates microglia-mediated neuroinflammation after ischemic stroke [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(8):439.
- [74] MI Y, JIAO K, XU J K, et al. Kellin from *Ferula sinkiangensis* exerts neuroprotective effects after focal cerebral ischemia in rats by inhibiting microglia-mediated inflammatory responses [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 269:113718.
- [75] GE J W, DENG S J, XUE Z W, et al. Imperatorin inhibits mitogen-activated protein kinase and nuclear factor kappa-B signaling pathways and alleviates neuroinflammation in ischemic stroke [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28(1):116-125.
- [76] CHAE U, MIN J S, LEE H, et al. Chrysophanol suppresses pro-inflammatory response in microglia via regulation of Drp1-dependent mitochondrial fission [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2017, 39(5):268-275.
- [77] YE T, LI X, ZHOU P, et al. Chrysophanol improves memory ability of d-galactose and A β_{25-35} treated rat correlating with inhibiting tau hyperphosphorylation and the CaM-CaMKIV signal pathway in hippocampus[J]. *Biotech*, 2020, 10(3):111.
- [78] LIU X, ZHANG X, CHEN J, et al. Chrysophanol facilitates long-term neurological recovery through limiting microglia-mediated neuroinflammation after ischemic stroke in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 112:109220.
- [79] SUN P P, YUAN F, XU J, et al. Cryptotanshinone ameliorates hepatic normothermic ischemia and reperfusion injury in rats by anti-mitochondrial apoptosis [J]. *Biol Pharm Bull*, 2014, 37 (11) : 1758-1765.
- [80] MAO Y, QU Y, WANG Q. Cryptotanshinone reduces neurotoxicity induced by cerebral ischemia-reperfusion injury involving modulation of microglial polarization [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2021, 39(3):209-220.
- [81] PAN Y, QIAN J X, LU S Q, et al. Protective effects of tanshinone IIA sodium sulfonate on ischemia-reperfusion-induced myocardial injury in rats [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2017, 20(3):308-315.
- [82] YE T, LI Y, XIONG D, et al. Combination of Danshen and ligustrazine has dual anti-inflammatory effect on macrophages and endothelial cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 266:113425.
- [83] WANG L, XIONG X, ZHANG X, et al. Sodium tanshinone IIA sulfonate protects against cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting autophagy and inflammation [J]. *Neuroscience*, 2020, 441: 46-57.
- [84] HUANG Y, LONG X, TANG J, et al. The attenuation of traumatic brain injury via inhibition of oxidative stress and apoptosis by tanshinone IIA [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:4170156.
- [85] SONG Z, FENG J, ZHANG Q, et al. Tanshinone IIA protects against cerebral ischemia reperfusion injury by regulating microglial activation and polarization via NF- κ B pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:641848.
- [86] PU Z, XIA S, SHAO P, et al. Regulation of microglia-activation-mediated neuroinflammation to ameliorate ischemia-reperfusion injury via the STAT5-NF- κ B pathway in ischemic stroke [J]. *Brain Sci*, 2022, 12(9):1153.
- [87] XIAO J, HAO T, CHEN G, et al. Natural neuroprotective alkaloids from *Stephania japonica* (Thunb.) Miers [J]. *Bioorg Chem*, 2019, 91:103175.

- [88] HAO T, YANG Y, LI N, et al. Inflammatory mechanism of cerebral ischemia – reperfusion injury with treatment of stepharine in rats[J]. *Phytomedicine*, 2020, 79: 153353.
- [89] LIAO S, HAN L, ZHENG X, et al. Tanshinol borneol ester, a novel synthetic small molecule angiogenesis stimulator inspired by botanical formulations for angina pectoris[J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(17): 3143 – 3160.
- [90] 贾璞, 廖莎, 杨璐萌, 等. “良关系”化合物丹参素冰片酯抗神经炎症作用[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2019, 33(9): 709.
- [91] WANG J, XU P, XIE X, et al. DBZ (Danshensu Bingpian Zhi), a novel natural compound derivative, attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E – Deficient mice [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(10): e006297.
- [92] LIAO S, WU J, LIU R, et al. A novel compound DBZ ameliorates neuroinflammation in LPS – stimulated microglia and ischemic stroke rats: role of Akt (Ser473)/GSK3 β (Ser9) – mediated Nrf2 activation[J]. *Redox Biol*, 2020, 36: 101644.
- [93] LIU M, LI H, ZHANG L, et al. Cottonseed oil alleviates ischemic stroke – induced oxidative stress injury via activating the Nrf2 signaling pathway[J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(6): 2494 – 2507.
- [94] LIU M, XU Z, WANG L, et al. Cottonseed oil alleviates ischemic stroke injury by inhibiting the inflammatory activation of microglia and astrocyte[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 270.
- [95] ZOU X, GAO S, LI J, et al. A monoamine oxidase B inhibitor ethyl ferulate suppresses microglia – mediated neuroinflammation and alleviates ischemic brain injury [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1004215.
- [96] LIU Y, WU C, HOU Z, et al. Pseudoginsenoside – F11 accelerates microglial phagocytosis of myelin debris and attenuates cerebral ischemic injury through complement receptor 3 [J]. *Neuroscience*, 2020, 426: 33 – 49.
- [97] 赵欣, 周明. 中医药治疗缺血性中风的研究进展[J]. *医学综述*, 2021, 27(22): 4548 – 4552.

(收稿日期: 2023 – 06 – 16)

Research Progress on the Mechanism of Effective Components of Traditional Chinese Medicine Regulating Microglia to Improve Ischemic Stroke

LUAN Xiao, LYU Shimeng, SUN Peng, MA Yuexiang[✉]

(Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

【Abstract】 Microglia – mediated inflammatory responses play an important role in the pathogenesis of ischemic stroke (IS). Through the organization and analysis of relevant literature in the past three years, it was found that microglia play a dual role in the pathological development, progression, and outcome of IS. M1 – type microglia have pro – inflammatory effects, while M2 – type microglia exert anti – inflammatory effects. Traditional Chinese medicine has the characteristics of multiple targets, multiple pathways, and bidirectional regulation. Its active components (such as terpenoids, flavonoids, and coumarins) can promote the polarization of microglia from M1 type to M2 type by regulating JAK2/STAT3/Drp, NF – κ B/Nrf2, JAK/STAT3, PI3K/Akt and other pathways, reduce the release of pro – inflammatory mediators such as IL – 1 β , NO and TNF – α , and increase the expression of anti – inflammatory mediators such as IL – 10, TGF – β and Arg – 1. Therefore, traditional Chinese medicine can reduce nerve function defect, reduce neuroinflammatory reaction, alleviate brain injury, and play a neuroprotective role. It can provide reference for the prevention and treatment of IS and the development of new drugs for IS, and can be expected to become an effective strategy for the treatment of IS.

【Key words】 Microglia; Ischemic stroke; Effective ingredients of traditional Chinese medicine; Research progress