

天然产物靶向调控神经胶质细胞改善认知功能障碍的研究进展

张焱¹ 欧逢莲¹ 黄国玉¹ 谷缘² 张艳² (通讯作者)

1.成都大学食品与生物工程学院 成都 610106

2.成都大学基础医学院 成都 610106

【摘要】：认知功能障碍是海马、皮层等部位出现异常，导致记忆、学习、执行、表达、理解等能力降低或功能受损的综合性障碍。神经胶质细胞主要包括星形胶质细胞、小胶质细胞、少突胶质细胞等，起着构建血脑屏障、参与信息传递和免疫应答、形成神经血管单元等多种功能。已有大量研究表明，神经胶质细胞，特别是星形胶质细胞和小胶质细胞，在认知功能障碍发病过程中起着关键作用。天然产物是指动、植物提取物或昆虫、海洋生物、微生物体内的组成成分或代谢产物，具有多药理效应、多作用靶点、毒性相对较小的特点，在改善认知功能障碍方面具有显著优势。本文主要综述了近年来天然产物靶向调控胶质细胞改善认知功能障碍的研究进展，以期对相关天然产物的开发及应用提供理论参考。

【关键词】：天然产物；认知功能障碍；星形胶质细胞；小胶质细胞

DOI:10.12417/2982-3676.25.02.024

认知功能障碍主要表现为学习、记忆等能力降低，其原因主要包括自然衰老、颅脑外伤、脑血管病、阿尔兹海默症及其他疾病引起的脑组织损伤^[1]。认知功能障碍的主要病变部位位于大脑中的海马神经元，在疾病发病过程中会出现如神经元过度凋亡、细胞自噬、神经炎症、突触可塑性降低等病理变化^[2]。近年来，随着对认知功能障碍相关研究的逐步深入，发现神经胶质细胞特别是星形胶质细胞和小胶质细胞在不同原因导致的认知障碍进程中，都会有一定程度的病理改变。由此推断，靶向调控神经胶质细胞是治疗认知功能障碍的可行方向之一。天然产物主要包括黄酮、生物碱、皂苷等化学成分，具有多组分、多通路多靶点发挥功效、毒副作用小等优点^[3]。

近年来，已有诸多研究发现天然产物可以通过协同恢复胶质-神经元稳态，调控神经胶质细胞的增殖和分化，起到改善认知障碍的作用。因此，本文就天然产物干预神经胶质细胞从而改善认知功能障碍进行综述，以期对相关天然产物的开发及应用提供理论依据。

1 神经胶质细胞与认知功能障碍

1.1 星形胶质细胞在认知功能障碍中的作用

星形胶质细胞作为中枢神经系统中最丰富的细胞类型，在血脑屏障的形成、神经递质稳态、突触活动、信息传递、神经元支持、代谢和神经可塑性中起着至关重要的作用^[4]。研究表明，在星形胶质细胞异常激活与增殖的情况下，促炎因子释放

增多引起的神经炎症是导致认知障碍产生的一大重要因素^[5]。此外，线粒体在星形胶质细胞的增殖中起着关键作用。星形胶质细胞线粒体受损会引发线粒体来源活性氧产生增多，进而引发星形胶质细胞增生，炎症扩散，进而引发认知功能异常^[6]。当脑内出现 A β 、tau 或缺血损伤时，小胶质细胞释放的白细胞介素-1 (IL-1)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和补体 C1q 三联信号会诱导星形胶质细胞向 A1 型转化，加剧突触丢失和神经元死亡，是导致认知障碍发生的重要因素^[7]。而 A2 型反应性星形胶质细胞可以分泌神经营养因子，调节血脑屏障完整性，促进血管稳态和类淋巴引流，减少神经炎症，具有神经保护作用^[8]。

1.2 小胶质细胞在认知功能障碍中的作用

小胶质细胞作为中枢神经系统的常驻免疫细胞，在生理状态下可通过吞噬凋亡细胞和修剪多余突触维持神经网络稳态。研究表明，一旦微环境失衡，小胶质细胞可以通过其极化介导神经炎症以及对突触的自噬和可塑性的调节从而成为认知功能障碍进展的核心推手^[9]。根据激活的表型不同，小胶质细胞可以产生细胞毒性或发挥神经保护作用。其中 M1 (促炎型) 的特征是通过 iNOS/NOS2 的上调产生炎症介质 (白细胞介素 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 等) 和一氧化氮 (NO)，炎症介质和神经毒性分子分泌过多导致正常细胞死亡，进而对机体造成损害，M2 (抗炎型) 极化是通过抗炎细胞因子 (IL-4 和 IL-10) 的处理实现，如 IL-10、TGF- β 、CSF1 可诱导多种极化方案，响应

作者简介：张焱，女，硕士在读，研究方向：中药药效物质基础及作用机制研究。

欧逢莲，出生年：1999年，性别：女，民族：汉，籍贯：四川大竹，单位：成都大学，职称：无，学位：硕士，主要研究方向：药食同源植物药效物质基础及作用机制研究。

黄国玉，出生年：2001.06，性别：女，民族：汉族，籍贯：四川金堂，单位：成都大学，学位：在读硕士，主要研究方向：中药药效物质基础及作用机制研究。

通讯作者：张艳，女，副研究员，医学博士，研究方向：中药药效物质基础及作用机制研究。

基金项目：国家自然科学基金 (82204728)。

炎症而下调、保护或修复,发挥神经保护作用,有助于神经元再生,改善认知障碍^[10]。此外,小胶质细胞胰岛素受体(IR)下调可触发代谢重编程,导致糖酵解过度激活和A β 吞噬能力下降,促进阿尔茨海默病(AD)等认知障碍疾病的进展^[11]。

2 天然产物干预神经胶质细胞改善认知功能障碍的机制

2.1 多酚类

迷迭香酸是从迷迭香中提取的一种天然水溶性多酚化合物。Liu等研究显示,迷迭香酸能通过调节RACK1/HIF-1 α 通路,抑制脂多糖(LPS)或脓毒症相关小胶质细胞M1极化改善认知障碍^[12]。此外,缺氧/缺血损伤后,迷迭香酸可促进少突胶质细胞祖细胞在脑室下区域的增殖,在一定程度上减慢少突胶质细胞标记物Olig2和髓磷脂碱性蛋白的表达,并减缓少突胶质细胞凋亡标记物DNA结合抑制剂2的增加,进而改善缺氧或缺血引起的认知功能障碍^[13]。白藜芦醇是一种具有多种生物活性的小分子天然多酚类化合物。Feng等研究表明,白藜芦醇通过抑制Caspase-1和IL-1 β 的过表达,减少A β 刺激的IkB α 降解和NF- κ B磷酸化,抑制A β 诱导的小胶质细胞增殖和活化,并抑制其释放促炎细胞因子IL-6和TNF- α ,最终通过抑制TXNIP/TRX/NLRP3信号通路,保护小胶质细胞,改善阿尔兹海默症引起的认知障碍^[14]。此外,还有研究表明,白藜芦醇还可通过激活SIRT1/PGC-1通路增加突触素促进胶质细胞和神经元的突触修复、再生和重塑以改善创伤性脑损伤后的认知障碍^[15]。

2.2 黄酮类

黄芩苷是从黄芩根中分离出的一种黄酮类化合物,Jin等的研究表明,黄芩苷可通过抑制NLRP3炎性小体和TLR4/NF- κ B信号通路的激活,有效减少APP/PS1小鼠和LPS/A β 刺激的BV2中活化的小胶质细胞和促炎细胞因子的数量,以及神经炎症介导的神经元凋亡,减轻AD所致空间记忆功能障碍^[16]。于文静等的研究表明,黄芩苷可能通过抑制TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路激活脑内小胶质细胞活化,发挥神经保护作用,提高STZ诱导的AD模型动物学习记忆能力^[17]。此外,葛根素亦可通过抑制TLR4/MYD88/TRAF6信号通路及小胶质细胞活化,提高LPS诱导的脓毒症小鼠的脑血流,改善其认知功能^[18]。He等人通过体内-体外模型探讨圣草酚改善神经炎症及认知障碍的作用及机制,研究表明,圣草酚可通过抑制TLR4、MAPKs和PI3K/Akt,激活Sirt1信号通路,从而阻断NF- κ B的下游易位,抑制小胶质细胞的活化和炎症因子的释放改善AD小鼠的记忆障碍^[19]。

2.3 皂苷类

黄芪甲苷作为黄芪的主要活性成分之一,被广泛用于多种疾病的治疗。近年研究表明,黄芪甲苷IV可通过Nrf2/Keap1/

HO-1/NQO1通路发挥抗炎作用,减少T2DM小鼠小胶质细胞活化和促炎细胞因子的产生,改善糖尿病认知障碍^[20]。此外,AS-IV还可抑制氧化应激和神经胶质细胞活化,通过调节SIRT1/Nrf2信号促进慢性脑低灌注后成熟少突胶质细胞的存活,从而改善认知功能和蛋白质损伤^[21]。人参皂苷Rg1是一种源自人参的天然化合物,具有抗炎、抗疲劳、抗氧化、神经保护等广泛的药理活性。研究表明,人参皂苷Rg1可抑制星形胶质细胞增殖和小胶质细胞从M2到M1表型的极化,保护了神经元活力,抑制小胶质细胞的IL-6和TNF- α 促炎因子分泌,并阻断NF- κ B-p65核易位,改善化疗诱发的认知功能下降^[22]。近年来,随着抑郁症患病率的逐年上升,由抑郁症导致的认知障碍患者人数随之递增。Xia等研究表明,人参皂苷Rg1可以诱导Cx43的上调和磷酸化Cx43的下调,从而改善CORT诱导的前额叶皮质和海马星形胶质细胞中细胞间通讯的损伤,改善抑郁导致的认知障碍^[23]。

2.4 多糖类

枸杞多糖具有抗氧化、抗炎、抗衰老等生物活性,研究表明,枸杞多糖可能通过稳定线粒体分裂/融合失衡和自噬,减少星形细胞IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的释放,从而减轻海马神经元的损伤,改善双侧卵巢切除小鼠认知功能损害^[24]。此外,枸杞多糖也可通过抑制LPS诱导的小胶质BV2细胞NF- κ B/COX-2通路,降低小胶质细胞的活化,减轻氧化应激和炎症反应^[25]。灰树花多糖可以激活小胶质细胞和星形胶质细胞,促进小胶质细胞向A β 斑块募集,并增强A β 吞噬作用,从而减轻APP/PS1小鼠的A β 负荷以及皮质和海马的病理变化^[26]。金钗石斛多糖能降低LPS诱导的IL-1 β 、TNF- α 、COX-2基因表达水平,减少胶质细胞激活、减轻神经元损伤^[27]。此外,还有研究发现益智仁中分离得到的一种新型酸性多糖可显著抑制LPS刺激的BV2小胶质细胞中NO的产生,并显著降低AD模型小鼠脑内NO、PGE2、TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子表达,改善其学习和记忆能力^[28]。

2.5 其他

丹参酮IIA是从中药丹参中分离出来的活性化合物,被广泛应用于心脑血管疾病的预防及治疗。目前,血管性痴呆已成为继阿尔兹海默病之后最为常见的痴呆类型。有研究表明,丹参酮IIA能够通过RAGE/NF- κ B信号通路减少活化的小胶质细胞和星形胶质细胞的数量、减少其分泌促炎因子,从而达到减轻神经炎症、改善AD导致的认知障碍的作用^[29]。红景天苷具有保护心脑血管、抗肿瘤、抗衰老、调节免疫、保护神经等作用。有研究表明,红景天苷能够抑制小鼠海马和小胶质细胞中的AMPK/PPAR γ 信号通路,使小胶质细胞表现出抗炎活性向M2型转化,从而改善围手术期神经认知障碍^[30]。此外,红景天苷还可以通过抑制NF- κ B途径和内质网应激来抑制脂多糖诱导的小胶质细胞活化,从而抑制iNOS和COX-2 mRNA和

蛋白质的表达,改善神经退行性疾病导致的认知功能障碍^[31]。有研究发现,作为山茱萸成熟果实中分离出的主要活性成分,山茱萸环烯醚萜苷可抑制 M1 型小胶质细胞,促进 M2 型小胶质细胞表达,通过抑制 NLRP3/calpain 信号通路,降低炎症小体介导的促炎细胞因子 IL-5, IL-6, IL-17 等的产生,减轻神经炎症,改善认知障碍^[32]。

3 总结与展望

天然产物可通过多靶点、多通路方式调控胶质细胞稳态,显著改善认知功能。部分天然产物能通过抑制小胶质 M1 促炎

极化,促进 M2 修复表型,下调 NF- κ B/NLRP3 通路,同时激活星形胶质细胞的 A2 保护表型,增强 BDNF/GDNF 分泌,提升突触可塑性等途径,逆转 AD、T2DM 等模型的学习记忆缺陷。然而,当前研究尚存在靶细胞亚型特异性不足、血脑屏障穿透机制未明、长期安全性数据缺乏等问题。未来可结合单细胞测序、空间转录组和类器官模型,解析不同胶质细胞亚群在认知中的关键作用,明确天然产物的精准药效靶点;并利用网络药理学-分子对接-体内 CRISPR 验证,构建“成分-靶点-通路-表型”网络;推动以胶质细胞为核心的天然产物防治认知功能障碍的应用。

参考文献:

- [1] 刘菲菲,钟艳,陈丽萍,等.中药调控 PI3K/Akt 信号通路改善认知障碍的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2023;1-12.
- [2] Lyu F,Wu D,Wei C,et al.Vascular cognitive impairment and dementia in type 2 diabetes mellitus:An overview[J].Life Sciences, 2020,254:117771.
- [3] 王迎紫,文家斌,李龔.天然产物抑制小胶质细胞活化的作用机制研究进展[J].山东医药,2023,63(29):87-89.
- [4] Hanani M,Verkhatsky A.Satellite Glial Cells and Astrocytes,a Comparative Review[J].Neurochemical Research,2021,46(10):1-13.
- [5] Lee S,Park JY,Lee WH,et al.Lipocalin-2 Is an Autocrine Mediator of Reactive Astrocytosis[J].J Neurosci,2009,29(1):234-249.
- [6] 任怡稚.消退素 D1 通过保护星形胶质细胞的线粒体功能改善脑创伤后认知障碍[D].江苏,南京医科大学,2020
- [7] Liddelow SA,Guttenplan KA,Clarke LE,et al.Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia[J].Nature,2017,541(7638):481-487.
- [8] Escartin C,Galea E,Lakatos A.Reactive astrocyte nomenclature,definitions,and future directions[J].Nat Neurosci,2021,24(3):312-325.
- [9] 张淼,马帅,张思琪,等.阿尔茨海默病中小胶质细胞的作用及针刺干预研究概况[J].世界中医药,2024;19(1):120-123+127.
- [10] 裴慧,张宁,赵娟,等.星形胶质细胞-小胶质细胞交互作用及其在阿尔兹海默病中的研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2022,24(11):93-97.
- [11] Sun M,Mi W.Microglial insulin resistance drives neurodegeneration[J].Trends Endocrinol Metab,2025,36(8):696-698.
- [12] Liu DY,Wu Y,Fu ZQ.Rosmarinic acid against cognitive impairment via RACK1/HIF-1 α regulated microglial polarization in sepsis-surviving mice[J].Chemico-Biological Interactions,2024,388:110830.
- [13] Li M,Cui MM,Kenechukwu NA.Rosmarinic acid ameliorates hypoxia/ischemia induced cognitive deficits and promotes remyelination [J].Neural Regeneration Research,2020,15(5):894-902.
- [14] Feng L,Zhang L.Resveratrol Suppresses A β -Induced Microglial Activation Through the TXNIP/TRX/NLRP3 Signaling Pathway[J].DNA and Cell Biology,2019,38(8):874-879.
- [15] Yu D,Zhao XY,Meng QP.Resveratrol activates the SIRT1/PGC-1 pathway in mice to improve synaptic-related cognitive impairment after TBI[J].Brain Research,2022,1796:148109.
- [16] Jin X,Liu M,Zhang D,et al.Baicalin mitigates cognitive impairment and protects neurons from microglia-mediated neuroinflammation via suppressing NLRP3 inflammasomes and TLR4/NF- κ B signaling pathway[J].CNS Neurosci Ther,2019,25(5):575-590.
- [17] 于文静,杨苗,贺春香,等.黄芩苷通过 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路抑制链脲佐菌素诱导的阿尔茨海默病大鼠模型神经炎症反应[J].中国药理学通报,2023,39(01):83-89.
- [18] 黄佳林,陈思琪,杨钰华,等.葛根素通过抑制 TLR4 信号通路改善 LPS 诱导的认知障碍[J].岭南急诊医学杂志,2022,27(2):101-104
- [19] He P,Yan S,Zheng J,et al.Eriodictyol Attenuates LPS-Induced Neuroinflammation,Amyloidogenesis,and Cognitive Impairments via the Inhibition of NF- κ B in Male C57BL/6J Mice and BV2 Microglial Cells[J].J Agric Food Chem,2018,66(39):10205-10214.
- [20] Zhang Y,Yuan Y,Zhang J,et al.Astragaloside IV supplementation attenuates cognitive impairment by inhibiting neuroinflammation and

oxidative stress in type 2 diabetic mice[J].Front Aging Neurosci,2022,(14):1004557.

[21] Ma J,Chen T,Wang R.Astragaloside IV ameliorates cognitive impairment and protects oligodendrocytes from antioxidative stress via regulation of the SIRT1/Nrf2 signaling pathway[J].Neurochemistry International,2023,167:105535.

[22] Shi DD,Huang YH,Lai CSW.Ginsenoside Rg1 Prevents Chemotherapy-Induced Cognitive Impairment:Associations with Microglia-Mediated Cytokines,Neuroinflammation,and Neuroplasticity[J].Molecular Neurobiology,2019,56(8):5626-5642.

[23] Xia CY,Chu SF,Zhang S.Ginsenoside Rg1 alleviates corticosterone-induced dysfunction of gap junctions in astrocytes[J].Journal of Ethnopharmacology,2017,208:207-213.

[24] 郑晓敏.枸杞多糖对 OVX 小鼠的海马神经元及认知功能的保护作用.[D].银川:宁夏医科大学.2022

[25] 刘潇然.枸杞多糖对 A β 42 诱导的 SH-SY5Y 细胞氧化损伤及其干预 LPS 刺激的 BV-2 细胞炎症反应的作用研究[D].银川:宁夏大学,2018.

[26] BaiY,ChenL,ChenY,et al.A Maitake(Grifola frondosa)polysaccharide ameliorates Alzheimer's disease-like pathology and cognitive impairments by enhancing microglial amyloid- β clearance.RSC Adv,2019,9(64):37127-37135.

[27] 林牧,龚其海,吴芹,等.金钗石斛多糖对脂多糖作用大鼠皮层胶质细胞-神经元体系的保护作用[J].中国药理学通报,2016,32(8):1144-1148.

[28] Shi W,Zhong J,Zhang Q,et al.Structural characterization and antineuroinflammatory activity of a novel heteropolysaccharide obtained from the fruits of Alpinia oxyphylla[J].Carbohydr Polym,2020,229:115405.

[29] Ding B,Lin C,Liu Q,et al.Tanshinone IIA attenuates neuroinflammation via inhibiting RAGE/NF- κ B signaling pathway in vivo and in vitro[J].Journal of Neuroinflammation,2020,17(1):302.

[30] Pan CL,Dai GL,Zhang HW,et al.Salidroside ameliorates orthopedic surgery-induced cognitive dysfunction by activating adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase signaling in mice[J].European journal of pharmacology,2022,929:175148.

[31] Wang C,Lou Y,Xu J,et al.Endoplasmic Reticulum Stress and NF- κ B Pathway in Salidroside Mediated Neuroprotection:Potential of Salidroside in Neurodegenerative Diseases[J].American Journal of Chinese Medicine,2017,45(7):1459-1475.

[32] ZhengC,YangC,GaoD,et al.Cornel Iridoid Glycoside Alleviates Microglia-Mediated Inflammatory Response via the NLRP3/Calpain Pathway.J Agric Food Chem.2022,70(38):11967-11980.