

抗神经炎症天然产物的研究进展

张 蓉¹, 苏兆亮², 赵文娟³, 汤 建^{1*}, 欧阳臻¹

1. 江苏大学药学院, 江苏 镇江 212013

2. 江苏大学基础医学与医学技术学院, 江苏 镇江 212013

3. 上海交通大学药学院, 上海 200240

摘 要: 神经炎症是神经退行性疾病的病因之一, 也是重要的诱发因素。抑制脑部神经的炎症, 有益于神经退行性疾病的预防与治疗。脑内胶质细胞的激活是神经炎症的主要表现, 也是诱导型一氧化氮合酶(iNOS)活化的诱因。近年研究表明, 多种天然产物能够抑制脑内胶质细胞的激活, 具有良好抗神经炎症活性, 成为神经退行性疾病的潜在治疗药物, 作用机制涉及抑制 NO 释放、核转录因子- κ B (NF- κ B) 等。根据近年来文献报道, 归纳和总结了具有抗神经炎症生物活性的天然产物的结构及其作用机制, 为从天然产物中筛选抗神经炎症和治疗神经退行性疾病药物提供一定的思路和依据。

关键词: 天然产物; 神经炎症; 神经退行性疾病; 小胶质细胞; 核转录因子- κ B

中图分类号: R284; R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2014)05-0730-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.05.025

Research progress on natural products with anti-neuroinflammation

ZHANG Rong¹, SU Zhao-liang², ZHAO Wen-juan³, TANG Jian¹, OUYANG Zhen¹

1. School of Pharmacy, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China

2. School of Medical Science and Medical Technology, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China

3. School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China

Key words: natural products; neuroinflammation; neurodegenerative disease; microglia cells; nuclear factor- κ B

神经退行性疾病(neurodegenerative diseases)是大脑和脊髓的细胞神经元丧失的疾病状态, 神经炎症(neuroinflammation)是其最为主要的病变特点, 可诱发阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)和帕金森病(Parkinson's disease, PD)等, 故神经炎症被认为是神经元退行病变的重要因素^[1]。

近年来关于炎症与神经性退行性疾病关系的研究日益受到重视, 研究发现脑内的免疫炎症反应是AD等神经退行性疾病的一个重要发病因素^[2]。长期使用非甾体抗炎药(NSAIDs)的人群患AD的几率明显低于同龄对照组, 这从流行病学角度证明抑制脑部的慢性炎症有助于AD的治疗^[3-4], 但长期服用NSAIDs易产生消化道副作用。传统中药清热解毒、祛风除湿、扶正固本等作用与现代医学的抗炎、免疫观念密切相关。因此, 从清热、祛湿中药中寻找抗神经炎症活性成分成为天然药物治疗神经退行性

疾病的热点领域。抗炎天然产物在预防和治疗神经退行性疾病过程中发挥着越来越重要的作用, 本文就近年来天然药物抗神经炎症的生物活性及其作用机制的研究进展进行综述。

1 抗神经炎症的天然产物

抗神经炎症的天然产物来源广泛, 主要分布于毛茛科、菊科、姜科、唇形科、菊科等药用植物中; 活性成分及结构具有多样性, 主要包括生物碱类、萜类、酚酸类、苯丙素类、黄酮类等化合物, 通过调节胶质细胞以及核转录因子- κ B (NF- κ B) 等多环节因素而发挥良好的抗神经炎症活性, 使得天然产物成为了抗神经炎症的研究热点。

1.1 生物碱类

小檗碱(berberine, A₁)是以四氢异喹啉为母核的生物碱, 为黄连的主要有效成分。研究发现A₁既可以降低脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、 γ -

收稿日期: 2013-09-22

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81072985, 21102057); 博士后基金(1201027B, 2012M521023)

作者简介: 张 蓉(1989—), 女, 硕士研究生, 主要从事抗炎天然产物的结构修饰与活性研究。E-mail: zhangrong0509@sina.com

*通信作者 汤 建 Tel: (0511)85038201 E-mail: jt.u@hotmail.com

干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 诱导的 BV-2 小胶质细胞中 NO 及致炎因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6 的浓度, 抑制诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、环氧合酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 的表达, 又可抑制细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 的磷酸化, 而对 p38 和 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun amino-terminal kinase, JNK) 没有影响, 其蛋白激酶 MAPK 激动作用主要通过诱导 LKB1 (Ser428)、CaMKII (Thr286) 和 MAPK (Thr172) 磷酸化实现, 而对 MAPK (Ser485) 激酶无调节作用^[5]。吗啡烷类化合物青藤碱 (A₂) 也具有较好的抗神经炎症作用, 其活性机制可能与选择性抑制 COX-2 有关^[6]。

白叶藤碱 (cryptolepine, A₃) 源于萝藦科药用植物白叶藤, 是一种吲哚并喹啉类生物碱。在 IL-1 β 诱导的人神经母细胞瘤细胞 (SK-N-SH) 中, A₃ 可以抑制 NF- κ B p65 亚单元的核转运, 而不影响核转

录因子抑制蛋白 (I κ B) 磷酸化, 通过抑制 p38 及 MAP 激酶活化蛋白激酶 2 (mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2, MAPKAPK2) 的活性可阻断 p38 信号通路^[7]。基于类似的细胞内信号转导机制, A₃ 对 LPS 诱发的小胶质细胞活化状态表现出显著的抑制作用^[8]。

海洋天然产物由于具有新颖的结构特征、丰富的生物活性而备受关注。从海绵中分离得到 5 个以 amphilectane 为母核的二萜类生物碱对小胶质细胞中血栓素 B₂ (thromboxane B₂, TXB₂) 的生成均有良好的抑制作用, 其中 (-)-8, 15-diisocyano-11(20)-amphilectene (A₄) 和 7, 15-diisocyano-11(20)-amphilectene (A₅) 抑制作用最强, IC₅₀ 分别为 0.23、0.20 μ mol/L, 其作用机制涉及抑制 COX 活性和 O₂⁻ 释放。因此推断该类化合物可能具有基于调节 TXB₂ 水平机制的抗神经炎症的潜力^[9]。具有抗神经炎症活性的生物碱类化合物结构式见图 1。

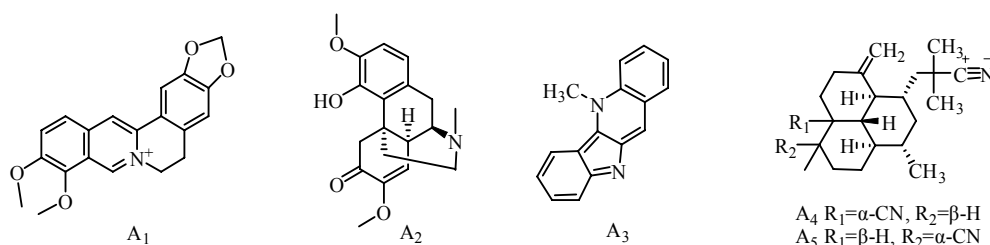


图 1 具有抗神经炎症活性的生物碱类化合物 (A₁~A₅)

Fig. 1 Alkaloids with anti-neuroinflammatory activities (A₁—A₅)

1.2 萜类

1.2.1 单萜 香叶天竺葵精油是从牻牛儿苗科植物天竺葵中提取的一类富含单萜类成分的挥发油, LPS 刺激的小胶质细胞体外实验证实其具有较好的抗神经炎症作用。GC-MS 分析其抗神经炎症的活性成分为香茅醇 (B₁)、甲酸香茅酯 (B₂)、芳樟醇、香叶醇、异薄荷酮、薄荷酮等单萜成分, 但单一成分的作用微弱^[10]。

1.2.2 环烯醚萜 环烯醚萜一般以苷的形式存在, 具有广泛的药理活性。京尼平苷是清热泻火中药栀子的活性成分, 京尼平苷苷元京尼平 (B₃) 在小鼠炎症模型中可抑制小胶质细胞的活性, 减少神经毒性分子的释放, 发挥抗神经炎症作用^[11]。山茱萸总环烯醚萜苷 (cornel iridoid glycoside, CIG) 在小鼠体内亦显示出抗神经炎症作用, 其活性成分主要包括莫罗忍冬苷 (B₄) 和番木鳖苷 (B₅)^[12]。

1.2.3 倍半萜 藁本内酯 (ligustilide) 是传统中药当归、川芎等主要有效成分之一。藁本内酯因具有环外双键, 故有 (Z)-藁本内酯 (B₆) 和 (E)-藁本内酯顺反 2 种异构体。Z 型结构为空间优势构象, 比 E 型更稳定, 故 Z 型在中药中量为 E 型的 10 倍左右。(Z)-藁本内酯对 LPS 诱导的神经炎症具有显著抑制作用, 该活性与抑制 MAPK/NF- κ B 与 MAPK/STAT3 信号通路有关^[13]。小白菊内酯 (parthenolide, B₇) 是源于菊科植物小白菊的倍半萜烯内酯活性成分, 其抗神经炎症的机制主要与阻断 NF- κ B 通路有关^[14]。Capnellene 是一类结构新颖的三并五元环倍半萜, 从海洋生物软珊瑚中分离得到的 $\Delta^{9(12)}$ -capnellene-8 β , 10 α -diol (B₈) 及其乙酰化物 8a-acetoxy- $\Delta^{9(12)}$ -capnellene-10 α -ol (B₉), 对 IFN- γ 刺激的 BV-2 小胶质细胞的神经炎症反应具有抑制作用^[15]。芳姜黄酮 (arturmerone, B₁₀) 是从姜科植物

姜黄提取的挥发油中的倍半萜烯类活性成分,其可通过阻断 NF- κ B、JNK 和 p38 MAPK 通路抑制神经炎症,治疗神经退行性疾病^[16]。

1.2.4 二萜 Glaucocalyxin A (B_{11})^[17] 和 kamebakaurin (B_{12})^[18] 等是从唇形科香茶菜属植物蓝萼香茶菜及毛叶香茶菜中分得的贝壳杉烷型二萜类化合物。药理学研究表明其具有较好的抗神经炎症作用,可作为小胶质细胞介导的神经炎症的潜在治疗药物。从菊科植物艾叶中分得到的二萜类化合物 labd-13 (*E*)-ene-8 α , 15-diol (B_{13}), 体外细胞实验证实其具有较好的抗神经炎症作用, IC_{50} 为 6.68 μ mol/L^[19]。雷公藤甲素 (triptolide, B_{14}) 是从雷公藤的根中分离得到的一个具有多种生物活性的二萜内酯,具有抗炎及免疫抑制作用,能保护 PD 所致

的多巴胺神经元的坏死,抑制致炎因子的产生^[20]。

1.2.5 三萜类 五加科植物人参可大补元气、生津止渴,其主要活性成分是达玛烷型四环三萜人参皂苷 (ginsenosides), 研究发现人参皂苷 Rb₁ (B_{15}) 可抑制 β 淀粉样蛋白 (β -amyloid peptide, $A\beta_{1-42}$) 诱导的 AD 大鼠模型炎症因子的产生,发挥神经保护作用^[21]。积雪草苷 (asiaticoside, B_{16}) 是从伞形科植物积雪草中分离得到的一种乌苏烷型五环三萜类化合物,可显著抑制 $A\beta_{1-42}$ 诱导的星形胶质细胞炎症反应,降低神经细胞的炎症损伤^[22]。雷公藤红素 (celastrol, B_{17}) 是由雷公藤根皮中分得的一种木栓烷型五环三萜酸,能降低 TNF- α 和 NF- κ B 水平,发挥抗神经炎症作用,治疗 PD、AD 等神经退行性疾病^[23]。具有抗神经炎症作用的萜类化合物结构式见图 2。

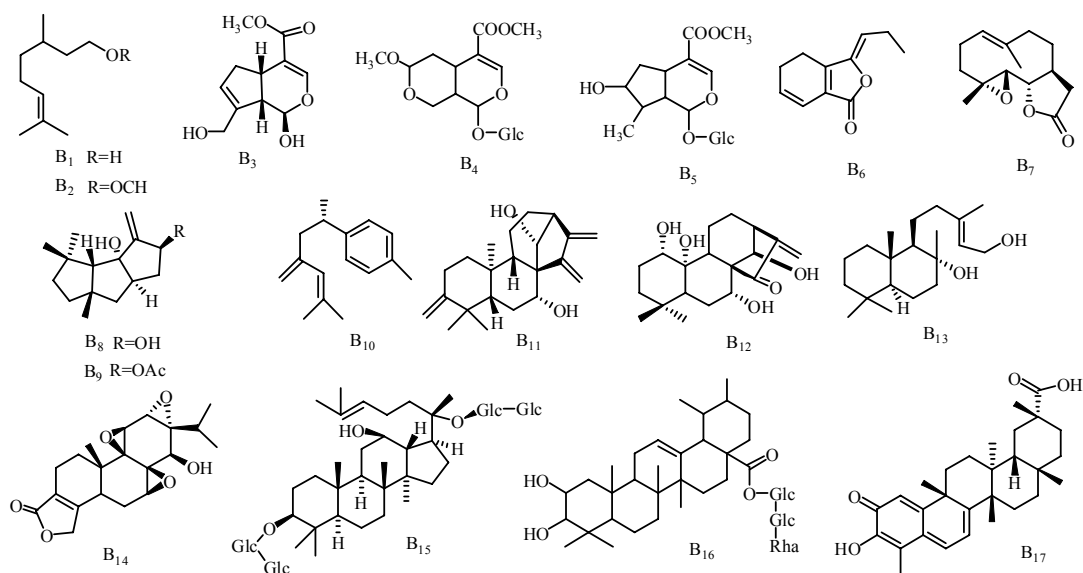


图 2 具有抗神经炎症活性的萜类化合物 ($B_1 \sim B_{17}$)

Fig. 2 Terpenoids with anti-neuroinflammatory activities ($B_1 \sim B_{17}$)

1.3 酚酸及苯丙素类

酚酸类和苯丙酸类成分都是中药抗炎、抗氧化的有效成分之一。从海龙科动物大海马中分离得到的酚酸类化合物丹皮酚 (paeonol, C_1) 可通过 NF- κ B 和 MAPK 通路发挥抗神经炎症作用,其含有的甲氧基可能是主要活性基团^[24]。以天麻苷及其苷元 (C_2 、 C_3) 为主的酚酸类成分是兰科植物天麻中抑制小胶质细胞激活、治疗 PD 等神经性退行性病的物质基础^[25-27]。伞形科植物短果茴芹中的一些奎宁酸衍生物具有较好的抗神经炎症作用,其中以 1-*O*-trans-caffeoyl-5-*O*-7, 8-dihydro-7 α -methoxy caffeoyl-quinic-acid (C_4 , IC_{50} 4.66 μ mol/L)、1-*O*-7, 8-dihydro-7 α -

methoxy caffeoyl-5-*O*-trans-caffeoylquinic acid (C_5 , IC_{50} 4.66 μ mol/L) 及 3, 5-二咖啡酰奎宁酸 (C_6)、5-咖啡酰奎宁酸 (C_7) 抑制 BV-2 产生 NO 作用最为显著^[28]。生姜中含有的辣味成分姜辣素及其衍生物是生姜的主要活性成分,其中 6-姜烯酚 (C_8) 可抑制小胶质细胞激活的中枢神经促炎反应,起到治疗神经退行病的作用,其作用要强于 6-姜酚、汉黄芩素等^[29]。生姜乙醇提取物在 LPS 诱导的 BV-2 小胶质细胞中表现出抗神经炎症作用,LC-MS 分析发现 10-姜酚 (C_9) 是生姜提取物的抗神经炎症活性成分,而非主要成分 6-姜酚^[30]。具有抗神经炎症活性的酚酸及苯丙素类化合物结构式见图 3。

1.4 香豆素及木脂素类

蛇床子素 (osthole, C_{10}) 是天然香豆素类化合物, 存在于蛇床属、当归属、古当归属、欧芹属等多属植物中, 体内药效学表明其可减轻 LPS 诱导的海马神经元损伤, 其机制与抑制神经炎症相关基因的 mRNA 表达有关^[31]。木兰科植物厚朴中的厚朴酚型木脂素是其生物活性的主要物质基础, 厚朴树皮中的 4-*O*-甲基厚朴酚 (4-*O*-methylhonokiol, C_{11}) 在 AD 体内模型、星状胶质细胞及 BV-2 细胞模型中皆能通过抑制 NF- κ B 通路发挥抗神经炎症作用, 成为治疗 AD 的潜在药物^[32]。从日本厚朴叶中分离到的和厚朴新酚 (obovitol, C_{12}) 亦可通过 NF- κ B 通路发挥抗神经炎症作用^[33]。五味子中分离得到的联苯环辛烯类木脂素五味子乙素 (schisandrin B, C_{13}), 能阻断 toll 样膜受体-4 (toll-like receptor-4, TLR4) 介导的 MyD88/IKK/NF- κ B 通路而减弱小胶质细胞诱发的神经炎症反应, 保护神经元细胞^[34]。肉豆蔻种仁中分离出的肉豆蔻木酚素 (macelignan, C_{14})^[35]、朝鲜小檗树干中分离得到的 (-)-syringaresinol (C_{15} , IC_{50} 13.48 μ mol/L)^[36]等木脂素类化合物都具有较好的抗神经炎症作用。胡椒科植

物海风藤茎中分得的 piperkadsin C (C_{16}) 等新木脂素类化合物具有较好的抗神经炎症作用, 其中 piperkadsin C 和 futoquinol (C_{17}) IC_{50} 分别为 14.6、16.8 μ mol/L^[37]。百合科植物知母中分离得到的降木脂素类化合物顺扁柏树脂酚 [(-)-nyasol, C_{18}] 可有效抑制小胶质细胞的激活作用^[38]。具有抗神经炎症作用的香豆素及木脂素类化合物结构式见图 3。

1.5 黄酮(苷)类

黄酮及其苷类化合物广泛存在于药用植物中, 且具有抗炎、解热等多种生物活性。芸香科植物川橘中黄酮类成分是其抗炎的主要活性成分, 从中分离得到的川陈皮素 (nobiletin, D_1) 能有效抑制小胶质细胞的激活, 发挥抗神经炎症作用^[39]。棕矢车菊素 (jaceosidin, D_2) 是菊科艾属植物中抗癌、抗氧化、抗炎和免疫抑制的主要活性成分, 研究表明其可作为一种小胶质细胞活化的抑制剂, 其抑制 NO 生成的 IC_{50} 值为 27 μ mol/L^[40]。黄芩中分离的黄芩苷类茎叶总黄酮对大鼠脑缺血性记忆障碍和神经炎症具有明显的改善作用, 抑制星形胶质细胞增生和脑内炎症细胞因子的生成^[41]。穗花杉双黄酮 (amentoflavone, D_3) 是从牛栓藤科植

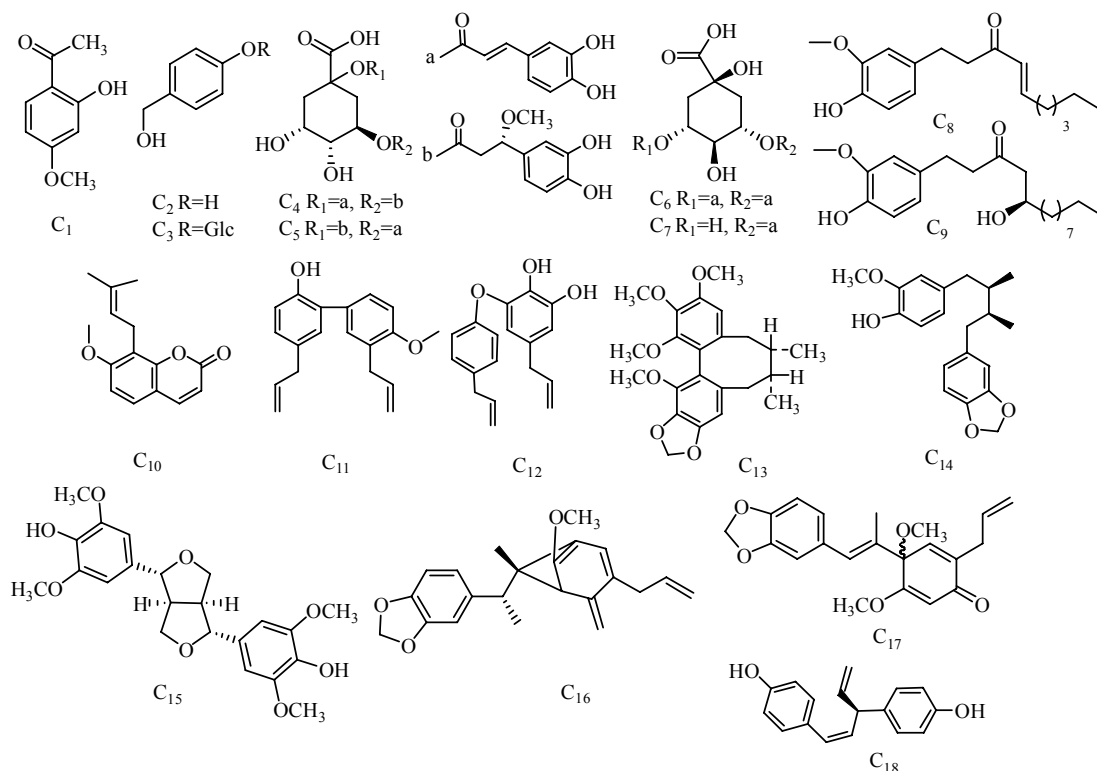


图 3 具有抗神经炎症活性的酚酸和苯丙素类及香豆素和木脂素类化合物 ($C_1 \sim C_{18}$)

Fig. 3 Phenolic acids, phenylpropanoids, coumarins, and lignans with anti-neuroinflammatory activities ($C_1 \sim C_{18}$)

物 *Cnestis ferruginea* Vahl ex DC. 根中分得的一类双黄酮类化合物, 其主要通过保护自由基, 增强抗氧化酶的活性, 以及降低致炎因子来发挥抗神经炎症作用^[42]。豆科植物中广泛存在着异黄酮类活性成分, 从野葛花中分离得到的葛花苷(kakalide, D_4)、黄豆黄苷(glycitin, D_5)、鸢尾苷(tectoridin, D_6)等异黄酮苷类及其苷元成分具有较好的抗神经炎症作用^[43]。百合科植物茗葱叶中分离得到的新黄酮醇苷类化合物 allivictoside B (D_7)、allivictoside F (D_8) 对 LPS 刺激的 BV-2

小胶质细胞模型具有较好的抗神经炎症作用, IC_{50} 分别为 20.67、20.42 $\mu\text{mol/L}$ ^[44]。小檗科植物淫羊藿中分得的二氢黄酮苷类成分淫羊藿苷(D_9), 能够通过抑制 TAK1/IKK/NF- κB 和 JNK/p38 MAPK 通路抑制小胶质细胞的激活, 进而发挥抗神经炎症作用^[45]。Alpinia rafflesiana Wall. 中分离得到的查耳酮类化合物小豆蔻明(D_{10})能抑制小胶质细胞 BV-2 的激活状态, 降低 BV-2 中 NO、TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平^[46]。具有抗神经炎症活性的黄酮类化合物结构式见图 4。

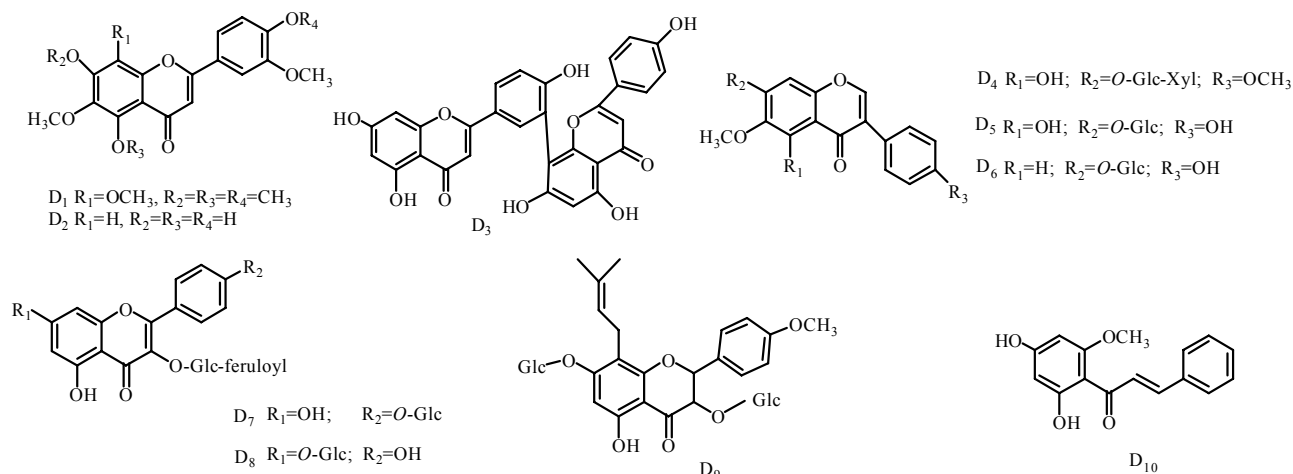


图 4 具有抗神经炎症活性的黄酮类化合物 ($D_1 \sim D_{10}$)

Fig. 4 Flavonoids with anti-neuroinflammatory activities ($D_1 \sim D_{10}$)

1.6 其他类

除上述的天然产物外, 一些其他结构类型的天然产物亦具有较好的抗神经炎症作用。如菖蒲科植物金钱蒲根中提取的多种葱醌类化合物 ($IC_{50} < 15 \mu\text{mol/L}$)^[47], 百合科植物朝鲜玉簪变种叶中提取的多种甾体类化合物 ($IC_{50} < 20 \mu\text{mol/L}$)^[48], 茄科植物番茄中提取的色素番茄红素^[49]对 LPS-诱导的 BV-2 小胶质细胞都具有较好的抗神经炎症作用。

2 天然产物抗神经炎症的作用机制

神经炎症是机体抵御感染和损伤的复杂神经级联反应, 可诱发和加重神经系统的退行性病变。胶质细胞的激活、血脑屏障的破坏和外周免疫细胞进入脑实质等是其主要表现。天然产物抗神经炎症的作用机制主要涉及抑制胶质细胞活化、清除活性氧自由基 (reactive oxygen species, ROS) 效应、阻滞 MAPK 及 NF- κB 信号通路等方面。

2.1 抑制胶质细胞的激活, 减少致炎介质的释放

小胶质/星形胶质细胞是脑实质内的免疫细胞,

正常状况下处于静息态, 当神经退行性病存在时, 它们被频繁激活, 释放诸如 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、前列腺素 E_2 (PGE $_2$) 以及 NO 自由基等炎症因子, 介导神经毒性导致神经元变性死亡, 特别是 TNF- α 可介导 LPS 诱导的多巴胺能神经元的毒性^[50]。因此抑制小胶质/星形胶质细胞的激活, 减少致炎介质的释放成为了筛选抗神经炎症药物重要靶点。目前发现的如生物碱类 (A_1 、 A_3)、萜类 (B_6 、 B_{14})、酚酸类、黄酮类^[51]成分对小胶质细胞和致炎介质具有较好的抑制作用。

2.2 清除 ROS

超氧阴离子自由基、过氧化氢、羟自由基、亚硝酸阴离子等 ROS 是机体氧化反应中产生的有害化合物, 是广泛存在于组织细胞内的非特异性损伤因素, 也是炎症的重要病理机制之一。过氧化物虽具有很好的活性, 但难以透过细胞膜, 因而不能直接促发神经细胞的毒性反应。小胶质细胞能催化产生过氧化物酶, 进而催化过氧化物生成过氧化氢,

后者进入细胞膜内,激活 NF- κ B 等炎症通路,释放炎症介质^[53]。因此清除 ROS,抑制相关酶的表达亦可作为抗神经炎症的一个靶点。天然产物中 A₄、A₅、B₃、C₁₁、C₁₃、C₁₄、D₁₂ 等具有清除 ROS 作用,D₃ 具有清除亚硝酸盐、ROS、丙二醛等作用。

2.3 阻断 MAPK 级联信号通路

MAPK 级联信号转导通路采用高度保守的三级激酶级联传递信号,即细胞外刺激激活 MKKK,进而激活 MKK,继而通过对苏氨酸和酪氨酸双位点磷酸化激活 MAPK。研究发现 MAPK 级联信号转导通路能被多种炎症因子所激活,并对小胶质细胞内的 iNOS 和致炎因子的表达进行调节。IFN- γ /LPS 激活的神经胶质细胞可通过细胞外信号调节激酶(ERK)和 p38 MAPK 级联增加 iNOS 和 TNF- α 的表达,TNF- α /IL-1 β 刺激的星状胶质细胞可通过 JNK1 和 ERK 级联调节 iNOS 的表达^[52]。因此,通过抑制 MAPK 级联信号转导通路可能成为治疗神经炎症的一个新的靶点。天然产物中潜在的 p38 MAPK 通路阻断剂主要包括 A₃、B₁₁、C₈、C₁₈ 等;C₂ 阻断 JNK、MAPK 通路;D₆~D₈ 能够阻断 ERK MAPK 通路;B₁₀、B₁₂、C₁、D₁₂ 均能同时阻断 JNK 和 p38 MAPK 信号通路,而 B₆、D₁ 则能够同时阻断 ERK、JNK 及 p38 MAPK 等信号通路。

2.4 阻断 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 是炎症过程中重要的转录调节因子,抑制 NF- κ B 的活化可以抑制小胶质细胞的主要炎症通路、氧化应激和致炎因子的释放^[53]。NF- κ B 激活主要受到 I κ B 和蛋白激酶(IKK)的调节,活化的 IKK 能够诱导 I κ B 磷酸化,继而激活 NF- κ B,因此其激活依赖于 I κ B 蛋白的磷酸化所诱导的泛素化蛋白的水解作用及转录水平的调节。抑制 I κ B 和 IKK 活性,调节转录水平,进而阻断 NF- κ B 通路,抑制小胶质细胞的激活,已成为了筛选抗神经炎症的天然产物的重要途径。天然产物中诸如 A₃、B₃、B₆、B₁₀、B₁₇ 等萜类,C₁、C₃、C₆~C₁₀ 等酚酸及苯丙素类,D₁、D₄~D₉、D₁₂~D₁₃ 等黄酮类活性成分都是 NF- κ B 的潜在阻断剂。

3 展望

虽然目前神经退行性疾病的病因还不是十分明确,但是通过抑制神经炎症治疗神经退行性疾病已成为一个有效的治疗途径。从天然产物中筛选具有抗神经炎症的化合物,发现新的治疗靶点,已成为治疗神经退行性疾病的新亮点。我国药用植物丰

富、种类繁多、药用历史悠久,对天然产物特别是中药的活性成分进行抗神经炎症的筛选,其意义重大且可行性强。本文对天然产物抗神经炎症的物质基础及其作用机制进行了总结和归纳,以期从天然产物(中药)筛选治疗神经炎症和神经退行性疾病的活性成分及前体药物,研究天然产物结构修饰、抗神经炎症的构效关系以及寻找新的治疗靶点提供参考。

参考文献

- [1] Floyd R A. Neuroinflammatory processes are important in neurodegenerative diseases: an hypothesis to explain the increased formation of reactive oxygen and nitrogen species as major factors involved in neurodegenerative disease development [J]. *Free Radic Biol Med*, 1999, 26(9/10): 1346-1355.
- [2] Glass C K, Saijo K, Winner B, *et al.* Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration [J]. *Cell*, 2010, 140(6): 918-934.
- [3] McGeer P L, McGeer E G. NSAIDs and Alzheimer disease: Epidemiological, animal model and clinical studies [J]. *Neurobiol Aging*, 2007, 28(5): 639-647.
- [4] 卢志杰, 王文敏. 雷帕霉素用于治疗神经退行性疾病研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2012, 35(4): 281-284.
- [5] Lu D Y, Tang C H, Chen Y H, *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.
- [6] 王文君, 王培训, 李晓娟. 青藤碱抗炎机理-青藤碱对体外周血单个核细胞环氧化酶活性及其基因表达的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2003, 28(4): 352-355.
- [7] Olajide O A, Bhatia H S, de Oliveira A C, *et al.* Anti-neuroinflammatory properties of synthetic cryptolepine in human neuroblastoma cells: Possible involvement of NF- κ B and p38 MAPK inhibition [J]. *Eur J Med Chem*, 2013, 63: 333-339.
- [8] Olajide O A, Bhatia H S, de Oliveira A C, *et al.* Inhibition of neuroinflammation in LPS-activated microglia by cryptolepine [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013: 459723. doi: 10.1155/2013/459723.
- [9] Mayer A M, Avilés E, Rodríguez A D. Marine sponge *Hymeniacidon* sp. amphilectane metabolites potently inhibit rat brain microglia thromboxane B₂ generation [J]. *Bioorg Med Chem*, 2012, 20(1): 279-282.
- [10] Elmann A, Mordechay S, Rindner M, *et al.* Anti-neuroinflammatory effects of geranium oil in microglial cells [J]. *J Funct Foods*, 2010, 2(1): 17-22.
- [11] Nam K N, Choi Y S, Jung H J. Genipin inhibits the

- inflammatory response of rat brain microglial cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2010, 10(4): 493-499.
- [12] Ya B L, Li C Y, Zhang L, *et al.* Cornel iridoid glycoside inhibits inflammation and apoptosis in brains of rats with focal cerebral ischemia [J]. *Neurochem Res*, 2010, 35(5): 773-781.
- [13] 旷喜, 王良芬, 程丽玲, 等. TLR4/MAPK 信号通路在藁本内酯抗神经炎症反应中的作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2012, 26(3): 422.
- [14] 雷志年, 曾水林, 王磊, 等. Parthenolide 抑制脑缺血后神经炎症并促进纹状体内神经发生 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2009, 25(11): 994-997.
- [15] Jean Y H, Chen W F, Sung C S, *et al.* Capnellene, a natural marine compound derived from soft coral, attenuates chronic constriction injury-induced neuropathic pain in rats [J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 158(3): 713-725.
- [16] Park S Y, Jin M L, Kim Y H, *et al.* Anti-inflammatory effects of aromatic-turmerone through blocking of NF- κ B, JNK, and p38 MAPK signaling pathways in amyloid β -stimulated microglia [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 14(1): 13-20.
- [17] Kim B W, Koppula S, Hong S S, *et al.* Regulation of microglia activity by glaucocalyxin-A: Attenuation of lipopolysaccharide-stimulated neuroinflammation through NF- κ B and p38 MAPK signaling pathways [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e55792.
- [18] Kim B W, Koppula S, Kim I S, *et al.* Anti-neuroinflammatory activity of kamebakaurin from *Isodon japonicus* via inhibition of c-jun NH₂-terminal kinase and p38 mitogen-activated protein kinase pathway in activated microglial cells [J]. *J Pharmacol Sci*, 2011, 116(3): 296-308.
- [19] Wang S, Jiang Y, Zeng K W, *et al.* Anti-neuroinflammatory constituents from *Artemisia argyi* [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2013, 22(4): 377-380.
- [20] Zhou H F, Liu X Y, Niu D B, *et al.* Triptolide protects dopaminergic neurons from inflammation-mediated damage induced by lipopolysaccharide intranigral injection [J]. *Neurobiol Dis*, 2005, 18(3): 441-449.
- [21] Wang Y L, Liu J, Zhang Z M, *et al.* Anti-neuroinflammation effect of ginsenoside Rb1 in a rat model of Alzheimer disease [J]. *Neurosci Lett*, 2011, 487(1): 70-72.
- [22] 莫菊彩, 应娜, 徐长亮, 等. 积雪草苷对 A β 诱导星形胶质细胞炎症介质释放的影响 [J]. 浙江中医杂志, 2012, 47(11): 835-837.
- [23] Cleren C, Calingasan N Y, Chen J, *et al.* Celastrol protects against MPTP- and 3-nitropropionic acid-induced neurotoxicity [J]. *J Neurochem*, 2005, 94(4): 995-1004.
- [24] Himaya S W, Ryu B, Qian Z J, *et al.* Paeonol from *Hippocampus kuda* Bleeler suppressed the neuro-inflammatory responses *in vitro* via NF- κ B and MAPK signaling pathways [J]. *Toxicol In Vitro*, 2012, 26(6): 878-887.
- [25] Kim B W, Koppula S, Kim J W, *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.
- [26] Li C, Chen X, Zhang N, *et al.* Gastrodin inhibits neuroinflammation in rotenone-induced Parkinson's disease model rats [J]. *Neural Regen Res*, 2012, 7(5): 325-331.
- [27] 张媛元, 毛瑞阳, 杜晓红, 等. 天麻素对终末糖基化产物诱导神经小胶质细胞炎症因子表达的影响 [J]. 中草药, 2011, 42(2): 330-334.
- [28] Lee S Y, Moon E, Kim S Y, *et al.* Quinic acid derivatives from *Pimpinella brachycarpa* exert anti-neuro-inflammatory activity in lipopolysaccharide-induced microglia [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23(7): 2140-2144.
- [29] Ha S K, Moon E, Ju M S, *et al.* 6-Shogaol, a ginger product, modulates neuroinflammation: A new approach to neuroprotection [J]. *Neuropharmacology*, 2012, 63(2): 211-223.
- [30] Ho S C, Chang K S, Lin C C. Anti-neuroinflammatory capacity of fresh ginger is attributed mainly to 10-gingerol [J]. *Food Chem*, 2013, 141(3): 3183-3191.
- [31] 龚其海, 丁利静, 王丽娜, 等. 蛇床子素减轻脂多糖诱导的大鼠学习记忆减退 [J]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30(8): 609-614.
- [32] Lee Y J, Choi D Y, Choi I S, *et al.* Inhibitory effect of 4-O-methylhonokiol on lipopolysaccharide-induced neuroinflammation, amyloidogenesis and memory impairment via inhibition of nuclear factor-kappa B *in vitro* and *in vivo* models [J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9: 35-53.
- [33] Choi D Y, Lee J W, Lin G, *et al.* Obovatol attenuates LPS-induced memory impairments in mice via inhibition of NF- κ B signaling pathway [J]. *Neurochem Int*, 2012, 60(1): 68-77.
- [34] Zeng K W, 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(1/3): 29-37.
- [35] Jin D Q, Lim C S, Hwang J K, *et al.* Anti-oxidant and anti-inflammatory activities of macelignan in murine hippocampal cell line and primary culture of rat microglial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 331(4): 1264-1269.
- [36] Kim K H, Moon E, Choi S U, *et al.* Biological evaluation of phenolic constituents from the trunk of *Berberis koreana* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(8): 2270-2273.
- [37] Kim K H, Choi J W, Ha S K, *et al.* Neolignans from *Piper kadsura* and their anti-neuroinflammatory activity [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(1): 409-412.
- [38] Lee H J, Li H, Chang H R, *et al.* (–)-Nyasol, isolated from *Anemarrhena asphodeloides* suppresses neuroinflammatory response through the inhibition of I- κ B α degradation in LPS-stimulated BV-2 microglial cells [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2013, 28(5): 954-959.
- [39] Cui Y, Wu J, Jung S C, *et al.* Anti-neuroinflammatory activity of nobiletin on suppression of microglial activation [J]. *Biol Pharm Bull*, 2010, 33(11): 1814-1821.
- [40] Nam Y, Choi M, Hwang H, *et al.* Natural flavone jaceosidin is a neuroinflammation inhibitor [J]. *Phytother Res*, 2013, 27(3): 404-411.
- [41] 王玉梅, 刘永平, 曹 凯, 等. 黄芩茎叶黄酮对大鼠缺血性记忆障碍和神经炎症的作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2011, 25(2): 135-140.
- [42] Ishola I O, Chaturvedi J P, Rai S, *et al.* Evaluation of amentoflavone isolated from *Cnestis ferruginea* Vahl ex DC (Connaraceae) on production of inflammatory mediators in LPS stimulated rat astrocytomacellline (C6) and THP-1 cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 146(2): 440-448.
- [43] Park J S, Woo M S, Kim D H, *et al.* Anti-inflammatory mechanisms of isoflavone metabolites in lipopolysaccharide-stimulated microglial cells [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 320(3): 1237-1245.
- [44] Woo K W, Moon E, Park S Y, *et al.* Flavonoid glycosides from the leaves of *Allium victorialis* var. *platyphyllum* and their anti-neuroinflammatory effects [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(24): 7465-7470.
- [45] Zeng K W, Fu H, Liu G X, *et al.* Icaritin attenuates lipopolysaccharide-induced microglial activation and resultant death of neurons by inhibiting TAK1/IKK/NF- κ B and JNK/p38 MAPK pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2010, 10(6): 668-678.
- [46] Chow Y L, Lee K H, 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.
- [47] Lee S Y, Moon E, Kim S Y, *et al.* Quinone derivatives from the rhizomes of *Acorus gramineus* and their biological activities [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2013, 77(2): 276-280.
- [48] Kim C S, Kim S Y, Moon E, *et al.* Steroidal constituents from the leaves of *Hosta longipes* and their inhibitory effects on nitric oxide production [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23(6): 1771-1775.
- [49] Lin H Y, Huang B R, Yeh W L, *et al.* Antineuroinflammatory effects of lycopene via activation of adenosine monophosphate-activated protein kinase- α 1/heme oxygenase-1 pathways [J]. *Neurobiol Aging*, 2013, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013-06-20.
- [50] Spencer J P, Vafeiadou K, Williams R J, *et al.* Neuroinflammation: Modulation by flavonoids and mechanisms of action [J]. *Mol Aspects Med*, 2012, 33(1): 83-97.
- [51] 韩书珍, 范海玲, 任素伟, 等. 芹菜素对急性局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠半暗区内小胶质细胞的影响 [J]. 中草药, 2011, 42(2): 312-317.
- [52] Pawate S, Bhat N R. C-Jun N-terminal kinase (JNK) regulation of iNOS expression in glial cells: predominant role of JNK1 isoform [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2006, 8(5/6): 903-909.
- [53] 邱奥望, 刘 展, 郭 军, 等. 神经炎症与神经退行性疾病的关系 [J]. 生理科学进展, 2011, 42(5): 353-358.