

中药多糖调控胶质细胞改善神经炎症损伤的研究进展

魏 星¹, 冯 鹏², 薛付春¹, 姚景曦¹, 孙可馨¹, 黄 爽¹, 史正刚^{1*}

1. 甘肃中医药大学中医临床学院 中医儿科学, 甘肃 兰州 730000

2. 河西学院医学院, 甘肃 张掖 734400

摘 要: 中枢神经系统疾病是导致残疾和死亡的重要原因, 神经炎症持续激活及胶质细胞功能失衡是共同病理基础之一。多糖作为中药重要活性成分, 具有免疫调节、抗炎、抗氧化、抗凋亡及调节自噬等多重生物学活性, 在阿尔茨海默病、帕金森病、多发性硬化、抑郁症及脑缺血再灌注损伤等疾病中表现出潜在神经保护作用。现有证据表明, 中药多糖可通过调控小胶质细胞活化与极化、吞噬与病理性清除、自噬-脂滴代谢, 维持星形胶质细胞稳态, 并促进少突胶质细胞谱系分化及再髓鞘化, 从而改善胶质细胞异常反应及其介导的神经炎症损伤。其作用机制涉及核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)、磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 等信号通路。总体来看, 中药多糖对胶质细胞具有多靶点、多层次调控特征, 是改善中枢神经系统疾病的重要机制基础。未来仍需加强多糖结构解析、靶点验证及临床转化研究, 为其神经保护作用的机制阐明和应用开发提供依据。

关键词: 中药多糖; 胶质细胞; 小胶质细胞; 星形胶质细胞; 少突胶质细胞; 神经炎症; 中枢神经系统疾病

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)17-7046-15

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.17.033

Research progress on traditional Chinese medicine polysaccharides for ameliorating neuroinflammatory injury via regulation of glial cells

WEI Xing¹, FENG Peng², XUE Fuchun¹, YAO Jingxi¹, SUN Kexin¹, HUANG Shuang¹, SHI Zhenggang¹

1. Department of Pediatrics of Traditional Chinese Medicine, School of Clinical Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

2. School of Medicine, Hexi University, Zhangye 734400, China

Abstract: Central nervous system diseases are major causes of disability and death, with persistent activation of neuroinflammation and glial functional imbalance being one of the common pathological features. As important bioactive constituents of traditional Chinese medicine (TCM), TCM polysaccharides, possess multiple biological activities, including immunomodulatory, anti-inflammatory, antioxidant, anti-apoptotic, and autophagy-regulating effects. They have shown potential neuroprotective effects in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, multiple sclerosis, depression, cerebral ischemia-reperfusion injury, and other central nervous system diseases. Current evidence indicates that TCM polysaccharides can ameliorate aberrant glial responses and glia-mediated neuroinflammatory injury by regulating microglial activation and polarization, phagocytosis and pathological clearance, and autophagy-lipid droplet metabolism, maintaining astrocyte homeostasis, and promoting oligodendrocyte lineage differentiation and remyelination. The underlying mechanisms involve multiple signaling pathways, including nuclear factor- κ B (NF- κ B), nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3), phosphatidylinositol-3-hydroxykinase (PI3K)/protein kinase B (Akt), etc. Overall, TCM polysaccharides exert multi-target and multi-level regulatory characteristics on glial cells, which constitutes an important mechanistic basis for improving central nervous system diseases. Future studies should further strengthen polysaccharide structural characterization, target validation, and clinical translational research to provide evidence for elucidating its neuroprotective mechanism and promoting application development.

收稿日期: 2026-04-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82460951); 甘肃省科学技术厅 (25JRRA934)

作者简介: 魏 星, 博士研究生, 研究方向为中医药防治小儿心肝系疾病。E-mail: weixing0219@163.com

*通信作者: 史正刚, 教授, 博士生导师, 从事中医药防治小儿心肝系疾病研究。E-mail: szg@gszy.edu.cn

Key words: traditional Chinese medicine polysaccharides; glial cells; microglia; astrocytes; oligodendrocytes; neuroinflammation; central nervous system diseases

中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 疾病是导致全球残疾和死亡的重要原因之一^[1-2]。目前, 针对 CNS 疾病的药物干预主要包括自由基清除剂、抗炎药物及抗凋亡化合物等, 但副作用和耐药性等因素限制了其长期应用^[3-5]。因此, 开发高效、低毒并具有多靶点调控优势的神经保护药物已成为神经系统疾病研究的重要方向。

多糖作为中药活性成分的重要组成部分, 近年来因其良好的生物相容性和广泛的药理活性而受到关注。研究表明, 中药多糖具有免疫调节^[6]、抗神经炎症^[7]、抗氧化应激、抗凋亡^[8]、调节自噬^[9]及神经保护^[10]等作用, 在多种 CNS 疾病中显示出潜在治疗价值。然而, 中药多糖通常具有相对分子质量较大、生物利用度较低等特点, 其脑内作用并非主要依赖原型多糖直接透过血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 实现。因此, 阐明中药多糖如何影响脑内病理过程是支撑其神经保护作用理论可行性的关键问题^[11]。

既往研究多从体内脑组织药效学改变和体外神经细胞/胶质细胞直接干预 2 方面证明中药多糖类成分的神经保护作用^[12]。以黄芪多糖 (Astragalus polysaccharide, APS) 为例, 在大脑中动脉阻塞 (middle cerebral artery occlusion, MCAO) 大鼠及氧糖剥夺 (oxygen-glucose deprivation, OGD) 诱导的小胶质细胞模型中, APS 可通过调节三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP)/嘌呤能受体 P2X7 (purinergic receptor P2X7, P2X7R) 轴, 改善小胶质细胞 M1/M2 极化失衡并减轻 BBB 通透性升高, 从而发挥脑缺血损伤保护作用^[13]。近年来, 肠道菌群及其代谢物为阐释中药多糖的中枢作用提供了新的依据^[11]。以茯苓多糖 (Poria cocos polysaccharide, PCP) 为例, 在 3×Tg-AD 小鼠中, PCP 可通过重塑肠道菌群、增加短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs) 水平并改善肠屏障及 BBB 功能, 减轻神经炎症相关认知损伤^[14-15]。这为中药多糖间接调控脑内炎症和胶质细胞异常反应提供了思路。

胶质细胞是 CNS 疾病发生发展中的主动调控者。小胶质细胞、星形胶质细胞及少突胶质细胞不仅参与神经元微环境维持、突触稳态和髓鞘稳态调控, 还可在病理刺激下发生活化、极化、异常吞噬

等变化, 释放白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6、核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 等炎症及毒性介质, 推动神经炎症持续、神经元损伤加重和疾病进展^[16-19]。因而, 胶质细胞异常反应已被认为是多种 CNS 疾病共有的重要病理环节, 也是干预疾病进展的重要潜在靶点。

中药多糖通过调控胶质细胞功能状态、炎症信号通路及细胞间互动而改善 CNS 疾病的研究逐渐增多。然而, 现有证据仍较为分散, 不同多糖的研究深度、疾病模型覆盖范围及作用机制阐释并不均衡, 缺乏从胶质细胞功能状态到关键信号通路再到疾病结局为主线进行系统整合的综述。因此, 本文拟围绕中药多糖对小胶质细胞、星形胶质细胞和少突胶质细胞的调控作用, 重点总结其在胶质细胞活化与极化、吞噬与病理性清除、自噬与脂滴代谢、稳态支持功能及相关信号通路中的作用机制 (图 1), 以期对中药多糖靶向胶质细胞的基础研究与临床转化提供参考。

本文以“中药多糖”“胶质细胞”“小胶质细胞”“星形胶质细胞”“少突胶质细胞”“神经炎症”“神经系统疾病”为检索词, 在中国知网、PubMed 等数据库检索近 10 年相关文献。文献筛选时结合主题相关性、多糖来源、实验模型、检测指标及机制阐释情况进行综合判断, 并优先纳入中国科学引文数据库 (CSCD)、北大核心及科学引文索引 (Science Citation Index, SCI) 来源期刊的文献。在此基础上, 本文对中药多糖调控胶质细胞改善神经炎症损伤的研究进展进行综述。

1 中药多糖调控胶质细胞改善神经系统疾病机制

1.1 对小胶质细胞功能状态的调控

1.1.1 对小胶质细胞活化与极化的调控 小胶质细胞是 CNS 中的常驻免疫细胞, 具有巨噬细胞相似的表型特征和功能^[20], 能够清除已死亡或多余细胞, 协调各种损伤造成的炎症反应并维持 CNS 的稳态^[21], 在脑的先天免疫、宿主防御和脑组织修复中起关键作用^[20-22]。正常生理条件下, 小胶质细胞以静息状态为主; 而在持续性病理刺激下, 其可被激活并发生功能状态重塑, 进而成为神经炎症发生发展的关键效应细胞^[23-26]。

小胶质细胞活化后的功能状态通常被概括为

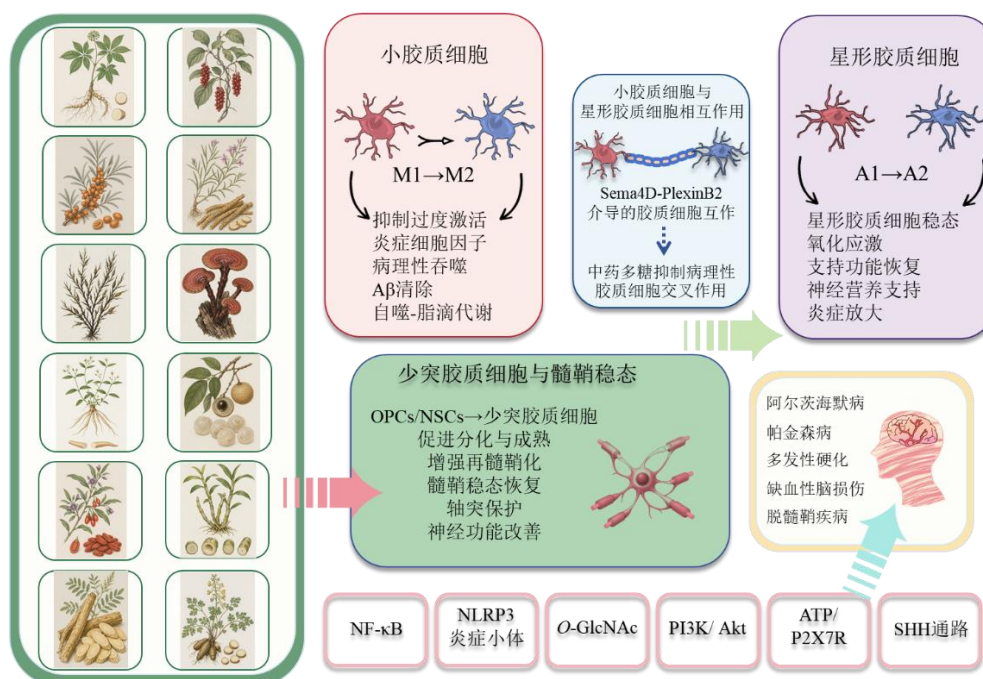


图 1 中药多糖调控胶质细胞改善神经炎症损伤机制

Fig. 1 Mechanism of traditional Chinese medicine polysaccharides for ameliorating neuroinflammatory injury via regulation of glial cells

促炎性 M1 型和抗炎/修复性 M2 型^[27]。在病理刺激下,小胶质细胞被激活并启动免疫反应,产生炎症分子。M1 型极化先行于 M2 型出现^[25]。M1 型可释放 NO、前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂)、诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)、IL-1β、γ-干扰素 (interferon-γ, IFN-γ) 等毒性细胞因子和促炎介质^[20], 导致神经元形态改变和功能损伤^[21]; 而 M2 型则主要分泌精氨酸酶 1 (arginase 1, Arg1)、IL-10、IL-4 等抗炎和修复相关因子, 从而促进炎症消退及组织修复^[19,28]。因此, 抑制 M1 型极化、促进 M2 型极化, 已成为缓解神经炎症和干预神经系统疾病进展的重要策略和治疗靶点^[25]。

中药多糖对小胶质细胞活化与极化状态的调控作用受到广泛关注。不同中药多糖可通过调节炎症信号、细胞因子, 抑制小胶质细胞过度活化并纠正其促炎偏向。例如, 在 MCAO 大鼠及 OGD 诱导永生小胶质细胞 (highly aggressively proliferating immortalized microglial cells, HAPI) 模型中, APS 可促进小胶质细胞向 M2 型极化并发挥脑保护作用, 减轻急性缺血性脑损伤^[13]; 在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 刺激的 BV2 细胞及 LPS 脑室注射小鼠海马实验中, 五味子多糖抑制小胶质

细胞向 M1 型极化, 从而减轻神经炎症^[29]; 在放射性脑损伤诱导的 BV2 小胶质细胞炎症模型中, 枸杞多糖 (*Lycium barbarum* polysaccharide, LBP) 促进小胶质细胞向抗炎性 M2 表型转化, 并减少 NO、IL-1β 和 TNF-α 等促炎介质产生^[30]。具体研究显示, 在 LPS 诱导的 BV2 细胞模型中, LBP 可抑制小胶质细胞活化, 降低离子钙结合适配分子 1 (ionized calcium-binding adapter molecule 1, Iba-1)、iNOS、CD68 及 IL-6、IL-1β、TNF-α 等促炎指标含量, 同时上调 IL-10、Arg1 和 CD206 水平, 提示其可通过促进小胶质细胞由 M1 向 M2 转化^[21]。在 LPS 诱导急性炎症损伤小鼠中, LBP 可抑制海马区小胶质细胞活化, 减轻海马神经炎症并改善异常行为和认知损伤^[25]。

除 LBP 外, APS 也具有较明确的小胶质细胞调控作用。APS 具有抗氧化、抗炎、神经保护等药理活性^[20]。在 LPS 诱导的 BV2 小胶质细胞炎症模型中, APS 可减轻 iNOS 和环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 的基因表达上调, 并抑制 NO、PGE₂、TNF-α 和 IL-1β 的产生, 提示其可直接抑制小胶质细胞活化并减轻炎症反应^[20]。在 5×FAD 转基因小鼠脑组织中, APS 同样可通过抑制小胶质细胞激活、降低神经免疫炎症反应而改善认知功能障碍^[31]。

在阿尔茨海默病相关模型中,太子参多糖(*Pseudostellaria heterophylla* polysaccharide, PH-PS)和石斛多糖(*Dendrobium officinale* polysaccharides, DOP)体现了中药多糖对胶质细胞表型转换及 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)稳态的调节作用。PH-PS 可抑制 5 $\times$ FAD 小鼠脑组织中小胶质细胞和星形胶质细胞的过度活化,并推动 M1 向 M2、A1 向 A2 转化,从而减轻反应性胶质增生^[32]; DOP 可在 SAMP8 小鼠海马组织中抑制小胶质细胞异常活化,并在 A β_{42} 刺激的小胶质细胞 BV2 中,促进 M1 转向 M2,降低促炎因子水平,增强 BV2 细胞对 A β 的吞噬与降解能力,并上调脑啡肽酶(neprilysin, NEP)和胰岛素降解酶(insulin-degrading enzyme, IDE)^[33]。

此外,部分中药多糖对小胶质细胞活化与极化的调控还涉及代谢重编程和细胞行为改变。在 LPS 诱导 BV2 小胶质细胞糖酵解重编程模型中,珠子参多糖(*Panax japonicus* var. *major* polysaccharides, PJPS)可降低乳酸外排,并减少 TNF- α 、IL-1 β 等促炎细胞因子释放,提示其可通过调节能量代谢改善小胶质细胞免疫炎症极化^[34]。灵芝多糖(*Ganoderma lucidum* polysaccharides, GLP)则可在 LPS 和 A β_{42} 刺激的小胶质细胞及斑马鱼脑内模型中,下调 IL-1 β 、IL-6、iNOS 等促炎指标含量,促进转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)表达,并抑制单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)相关细胞迁移和炎症形态改变^[35]。

1.1.2 对小胶质细胞吞噬与病理性清除的调控小胶质细胞吞噬是维持 CNS 稳态的重要功能之一。其中, M1 型可产生一氧化氮合酶、过氧化物酶和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶,进而生成活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮类物质,以清除病原体和感染细胞。相较之下, M2 型主要表达 IL-4、IL-10、IL-13、TGF- β 、胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)等抗炎/营养因子及组织重塑相关基因,对炎症消退、细胞碎片清除和组织修复具有重要作用^[36]。另外, M2 型还可进一步分为 M2a 和 M2c 这 2 种亚型, M2a 主要与炎症消退和细胞碎片清除有关, M2c 主要与组织重塑和基质沉积有关^[36]。

小胶质细胞吞噬具有双重性。生理状态下可清除死亡细胞、细胞碎片和多余突触以维持脑内稳态^[35]。而在持续炎症或 A β 等病理刺激下,过度

吞噬受损神经元和突触则可能转化为病理性清除,并参与阿尔茨海默病、帕金森病等神经退行性疾病进展^[37-38]。小胶质细胞的吞噬和突触修剪主要受“eat-me signals”及相关受体调控。其中,磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)暴露和补体沉积是最经典的促吞噬信号。PS 可被小胶质细胞直接识别,也可通过乳脂球表皮生长因子 VIII、生长停滞特异性蛋白 6(growth arrest-specific protein 6, Gas6)和 S 蛋白等桥接分子,与吞噬细胞受体 Tyro3/Axl/Mer 受体酪氨酸激酶家族(Tyro3/Axl/Mer receptor tyrosine kinase family, TAM)家族受体结合,从而促进吞噬^[36]。另外, β -葡聚糖受体 Clec7a 也参与发育早期小胶质细胞对少突胶质细胞的吞噬^[39]。补体系统中, C1q/C3 与小胶质细胞表面 CR3 结合,介导发育期突触修剪^[36]。而在 AD 模型中, A β 寡聚体可诱导补体成分 C1q/C3 异常沉积,导致过度突触清除和早期认知功能下降^[40]。此外,髓系细胞触发受体 2(triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2)也参与突触修饰、碎片清除和小胶质细胞代谢维持^[41],其缺失也会导致小胶质细胞吞噬、增殖和清除髓磷脂碎片能力下降,加剧疾病相关功能失衡^[42]。

研究表明, GLP 不仅可抑制小胶质细胞介导的神经炎症,还能调节其迁移、形态和吞噬等行为学。在 LPS 或 A β_{42} 刺激的小胶质细胞中, GLP 可下调 IL-1 β 、IL-6、iNOS 等促炎因子,促进 TGF- β 表达,并降低炎症或增强 A β 诱导的吞噬^[35]。尤其在 A β 模型中, GLP 可下调与补体介导吞噬和突触损失相关的 C1q 表达,提示其可减轻 A β 相关异常吞噬及病理性突触清除^[35]。此外,在斑马鱼体内, GLP 可降低活化小胶质细胞胞体大小和吞噬概率,而对静息状态下的分支扫描行为影响较小,说明其更可能是选择性抑制病理性活化小胶质细胞,而不是全面压制其基础监视功能^[35]。

与 GLP 主要抑制异常吞噬和病理性清除不同, DOP 可在抗炎的同时恢复小胶质细胞对 A β 的有效清除能力。在 A β_{42} 刺激的 BV2 细胞中, DOP 可促进 M1 向 M2 表型转化,降低 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 等促炎因子水平,升高 Arg-1、IL-4、IL-10 等抗炎因子水平,并增强 BV2 细胞对 A β 的吞噬与降解能力,上调 NEP 和 IDE,提示其可改善小胶质细胞维持脑内 A β 稳态的能力^[33]。

1.1.3 对小胶质细胞自噬-脂滴代谢的调控小胶质

细胞自噬与脂滴 (lipid droplets, LDs) 代谢稳态是维持 CNS 微环境稳定的重要环节。小胶质细胞 LDs 主要由磷脂构成, 其次为甘油酯和胆固醇酯^[43], LDs 积聚已被视为神经炎症的重要结构特征之一^[44]。自噬参与受损细胞器、有毒聚集物的清除及 LDs 降解过程。自噬受损可导致病理性 LDs 积聚, 并与糖尿病相关认知障碍、卒中、阿尔茨海默病等神经系统疾病相关^[44]。在病理条件刺激下, LDs 积聚型小胶质细胞通常表现出吞噬功能受损、ROS 过量产生以及促炎因子释放增加等特征, 形成炎症微环境诱导 LDs 积聚, 从而放大神经炎症反应, 并影响髓鞘碎片清除、组织修复及髓鞘再生^[44]。

基于此, 中药多糖通过调节小胶质细胞自噬-脂滴代谢发挥神经保护作用逐渐受到关注。研究表明, 多发性硬化/实验性自身免疫性脑脊髓炎 (multiple sclerosis/experimental autoimmune encephalomyelitis, MS/EAE) 中小胶质细胞 LDs 异常堆积可放大神经炎症, 而 LDs 清除主要依赖脂解和 LDs 自噬^[43-45]。在 EAE 小鼠及体外小胶质细胞模型中, APS 可增强小胶质细胞自噬通量、促进 LDs 自噬并清除异常积累的 LDs, 从而减轻 EAE 小鼠神经炎症^[44]。具体结果显示, APS 干预后, EAE 小鼠脑内脂滴包被蛋白 2 (perilipin 2, Plin2) 表达下降, 小胶质细胞内 LDs 数量、体积及 LDs 积累型小胶质细胞比例均明显减少, 并同时抑制 TNF- α 、IL-1 α 、IL-6 的表达与释放; 而体外实验亦显示, APS 可增强微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3) 与 LDs 共定位并恢复 LDs 自噬^[44,46]。

除直接作用于“自噬-LDs 代谢轴”外, 中药多糖还可通过广义的自噬调节保护受损小胶质细胞。在双相脉冲电流诱导的小胶质细胞 BV2 损伤模型中, LBP 预处理可减轻细胞形态异常、坏死和凋亡, 降低半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cystein-aspartate protease-3, Caspase-3) /7 活性, 并缓解炎症活化和氧化应激^[47]。表现为维持 LC3B 的表达和定位稳定, 上调自噬相关基因 5 (autophagy-related gene 5, Atg5)、自噬相关蛋白 Beclin-1 (Beclin-1 protein, Beclin-1)、LC3B 表达, 下调 p62 表达, 恢复受损小胶质细胞的自噬水平并促进自噬通路运行。同时部分恢复过氧化氢酶 (catalase, CAT), 抑制 iNOS 和溶酶体相关膜蛋白/巨噬细胞标志物 ED1 (lysosomal-associated membrane protein/macrophage marker ED1, ED1) 表达, 从而减轻损伤

性炎症反应^[47]。

1.1.4 小结 综上, 中药多糖对小胶质细胞功能状态的调控可归纳为调节炎症表型、清除功能重塑和改善代谢稳态 3 个方面。其可通过调节 M1/M2 极化平衡, 减少促炎介质释放; 通过改善 A β 清除、异常吞噬及病理性突触清除, 维持小胶质细胞清除功能; 并通过调节自噬-LDs 代谢, 减轻代谢失衡所导致的炎症放大。

1.2 对星形胶质细胞稳态与支持功能的调控

星形胶质细胞是 CNS 中数量最多、分布最广的胶质细胞, 在神经稳态维持、神经元支持和脑内代谢清除中发挥关键作用。其可通过分泌细胞因子和神经营养因子调节免疫反应, 参与神经元发育与分化、氨基酸转运、糖代谢及血脑屏障结构和功能维持^[48-49]。同时, 作为类淋巴系统的重要组成部分, 星形胶质细胞还可促进脑实质代谢废物和毒性物质清除^[50], 其氧化损伤和功能失衡与多种神经系统疾病密切相关^[51-52]。

星形胶质细胞在神经系统疾病中具有双重作用, 既可在病理刺激下产生细胞毒性介质并加重神经元损伤, 又可分泌神经营养和保护性因子以促进组织和功能恢复^[53]。反应性星形胶质细胞通常分为促炎/神经毒性的 A1 型和神经保护/修复的 A2 型^[54]。A1 型可分泌 TNF- α 、IL-1 α 、C1q 等因子, 加重神经炎症、破坏突触可塑性并促进神经元损伤^[55-56]; A2 型主要通过释放神经营养因子发挥保护作用^[57]。更重要的是, 小胶质细胞的核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 通路可通过 NF- κ B 和 Caspase-1 激活, 诱导 A1 型星形胶质细胞形成^[58]; 而 A1 型分泌的 C3 又反向激活小胶质细胞, 形成持续的炎症正反馈^[57,59]。因此, 星形胶质细胞功能失衡及其与小胶质细胞的异常串话可能是 CNS 疾病及中药多糖干预的重要切入点。

研究表明, 中药多糖对星形胶质细胞的调控主要体现在保护细胞存活、减轻氧化应激以及维持代谢/自噬稳态。在帕金森病模型中, 当归多糖 (*Angelica sinensis* polysaccharide, ASP) 可减少 1-甲基-4-苯基吡啶离子 (1-methyl-4-phenylpyridinium ion, MPP⁺) 诱导的星形胶质细胞凋亡, 并缓解小鼠运动障碍, 提示其可通过改善星形胶质细胞存活状态发挥神经保护作用^[49]。在 H₂O₂ 诱导的星形胶质细胞氧化损伤模型中, 羊栖菜多糖 (*Sargassum*

fusiforme polysaccharides, SFPS) 可通过上调星形胶质细胞中 miR-29b-5p/水通道蛋白 9 (aquaporin 9, AQP9) 的表达, 减轻氧化应激和细胞凋亡^[52]。此外, 在缺氧/复氧 (H/R) 诱导的星形胶质细胞损伤模型中, DOP 可提高星形胶质细胞的存活率, 降低凋亡率和氧化应激水平, 并调节腺苷酸活化蛋白激酶/Unc-51 样自噬激活激酶 1 (adenosine monophosphate-activated protein kinase/Unc-51-like autophagy activating kinase 1, AMPK/ULK1) /Beclin-1 水平及 LC3I/LC3II 转化, 抑制异常自噬, 减轻星形胶质细胞损伤^[60]。

在某些病理背景下, 中药多糖对星形胶质细胞的调控还涉及小胶质细胞与星形胶质细胞串话及上游神经内分泌异常。以慢性不可预测温和应激 (chronic unpredictable mild stress, CUMS) 抑郁小鼠模型为例, 延胡索多糖 (*Corydalis yanhusuo* polysaccharides, CYP) 可在海马组织中纠正下丘脑-垂体-肾上腺轴 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) 过度激活, 下调 Iba-1、CD68 及 IL-1 β 、IL-18、NLRP3、Caspase-1 等炎症相关指标含量, 抑制小胶质细胞促炎活化, 从而减少 A1 型星形胶质细胞形成并促进 S100 钙结合蛋白 A10 (S100 calcium-binding protein A10, S100A10) 标记的保护性 A2 型恢复^[57]。结合外源皮质酮 (corticosterone, CORT) 干预可逆转上述结果, 说明 CYP 对星形胶质细胞的保护作用依赖于 HPA 轴介导的小胶质细胞与星形胶质细胞串话调控^[57]。

此外, 中药多糖对星形胶质细胞的调控具有一定环境依赖性。在 1 型单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus-1, HSV-1) 感染中, 还可能通过增强星形胶质细胞免疫功能发挥保护作用。在 HSV-1 感染的星形胶质细胞模型中, APS 可通过上调 Toll 样受体 3 (Toll-like receptor 3, TLR3) 表达和 NF- κ B 活化, 调节 TNF- α 和 IL-6 分泌, 增强星形胶质细胞的先天免疫应答, 从而发挥保护作用^[61]。而在 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP) 诱导的帕金森小鼠及星形胶质细胞模型中, 霍山石斛多糖 (*Dendrobium huoshanense* polysaccharide, DHP) 则可通过激活核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid-2-related factor 2, Nrf2) /血红素氧合酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 通路, 增加衰老相关保护蛋白核纤层蛋白 B1 (Lamin B1) 表达, 降低 IL-6、IL-1 β 及 p16

细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 4a (cyclin-dependent kinase inhibitor 4a, INK4a)、基质金属蛋白酶 3 (matrix metalloproteinase 3, MMP3) 等衰老/炎症相关指标, 并提高细胞活力、端粒酶活性, 减少 β -半乳糖苷酶 (β -galactosidase, β -Gal) 阳性细胞, 改善星形胶质细胞衰老并减轻神经元损伤^[53]。

综上, 中药多糖对星形胶质细胞的调控主要体现在防止细胞损伤、调节反应性表型和改善胶质细胞互作 3 个方面。其可减轻氧化应激、凋亡及异常自噬, 维持星形胶质细胞存活和代谢稳态; 同时通过调节 A1/A2 表型转换及小胶质细胞-星形胶质细胞串话, 减少炎症信号持续放大。

1.3 对少突胶质细胞谱系与髓鞘稳态的调控

少突胶质细胞谱系发育与髓鞘稳态维持是 CNS 结构和功能完整性的关键基础。少突胶质细胞由少突胶质前体细胞 (oligodendrocyte precursor cells, OPCs) 分化而来, 不仅在发育期负责髓鞘形成, 在成年后仍持续参与新髓鞘生成及疾病状态下的再髓鞘化。由少突胶质细胞形成的髓鞘对于轴突快速传导、神经元存活及神经环路稳定具有重要意义。研究表明, 髓鞘形成具有明显可塑性, 其调控涉及单个少突胶质细胞形成髓鞘的数量、长度和定位等多个层面, 而这些过程依赖多种分子网络的精细协调, 因此少突胶质细胞谱系失衡与髓鞘稳态破坏已被认为是 CNS 疾病的重要病理环节^[62]。

在脱髓鞘疾病中, 少突胶质细胞谱系异常尤具病理意义。少突胶质细胞是 CNS 中唯一形成髓鞘的细胞, 其死亡是脱髓鞘的核心环节; 而成熟少突胶质细胞属于终末分化细胞, 再髓鞘化所需的新细胞主要依赖 OPCs 或神经干细胞 (neural stem cells, NSCs) 向少突胶质细胞方向分化补充^[63]。以 MS 为例, 疾病早期 OPCs 尚可在炎症刺激下增殖并分化为少突胶质细胞, 但随着病程进展, 其分化能力逐渐受限, 导致新髓鞘形成不足和再髓鞘化不完全^[64]。此外, NSCs 可分化为少突胶质细胞、星形胶质细胞和神经元, 而在 MS 等炎症环境中, 星形胶质细胞往往更易释放多种促炎因子, 因此, 促进 NSCs 或 OPCs 向少突胶质细胞分化, 被认为是增强髓鞘再生和改善脱髓鞘疾病的重要策略^[64]。

近年来, 少突胶质细胞谱系分化和髓鞘再生也成为中药多糖发挥神经保护作用的重要研究方向。在铜胺诱导的脱髓鞘小鼠模型中, APS 可缓解神经功能障碍并促进髓鞘再生, 其作用与诱导 NSCs 向

少突胶质细胞分化有关；同时，该现象也在体外 C17.2 神经干细胞分化模型中得到验证^[64]。此外，在 EAE 小鼠模型中，APS 可减轻临床症状和脱髓鞘损伤，增加髓鞘碱性蛋白（myelin basic protein, MBP）表达并改善髓鞘密度，同时促进室下区（subventricular zone, SVZ）区 NSCs 向少突胶质细胞分化^[65]。在 EAE 小鼠 SVZ 区，APS 可减少脑内 CD8⁺ T 细胞浸润并下调 IL-1 β 、TNF- α 和 IFN- γ 等炎症因子表达；体外研究进一步表明，APS 可通过抑制髓鞘少突胶质细胞糖蛋白 35-55 肽段（myelin oligodendrocyte glycoprotein 35-55 peptide, MOG35-55）特异性 CD8⁺ T 细胞分泌 IFN- γ ，解除其对 NSCs 向少突胶质细胞分化的抑制作用，从而促进少突胶质质发生和再髓鞘化^[65]。

除直接促进少突胶质细胞谱系分化和再髓鞘化外，部分中药多糖还可通过改善炎症性脱髓鞘微环境发挥髓鞘保护作用。人参酸性多糖可在复发缓解型 EAE 小鼠中减少 CNS 内 CD4⁺ T 细胞和 CD11b⁺ 巨噬细胞浸润，抑制蛋白脂质蛋白 139-151 肽段（proteolipid protein 139-151 peptide, PLP139-151）特异性 T 细胞增殖及 IFN- γ 、IL-17、TNF- α 释放，减轻脊髓脱髓鞘和轴突损伤^[66]。墨旱莲多糖（EAP20-1）可在 MOG35-55 诱导的 EAE 小鼠中下调 IL-17、IL-22 和维甲酸相关孤儿受体 γ t（RAR-related orphan receptor gamma t, ROR γ t）表达，抑制自身反应性 T 细胞增殖及 Th17 细胞分化，减轻炎症浸润和脱髓鞘损伤^[67]。EAE 相关研究提示，中药多糖还可通过调节 CNS 免疫细胞浸润和炎症性脱髓鞘微环境间接参与髓鞘保护与修复，这为从少突胶质细胞及髓鞘稳态角度阐释中药多糖的神经保护作用提供了新的研究切入点。

综上，中药多糖对少突胶质细胞谱系与髓鞘稳态的调控主要体现在补充细胞来源、修复髓鞘结构和改善炎症环境 3 个方面。其可促进 NSCs 或 OPCs 向少突胶质细胞方向分化，增加 MBP 等髓鞘相关蛋白表达，减轻脱髓鞘损伤并促进再髓鞘化；同时可通过降低炎症因子和免疫细胞浸润，为少突胶质细胞分化和髓鞘修复提供有利微环境。

2 中药多糖调控胶质细胞涉及的相关信号通路

2.1 NF- κ B 炎症相关通路

NF- κ B 炎症相关通路是调控胶质细胞介导神经炎症反应的核心信号网络之一^[68-69]。TLR4 在小胶质细胞表面亦呈高表达状态^[68,70]。当 TLR4 识别 LPS

等病原相关分子后，可通过 MyD88 激活，促进 NF- κ B 信号通路活化。在促炎刺激下，I κ B 发生磷酸化并随后降解，从而使 NF- κ B 释放并转位入核，启动 iNOS、COX-2、TNF- α 、IL-1 β 等促炎基因转录^[20,71]。因此，TLR4/髓样分化蛋白 88（myeloid differentiation primary response protein 88, MyD88）/NF- κ B 及其相关的 I κ B 磷酸激酶 β （I κ B kinase β , IKK β ）/NF- κ B α 抑制蛋白（inhibitory of NF- κ B α , I κ B α ）/NF- κ B 级联，是胶质细胞炎症激活的重要分子基础，也是中药多糖发挥抗神经炎症作用的重要靶点。

已有研究表明，中药多糖可通过抑制 NF- κ B 炎症信号而减轻胶质细胞介导的神经炎症。以 APS 为例，其可在蛛网膜下腔出血后海马损伤及 LPS 诱导的 BV2 小胶质细胞炎症模型中，抑制 TLR4/NF- κ B 信号活化，减少 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 、MCP-1、NO 和 PGE₂ 等炎症因子和促炎介质释放，并下调 iNOS、COX-2 表达^[20]。机制上，APS 可抑制 I κ B 降解并阻断 NF- κ B 激活，同时选择性下调磷酸化蛋白质激酶 B（phosphorylated protein kinase B, p-PKB）水平，但对丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, MAPK）磷酸化无明显抑制作用，提示其抗炎效应主要与阻断 NF- κ B 和 PKB 信号有关^[20]。

在脑缺血-再灌注相关神经炎症中，APS 对 TLR4/NF- κ B 通路的调控作用也得到了进一步证实。研究显示，在氧糖剥夺/复氧（OGD/R）诱导的 BV2 细胞模型中，APS 可下调 TLR4 和 NF- κ B p65 表达，抑制 NF- κ B p65 核转位，从而减轻小胶质细胞炎症损伤^[68,72-73]。在 LPS 构建 TLR4/NF- κ B 通路激活模型中，APS 可抑制 TLR4/NF- κ B 通路，逆转小胶质细胞 M1 极化，促进其向抗炎性 M2 表型转化，并提高 IL-10 水平^[68,74]。此外，APS 可抑制 MAPK/NF- κ B 信号通路关键激酶的磷酸化，包括氨基末端激酶（jun kinase, JNK）1/2、细胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase, ERK）1/2、p38-MAPK、I κ B α 和 NF- κ B，并降低小鼠海马和皮层中 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 等促炎因子水平，从而减轻胶质细胞介导的 CNS 炎症反应^[16]。

除 APS 外，LBP、远志多糖（*Polygala tenuifolia* polysaccharide, PTP）和沙棘多糖（*Hippophae rhamnoides* polysaccharide, HRP）等中药多糖也可通过调控 NF- κ B 相关通路减轻胶质细胞介导的神经炎症。在放射或 LPS 诱导的 BV2 细胞炎症模型

中, LBP 可抑制 IKK β /I κ B α /NF- κ B 或 TLR4/NF- κ B 信号通路活化,降低 p65 磷酸化及核转位,减少 NO、IL-1 β 和 TNF- α 等促炎介质水平,并促进小胶质细胞由 M1 型向 M2 型转化^[21]。类似地, PTP 可通过抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路,下调 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、COX-2 和 iNOS 等促炎介质表达,减轻 BV2 小胶质细胞及原代皮层神经元的神经炎症损伤^[75]。HRP 则可逆转高脂饮食小鼠脑组织中 NF- κ B 磷酸化及 Iba-1、iNOS 表达升高,降低 IL-1 β 、IL-6 和 COX-2 mRNA 水平,从而减轻神经炎症并改善认知功能障碍^[76]。

2.2 NLRP3 炎症小体相关通路

NLRP3 炎症小体是 CNS 疾病和小胶质细胞炎症研究中最受关注的类型之一^[77-78]。当 NLRP3 炎症小体受到刺激后, NLRP3 可与凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC) 结合并形成稳定复合物,进一步激活 Caspase-1, 后者促使前体 IL-1 β 和 IL-18 裂解为成熟形式,从而放大炎症反应^[79-80]。因此,靶向调控 NLRP3 炎症小体活化被认为延缓神经炎症进展的潜在策略^[77,81]。

在小胶质细胞中, NLRP3 炎症小体的激活通常与上游 TLR4/MyD88/NF- κ B 炎症信号密切相关。LPS 与 TLR4 结合后, 可通过 MyD88 激活 NF- κ B 信号, 并将危险信号传递至 NOD 样受体, 从而诱导 NLRP3 炎症小体活化, 从而放大神经炎症并推动神经退行性疾病进展^[24,80]。因此, NLRP3 炎症小体既是连接危险信号识别与炎症因子释放的重要枢纽, 也是中药多糖干预小胶质细胞炎症反应的潜在靶点。

已有研究表明, LBP 可促进小胶质细胞向 M2 抗炎表型极化, 并抑制 LPS 诱导的 NLRP3 炎症小体活化^[24-25]。在 BV2 细胞中, LBP 可下调 NLRP3、ASC 和 Caspase-1 表达, 同时降低 IL-18、IL-1 β 和 TNF- α 等炎症因子水平, 提示 LBP 不仅能够抑制炎症小体本身的激活, 还可减少炎症因子释放, 从而减轻小胶质细胞介导的神经炎症^[24]。

2.3 信号素 4D-丛状蛋白 B2 通路(semaphorin 4D-plexin B2 signaling pathway, Sema4D-PlexinB2) 介导的胶质细胞互作通路

星形胶质细胞和小胶质细胞在 CNS 中的发育、组织修复和稳态维持中发挥关键作用, 其异常激活及相互作用失衡同样参与多种神经系统疾病的发生发展^[17-18,54]。特别是 MS 及其 EAE 模型中, 环境

化学物质、微生物代谢产物以及细胞间相互作用均可调控星形胶质细胞和小胶质细胞的促疾病应答。尽管二者之间的串话在 MS 及其他神经系统疾病病理中具有重要作用, 但介导这一过程的相关靶向干预策略也较为有限^[57-58,82]。

研究表明, Sema4D-PlexinB2 是小胶质细胞与星形胶质细胞串话的重要分子轴, 并在 EAE 及 MS 等中枢炎症性疾病中增强^[82]。其主要模式为小胶质细胞高表达 Sema4D 与星形胶质细胞高表达 PlexinB2 结合, 激活星形胶质细胞促炎程序, 上调诱导型一氧化氮合酶 2 (nitric oxide synthase 2, iNOS2)、IL-1 β 等炎症因子表达, 从而形成小胶质细胞向星形胶质细胞传递炎症信号并放大 CNS 炎症的异常串话过程。RNA 条形码辅助互作检测测序技术 (RNA barcode identification of cell-cell interactions sequencing, RABID-seq) 及组织验证显示, 在 EAE 小鼠及 MS 患者病灶组织中, Sema4D-PlexinB2 的表达上调, 敲低 Sema4D 或 PlexinB2 均可减轻 EAE 并抑制星形胶质细胞炎症反应^[82]。进一步研究发现, 在 EAE 小鼠模型及小胶质细胞-星形胶质细胞体外共培养模型中, APS 可抑制 Sema4D-PlexinB2 通路, 减少多发性硬化相关炎症性小胶质细胞 (microglia inflamed in multiple sclerosis, MIMS) 与多发性硬化相关炎症性星形胶质细胞 (astrocytes inflamed in multiple sclerosis, AIMS) 的形成及其互作所致炎症因子和神经毒性因子升高, 从而调控小胶质细胞与星形胶质细胞异常串话并减轻 EAE 相关神经炎症^[83]。

2.4 O-GlcNAc 相关代谢调控通路

O-连接 N-乙酰葡萄糖胺修饰 (O-linked N-acetylglucosamine modification, O-GlcNAc) 是由 O-GlcNAc 转移酶 (O-GlcNAc transferase, OGT) 和 O-GlcNAc 糖苷酶 (O-GlcNAcase, OGA) 动态调控的重要翻译后修饰, 参与代谢调节、损伤应答及细胞信号转导等^[84-87]。研究表明, OGT 介导的 O-GlcNAc 可在缺血/再灌注 (ischemia/reperfusion, I/R) 损伤中减轻氧化应激和炎症损伤^[84,88]。鉴于小胶质细胞 M1/M2 表型转换在脑 I/R 神经炎症和组织修复中具有关键作用, 围绕 OGT/OGA 介导的 O-GlcNAc 可能成为调控小胶质细胞功能状态并干预脑 I/R 损伤的新方向。

研究发现, 在 MCAO 大鼠及 OGD/R 诱导的 BV2 小胶质细胞模型中, APS 可与 OGT 的 ALA-

896 位点结合, 并通过上调 OGT 并下调 OGA, 提高 *O*-GlcNAc 水平, 从而抑制 M1 型相关指标 iNOS、CD16 以及炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等 M1 型表达; 上调 Arg-1 和 CD206 等 M2 型表达, 促进小胶质细胞向 M2 型极化并减轻脑 I/R 炎症损伤^[84]。敲低 OGT 可逆转 APS 对 M2 极化和抗炎作用的改善效应, 提示 APS 主要通过增强 OGT 介导的 *O*-GlcNAc 来调控小胶质细胞表型转换^[84]。

2.5 磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 相关通路

PI3K/Akt 信号通路是调控细胞存活、代谢和突触可塑性的重要胞内网络, 在神经元生长、分化及凋亡等过程发挥关键作用^[51,89]。在阿尔茨海默病等神经退行性疾病中, 该通路还与 A β 沉积、tau 蛋白过度磷酸化、神经元损伤及突触可塑性异常密切相关, 其活化可缓解 A β 的神经毒性损伤^[51,90-91]。同时, PI3K/Akt 及其下游哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)、缺氧反应因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 等分子也参与小胶质细胞的活化、吞噬功能、炎症反应和免疫耐受, 以及星形胶质细胞的表型转换和炎症介质表达, 因此是连接神经炎症、胶质细胞异常激活和疾病进展的重要信号轴^[51,92]。

多种中药多糖可通过 PI3K/Akt 相关通路调节胶质细胞功能状态。其中, 在淀粉样前体蛋白/早老素 1 双转基因小鼠模型 (amyloid precursor protein/presenilin-1 double transgenic mouse model, APP/PS1) 转基因小鼠中, LBP 可显著上调脑内 PI3K、p-Akt/Akt 及 p-mTOR/mTOR 蛋白表达, 减轻 A β 沉积、tau 蛋白过度磷酸化和神经炎症, 并可能通过激活 PI3K/Akt 通路调节星形胶质细胞亚群转换及表型表达, 从而改善脑内炎症微环境和突触损伤^[51,91]。与 LBP 主要偏向调节星形胶质细胞和整体脑内病理环境不同, 龙眼肉多糖 (*Longan Arillus polysaccharides*, LAPs) 更侧重于通过激活 PI3K/Akt/mTOR/HIF-1 α 通路改善小胶质细胞免疫耐受和吞噬障碍。在 A β 诱导耐受的 BV2 细胞中, LAPs 可激活 PI3K/Akt/mTOR/HIF-1 α 通路, 改善线粒体膜电位和细胞增殖, 并增强 A β 吞噬功能^[92]。

除调节吞噬和免疫耐受外, PI3K/Akt 相关通路还参与小胶质细胞炎症活化。APS 可通过 PI3K/Akt/mTOR 通路抑制 ROS 生成、促进自噬、

稳定线粒体功能, 并抑制 PKB 磷酸化及 NF- κ B 核转位, 从而减轻小胶质细胞活化^[31]。石菖蒲多糖 (*Acorus tatarinowii polysaccharide*, ATP) 则可同时调控 PI3K/Akt 和 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号, 降低 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、COX-2 和 iNOS 水平, 减轻 BV2 细胞过度活化^[7]。结果提示, PI3K/Akt 与 NF- κ B 存在明显交叉, 中药多糖可能通过通路协同调节来发挥抗神经炎症作用。

2.6 其他通路

除上述主干信号轴外, ATP/P2X7R 和音猬因子 (sonic hedgehog, SHH) 等通路也可作为中药多糖调控胶质细胞的重要补充机制。在 OGD 诱导的 HAPI 小胶质细胞和 MCAO 大鼠模型中, APS 可促进 ATP 降解、升高 ADP 水平, 抑制 P2X7R 表达, 纠正小胶质细胞 M1/M2 极化失衡, 并降低 MMP-9 表达和 BBB 通透性, 从而缓解急性缺血性脑损伤^[13]。此外, 在铜胺诱导的脱髓鞘模型中, APS 可激活 SHH 通路, 上调 SHH、Smo 和 Gli1 并下调 Ptch1, 促进神经干细胞向少突胶质细胞方向分化和再髓鞘化, 提示其可能通过调控分化相关通路促进髓鞘修复^[64]。

2.7 小结

综上, 中药多糖对胶质细胞相关信号通路的调控主要涉及炎症反应、细胞互作、代谢修饰和髓鞘修复等层面。NF- κ B、NLRP3 及 ATP/P2X7R 等通路主要参与胶质细胞炎症启动与放大; Sema4D-PlexinB2 通路主要介导小胶质细胞-星形胶质细胞异常互作; *O*-GlcNAc 和 PI3K/Akt 相关通路与胶质细胞代谢状态、表型转换和细胞存活密切相关; SHH 通路则参与少突胶质发生和再髓鞘化。

3 结语与展望

胶质细胞异常反应是多种 CNS 疾病的重要共同病理基础, 而中药多糖可通过多靶点、多通路方式调控胶质细胞功能。其作用不仅包括抑制小胶质细胞过度活化、纠正促炎偏向、调节异常吞噬与病理性清除及自噬-脂滴代谢等, 还包括维持星形胶质细胞稳态、减轻氧化应激及病理性 A1 形成, 并通过调节小胶质细胞-星形胶质细胞串话改善炎症微环境。同时, 中药多糖还可通过促进少突胶质细胞谱系分化和再髓鞘化, 从而参与髓鞘稳态和神经环路重建。上述作用主要涉及 NF- κ B、NLRP3、Sema4D-PlexinB2、*O*-GlcNAc、PI3K/Akt 以及 ATP/P2X7R、SHH 等信号通路。中药多糖调控胶质细胞改善不同神经系统疾病的总结见表 1。

表 1 中药多糖调控胶质细胞改善不同神经系统疾病汇总

Table 1 Summary of traditional Chinese medicine polysaccharides for ameliorating different neurological diseases via regulation of glial cells

中药多糖	疾病/模型	胶质细胞	关键机制/信号通路	主要作用	文献
黄芪多糖	炎症模型: LPS 诱导神经炎症小鼠、LPS 诱导 BV2 细胞; AD 模型: 5×FAD 小鼠; 脑缺血模型: 脑 I/R、MCAO 大鼠、OGD/OGD-R 诱导 BV2 或 HAPI 细胞; EAE/MS 相关模型: EAE 小鼠、炎症刺激 BV2/HMC3 细胞、小胶质细胞-星形胶质细胞共培养、NSCs/CD8 ⁺ T 细胞模型; 感染模型: HSV-1 感染星形胶质细胞; 脱髓鞘模型: 铜离子诱导脱髓鞘模型	小胶质细胞、星形胶质细胞、少突胶质细胞	MAPK/NF-κB、TLR4/NF-κB、NF-κB/PKB、ATP/ P2X7R、O-GlcNAc、Plin2/LC3 相关脂滴自噬、Sema4D-PlexinB2、TLR3/NF-κB、SHH、CD8 ⁺ T 细胞/IFN-γ	抑制小胶质细胞促炎活化和炎症因子释放, 促进 M2 极化, 减轻脑缺血损伤和 BBB 损伤, 增强 O-GlcNAc 修饰, 减少病理性脂滴积累, 调控小胶质细胞-星形胶质细胞异常串话, 增强星形胶质细胞抗感染应答, 并促进少突胶质发生和再髓鞘化	13,16,20,31,44,61,64-65,68,83-84
枸杞多糖	炎症模型: LPS 诱导急性炎症小鼠、LPS 刺激 BV2 细胞; 放射损伤模型: 放射性脑损伤、放射诱导 BV2 细胞; AD 模型: APP/PS1 小鼠; 细胞损伤模型: 双相脉冲电流诱导 BV-2 损伤模型	小胶质细胞、星形胶质细胞	IKKβ/IκBα/NF-κB、TLR4/NF-κB、NLRP3/ASC/Caspase-1、PI3K/Akt/mTOR、Atg5/Beclin-1/LC3B/p62、M1/M2 和 A1/A2 表型标志	抑制小胶质细胞促炎活化, 促进 M1 向 M2 转化, 抑制 NLRP3 炎症小体激活, 恢复受损小胶质细胞自噬水平, 并调节星形胶质细胞表型和脑内炎症微环境	21,24-25,30,47,51
太子参多糖	AD 模型: 5×FAD 小鼠	小胶质细胞、星形胶质细胞	外周炎症、M1/M2 和 A1/A2 胶质细胞极化; Iba1、GFAP、CD11b、iNOS、Arg1、CD206、C3、TGF-β、S100A10	抑制小胶质细胞和星形胶质细胞过度活化, 推动 M1 向 M2、A1 向 A2 保护性表型转化, 减少 Aβ 沉积并改善认知功能	32
铁皮石斛多糖	AD 模型: SAMP8 小鼠、Aβ42 刺激 BV2 细胞; 缺氧/复氧损伤模型: H/R 诱导星形胶质细胞损伤模型	小胶质细胞、星形胶质细胞	M1/M2 极化、Aβ 吞噬/降解、NEP/IDE、AMPK/ULK1 相关自噬、LC3/LC3II、MDA/SOD	促进小胶质细胞由 M1 向 M2 转化, 增强 Aβ 吞噬与降解能力, 改善 AD 样认知损伤; 同时抑制 H/R 诱导的星形胶质细胞异常自噬、氧化应激和凋亡	33,60
霍山石斛多糖	PD 模型: MPTP 诱导 PD 小鼠; MPP ⁺ 诱导星形胶质细胞	星形胶质细胞	Nrf2/HO-1、Keap1、Lamin B1、p16INK4a、MMP3	改善星形胶质细胞衰老, 降低炎症和衰老相关指标, 减轻神经元损伤	53
灵芝多糖	炎症/AD 相关模型: LPS 刺激 BV2 细胞; Aβ42 刺激原代小胶质细胞; AD 相关神经炎症	小胶质细胞	炎症调控、MCP-1 相关迁移、C1q 相关异常吞噬和突触清除、吞噬比例和形态学改变	抑制病理性活化小胶质细胞, 减少促炎因子释放、迁移和异常吞噬, 降低 Aβ 相关补体介导的病理性突触清除	35
延胡索多糖	抑郁模型: CUMS 抑郁小鼠	小胶质细胞、星形胶质细胞	HPA 轴、NLRP3/Caspase-1 炎症轴、A1/A2 星形胶质细胞转化; ACTH、CRH、CORT、Iba-1、CD68、C3、S100A10、NeuN、SYP、PSD95	抑制小胶质细胞促炎活化和星形胶质细胞形成, 促进 A2 样保护性表型恢复, 减轻海马炎症、突触损伤和抑郁样行为	A1 型 57
当归多糖	PD 模型: PD 模型小鼠; MPP ⁺ 诱导模型	星形胶质细胞	抑制星形胶质细胞凋亡	改善星形胶质细胞存活并缓解运动障碍	49
羊栖菜多糖	氧化损伤模型: H ₂ O ₂ 诱导星形胶质细胞氧化损伤模型	星形胶质细胞	miR-29b-5p/AQP9、氧化应激	保护星形胶质细胞免受氧化损伤, 减轻凋亡	52
龙眼肉多糖	AD 相关模型: β 诱导耐受 BV2 细胞	小胶质细胞	PI3K/Akt/mTOR/HIF-1α、线粒体膜电位、Aβ 吞噬	改善小胶质细胞免疫耐受和吞噬障碍, 增强 Aβ 清除能力	92
珠子参多糖	炎症代谢模型: LPS 诱导 BV2 细胞糖酵解重编程模型	小胶质细胞	免疫代谢、糖酵解重编程、乳酸、TNF-α、IL-1β	降低乳酸外排和促炎因子释放, 改善炎症微环境下小胶质细胞代谢状态	34
远志多糖	炎症损伤模型: LPS 损伤 BV2 细胞; 原代皮层神经元炎症模型	小胶质细胞	TLR4/MyD88/NF-κB	抑制胶质细胞介导的神经炎症	75
沙棘多糖	代谢相关炎症模型: 高脂饮食小鼠脑组织	小胶质细胞	NF-κB、Iba-1、iNOS、IL-1β、IL-6、COX-2	抑制小胶质细胞炎症活化, 减轻神经炎症并改善认知功能障碍	76
石菖蒲多糖	炎症模型: LPS 诱导 BV2 小胶质细胞炎症模型	小胶质细胞	TLR4/MyD88/NF-κB; PI3K/Akt、TNF-α、IL-6、IL-1β、COX-2、iNOS	抑制 LPS 诱导的小胶质细胞过度激活, 减轻神经炎症反应	7

然而,当前中药多糖调控胶质细胞改善 CNS 疾病的研究仍存在证据不均衡的问题。首先,现有研究所涉及的中药多糖种类仍相对有限,主要集中于黄芪多糖、枸杞多糖等少数成分,其他多糖多停留于单一模型或个别报道。其次,疾病谱多聚焦于阿尔茨海默病、多发性硬化/EAE、脑缺血再灌注损伤及抑郁模型,对帕金森病、癫痫、创伤性脑损伤等其他神经系统疾病研究关注不足。此外,当前证据主要来源于细胞实验和动物模型,临床样本验证和临床研究明显不足,这在一定程度上限制了其转化价值。临床已有少量中药多糖相关随机对照研究提供了初步依据。以枸杞多糖为例,每日 300 mg 连续干预 6 周可降低青少年阈下抑郁患者 24 项汉密尔顿抑郁量表(hamilton depression rating scale-24, HAMD-24)评分,并具有较好耐受性^[93];后续研究进一步发现,其可降低外周 IL-17A 水平,提示其抗抑郁效应可能与外周免疫炎症调节有关^[94]。然而,现有研究样本量较小、疾病类型有限,且尚未直接检测脑内胶质细胞功能变化。未来仍需结合脑脊液标志物、神经影像学、外周免疫指标及长期随访研究,进一步验证中药多糖调控人体中枢胶质细胞的临床可行性。

此外,现有研究在机制层面也仍存在若干局限。首先,不同通路之间存在广泛交叉与串联,如 NF- κ B 与 NLRP3、PI3K/Akt 与 NF- κ B、胶质细胞互作通路炎症放大通路之间并非彼此孤立,但多数研究仍集中于单通路、单节点验证,尚缺乏对整体调控网络的系统解析。其次,中药多糖结构复杂,其相对分子质量、单糖组成、支链构象、取代基及提取纯化工工艺差异均可能影响其活性,但目前关于结构与活性关系的研究仍明显不足,其直接靶点、关键受体及决定性下游分子仍未完全明确。未来应结合中药多糖结构解析、多组学、空间转录组、单细胞测序和谱系追踪等技术,系统揭示其对胶质细胞异质性和细胞间互作的调控机制,并建立统一评价体系,加强临床前与临床连续研究。总体而言,中药多糖调控胶质细胞改善 CNS 疾病具有良好研究前景,但仍需更加系统、深入和规范的研究支撑。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Feigin V L, Vos T, Nichols E, *et al.* The global burden of neurological disorders: Translating evidence into policy [J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(3): 255-265.

[2] GBD 2021 Nervous System Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990-2021: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. *Lancet Neurology*, 2024, 23(4): 344-381.

[3] Xu J, Wang Y J. Abstract P148: Safety and efficacy of edaravone dextroboresol versus edaravone alone for the treatment of acute ischemic stroke patients with hypertension: Analysis from taste trial [J]. *Hypertension*, 2021, 78(Suppl_1): 772-780.

[4] Muneeb M, Mansou S M, Saleh S, *et al.* Vitamin D and rosuvastatin alleviate type-II diabetes-induced cognitive dysfunction by modulating neuroinflammation and canonical/noncanonical Wnt/ β -catenin signaling [J]. *PLoS One*, 2022, 17(11): e0277457.

[5] Ma S W, Liu X Y, Cheng B, *et al.* Chemical characterization of polysaccharides isolated from *Scrophularia ningpoensis* and its protective effect on the cerebral ischemia/reperfusion injury in rat model [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 139: 955-966.

[6] Zhang X Y, Liu Z J, Zhong C, *et al.* Structure characteristics and immunomodulatory activities of a polysaccharide RGRP-1b from *Radix ginseng* Rubra [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 189: 980-992.

[7] Zhong J, Qiu X, Yu Q, *et al.* A novel polysaccharide from *Acorus tatarinowii* protects against LPS-induced neuroinflammation and neurotoxicity by inhibiting TLR4-mediated MyD88/NF- κ B and PI3K/Akt signaling pathways [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 163: 464-475.

[8] Zhu Z Y, Song X Y, Jiang Y Z, *et al.* Chemical structure and antioxidant activity of a neutral polysaccharide from *Asteris Radix et Rhizoma* [J]. *Carbohydr Polym*, 2022, 286: 119309.

[9] Tan Y Y, Yin L, Sun Z F, *et al.* Astragalus polysaccharide exerts anti-Parkinson via activating the PI3K/AKT/mTOR pathway to increase cellular autophagy level *in vitro* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 153: 349-356.

[10] Fu J, Liang Z H, Chen Z H, *et al.* Mechanism of *Dendrobium officinale* polysaccharide in alleviating Alzheimer's disease: Insights from metabolomics, lipidomics, and proteomics analysis [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 319: 145531.

[11] Wang X Z, Cheng L, Liu Y N, *et al.* Polysaccharide regulation of intestinal flora: A viable approach to maintaining normal cognitive performance and treating depression [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 807076.

[12] Gao Q H, Fu X Y, Zhang R, *et al.* Neuroprotective effects of plant polysaccharides: A review of the mechanisms [J].

- Int J Biol Macromol*, 2018, 106: 749-754.
- [13] Jia X, Xie L Y, Liu Y, *et al.* *Astragalus* polysaccharide (APS) exerts protective effect against acute ischemic stroke (AIS) through enhancing M2 microglia polarization by regulating adenosine triphosphate (ATP)/purinergic receptor (P2X7R) axis [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(2): 4468-4480.
 - [14] Loh J S, Mak W Q, Tan L K S, *et al.* Microbiota-gut-brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9: 37.
 - [15] Song M Y, Zhang S S, *et al.* *Poria cocos* polysaccharide reshapes gut microbiota to regulate short-chain fatty acids and alleviate neuroinflammation-related cognitive impairment in Alzheimer's disease [J]. *J Agric Food Chem*, 2025, 73(17): 10316-10330.
 - [16] Liu D Y, Zhu Y Y, Hou Z M, *et al.* Polysaccharides from *Astragalus membranaceus* Bunge alleviate LPS-induced neuroinflammation in mice by modulating microbe-metabolite-brain axis and MAPK/NF- κ B signaling pathway [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 304: 140885.
 - [17] Verkhatsky A, Butt A, Li B M, *et al.* Astrocytes in human central nervous system diseases: A frontier for new therapies [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8: 396.
 - [18] Al-Ghraiyyah N F, Wang J W, Alkhalifa A E, *et al.* Glial cell-mediated neuroinflammation in Alzheimer's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(18): 10572.
 - [19] Isik S, Yeman Kiyak B, Akbayir R, *et al.* Microglia mediated neuroinflammation in Parkinson's disease [J]. *Cells*, 2023, 12(7): 1012.
 - [20] Luo T, Qin J, Liu M, *et al.* *Astragalus* polysaccharide attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in microglial cells: Regulation of protein kinase B and nuclear factor- κ B signaling [J]. *Inflamm Res*, 2015, 64(3): 205-212.
 - [21] 张曼. 枸杞多糖通过 CX3CL1/CX3CR1/NF- κ B 信号通路调控小胶质细胞极化对小鼠急性炎症损伤的保护作用 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2022.
 - [22] Kettenmann H, Hanisch U K, Noda M, *et al.* Physiology of microglia [J]. *Physiol Rev*, 2011, 91(2): 461-553.
 - [23] Gao C, Jiang J W, Tan Y Y, *et al.* Microglia in neurodegenerative diseases: Mechanism and potential therapeutic targets [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8: 359.
 - [24] 贾思玮, 苏琴, 郭敏芳, 等. 枸杞多糖通过 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路抑制 LPS 诱导的 BV2 细胞 NLRP3 炎症小体介导的炎症反应 [J]. *中国免疫学杂志*, 2025, 41(11): 2657-2662.
 - [25] 王玉银, 魏文悦, 郭敏芳, 等. 枸杞多糖通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路促进 LPS 诱导的 BV2 小胶质细胞 M2 型极化 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2021, 37(12): 1066-1072.
 - [26] Xu Y, Jin M Z, Yang Z Y, *et al.* Microglia in neurodegenerative diseases [J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16(2): 270-280.
 - [27] 赵永康, 赵文星, 柴学军, 等. 杜仲多糖对阿尔茨海默症小鼠脑组织神经炎症的改善作用 [J]. *西北农林科技大学学报: 自然科学版*, 2025, 53(7): 26-33.
 - [28] Liu L R, Liu J C, Bao J S, *et al.* Interaction of microglia and astrocytes in the neurovascular unit [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1024.
 - [29] Xu M J, Wang J Y, Zhang X Y, *et al.* Polysaccharide from *Schisandra chinensis* acts via LRP-1 to reverse microglia activation through suppression of the NF- κ B and MAPK signaling [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 256: 112798.
 - [30] Zhang X, Liu Q, Liu L, *et al.* *Lycium barbarum* polysaccharides suppress radiation-induced microglial inflammation by inhibiting the IKK β /I κ B α /NF- κ B pathway [J]. *Dose Response*, 2025, 23(4): 15593258251382964.
 - [31] 崔晓丽, 魏振, 林姿, 等. 黄芪多糖对阿尔茨海默病小鼠认知功能及小胶质细胞介导神经炎症的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2025, 34(15): 2065-2069.
 - [32] He C T, Jiang J H, Liu J X, *et al.* *Pseudostellaria heterophylla* polysaccharide mitigates Alzheimer's-like pathology via regulating the microbiota-gut-brain axis in 5 $\times$ FAD mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 270: 132372.
 - [33] Feng C Z, Cao L, Luo D, *et al.* *Dendrobium* polysaccharides attenuate cognitive impairment in senescence-accelerated mouse prone 8 mice via modulation of microglial activation [J]. *Brain Res*, 2019, 1704: 1-10.
 - [34] 胡静, 王洪武. 珠子参多糖对 LPS 诱导 BV2 小胶质细胞免疫代谢表型的影响 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2025, 23(5): 99-102.
 - [35] Cai Q, Li Y Y, Pei G. Polysaccharides from *Ganoderma lucidum* attenuate microglia-mediated neuroinflammation and modulate microglial phagocytosis and behavioural response [J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 63.
 - [36] 税敏, 吴丹, 吴安石. 小胶质细胞吞噬功能调节机制的研究进展 [J]. *中华神经医学杂志*, 2020, 19(10): 1057-1060.
 - [37] Miao J F, Ma H X, Yang Y, *et al.* Microglia in Alzheimer's disease: Pathogenesis, mechanisms, and therapeutic potentials [J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1201982.
 - [38] Butler C A, Popescu A, Kitchener E, *et al.* Microglial phagocytosis of neurons in neurodegeneration, and its regulation [J]. *J Neurochem*, 2021, 158(3): 621-639.

- [39] Li Q Y, Cheng Z L, Zhou L, *et al.* Developmental heterogeneity of microglia and brain myeloid cells revealed by deep single-cell RNA sequencing [J]. *Neuron*, 2019, 101(2): 207-223.
- [40] Hong S, Beja-Glasser V F, Nfonoyim B M, *et al.* Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models [J]. *Science*, 2016, 352(6286): 712-716.
- [41] Krasemann S, Madore C, Cialic R, *et al.* The TREM2-APOE pathway drives the transcriptional phenotype of dysfunctional microglia in neurodegenerative diseases [J]. *Immunity*, 2017, 47(3): 566-581.
- [42] Cantoni C, Bollman B, Licastro D, *et al.* TREM2 regulates microglial cell activation in response to demyelination *in vivo* [J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 129(3): 429-447.
- [43] Marschallinger J, Iram T, Zardeneta M, *et al.* Lipid-droplet-accumulating microglia represent a dysfunctional and proinflammatory state in the aging brain [J]. *Nat Neurosci*, 2020, 23(2): 194-208.
- [44] Wang X H, Qiao X, Chen Y X, *et al.* Astragalus polysaccharide ameliorates neuroinflammation in EAE mice by modulating microglial autophagy to reduce lipid droplet accumulation [J]. *Brain Res*, 2026, 1880: 150234.
- [45] Xu Y, Propson N E, Du S Q, *et al.* Autophagy deficiency modulates microglial lipid homeostasis and aggravates tau pathology and spreading [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(27): e2023418118.
- [46] Zhang S, Peng X Q, Yang S, *et al.* The regulation, function, and role of lipophagy, a form of selective autophagy, in metabolic disorders [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13: 132.
- [47] Bie M, Lv Y, Ren C R, *et al.* Lycium barbarum Polysaccharide improves bipolar pulse current-induced microglia cell injury through modulating autophagy [J]. *Cell Transplant*, 2015, 24(3): 419-428.
- [48] Haney M S, Pálovics R, Munson C N, *et al.* APOE4 is linked to damaging lipid droplets in Alzheimer's disease microglia [J]. *Nature*, 2024, 628(8006): 154-161.
- [49] 张晨宇, 刘波, 袁志军, 等. 当归多糖通过抑制星形胶质细胞凋亡缓解帕金森病小鼠的运动障碍 [J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(13): 3188-3192.
- [50] Cai Y, Zhang Y, Leng S, *et al.* The relationship between inflammation, impaired glymphatic system, and neurodegenerative disorders: A vicious cycle [J]. *Neurobiol Dis*, 2024, 192: 106426.
- [51] 代慧敏, 陈佳媛, 贾思玮, 等. 枸杞多糖通过激活 PI3K/AKT 通路调节星形胶质细胞表型改善 APP/PS1 转基因小鼠认知功能 [J/OL]. 中国免疫学杂志, [2026-08-20]. <https://link.cnki.net/urlid/22.1126.R.20260128.1353.004>.
- [52] 廖忠正, 贝笋, 俞容, 等. 羊栖菜多糖通过调控 miR-29b-5p/AQP9 表达对过氧化氢诱导的星形胶质细胞氧化损伤的影响及机制 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(1): 186-191.
- [53] 张培. 霍山石斛多糖通过 Nrf2/HO-1 通路改善帕金森病模型星形胶质细胞衰老的机制研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2024.
- [54] Brandebura A N, Paumier A, Onur T S, *et al.* Astrocyte contribution to dysfunction, risk and progression in neurodegenerative disorders [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2023, 24(1): 23-39.
- [55] Zhai L P, Sheng Y J, Wang J, *et al.* Atractylenolide I suppresses A1 astrocyte activation to improve depression in mice [J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(9): 7037-7045.
- [56] Zhang L F, Guo K C, Zhou J, *et al.* Ponesimod protects against neuronal death by suppressing the activation of A1 astrocytes in early brain injury after experimental subarachnoid hemorrhage [J]. *J Neurochem*, 2021, 158(4): 880-897.
- [57] Fang Y, Li Y Q, Wang S M, *et al.* Corydalis yanhusuo Polysaccharides regulates HPA-axis mediated microglia activation and inhibits astrocyte A1 transformation to improve depression-like behavior [J]. *Brain Res*, 2025, 1864: 149780.
- [58] Li S S, Fang Y Q, Zhang Y H, *et al.* Microglial NLRP3 inflammasome activates neurotoxic astrocytes in depression-like mice [J]. *Cell Rep*, 2022, 41(4): 111532.
- [59] Lawrence J M, Schardien K, Wigdahl B, *et al.* Roles of neuropathology-associated reactive astrocytes: A systematic review [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2023, 11(1): 42.
- [60] 韩宏, 刘文洁, 陈芳, 等. 铁皮石斛多糖对缺氧/复氧诱导星形胶质细胞 AMPK/ULK1 通路相关自噬的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(17): 2110-2115.
- [61] Shi L H, Yin F L, Xin X G, *et al.* Astragalus Polysaccharide protects astrocytes from being infected by HSV-1 through TLR3/NF- κ B signaling pathway [J]. *Evid Based Complementary Altern Med ECAM*, 2014, 2014: 285356.
- [62] Bouchard E L, Meireles A M, Talbot W S. Oligodendrocyte development and myelin sheath formation are regulated by the antagonistic interaction between the Rag-Ragulator complex andTFEB [J]. *Glia*, 2024, 72(2): 289-299.
- [63] Gao Z X, Guo M D, Chen K H, *et al.* Oligodendrocyte precursor cells in demyelination repair: Mechanisms, crosstalk, and therapeutic frontiers [J]. *Med Bull*, 2025,

- 1(2): 104-120.
- [64] Ye N, Cruz J, Peng X Y, *et al.* Remyelination is enhanced by *Astragalus* polysaccharides through inducing the differentiation of oligodendrocytes from neural stem cells in cuprizone model of demyelination [J]. *Brain Res*, 2021, 1763: 147459.
- [65] Zhao Y, Ma J Y, Ding G Q, *et al.* *Astragalus* polysaccharides promote neural stem cells-derived oligodendrogenesis through attenuating CD8⁺T cell infiltration in experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 126: 111303.
- [66] Bing S J, Ha D, Hwang I, *et al.* Protective effects on central nervous system by acidic polysaccharide of *Panax ginseng* in relapse-remitting experimental autoimmune encephalomyelitis-induced SJL/J mice [J]. *Am J Chin Med*, 2016, 44(6): 1099-1110.
- [67] Li N, Shi S S, Yang F F, *et al.* A polysaccharide from *Eclipta prostrata* alleviates experimental autoimmune encephalomyelitis through inhibiting Th17 cells [J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 201: 608-614.
- [68] 刘晏禧, 张丽君, 李秋乐, 等. 黄芪多糖抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路促进 OGD/R 诱导的 BV2 小胶质细胞向 M2 型极化 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2026, 32(9): 133-143.
- [69] 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.
- [70] 蔡友德, 何前松, 胡斐然, 等. 大黄酸对脑缺血大鼠脑组织中 AQP4 和小胶质细胞介导炎症反应的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(2): 60-65.
- [71] Zhang S S, Liu M, Liu D N, *et al.* TLR4-IN-C34 inhibits lipopolysaccharide-stimulated inflammatory responses via downregulating TLR4/MyD88/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway and reducing ROS generation in BV2 cells [J]. *Inflammation*, 2022, 45(2): 838-850.
- [72] 赵梦洁, 赵琼, 杨翠玲, 等. 加味泻黄散对抽动障碍大鼠小胶质细胞极化及 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(4): 10-18.
- [73] 毛燕, 俞佳丽, 袁静, 等. HMGN1 激活 TLR4/MyD88/NF- κ B p65/IKK- β 信号通路诱导小鼠 BV2 小胶质细胞活化上调其促炎介质表达 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2024, 40(2): 135-141.
- [74] 田艺苑, 邓智中, 陈雅凡, 等. 川芎嗪通过 NF- κ B/NLRP3 通路抑制 LPS 诱导的 BV2 小胶质细胞炎症反应 [J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(14): 135-141.
- [75] Chen H Y, Zhong J, Li J X, *et al.* PTP70-2, a novel polysaccharide from *Polygala tenuifolia*, prevents neuroinflammation and protects neurons by suppressing the TLR4-mediated MyD88/NF- κ B signaling pathway [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 194: 546-555.
- [76] Lan Y, Ma Z Y, Chang L L, *et al.* Sea buckthorn polysaccharide ameliorates high-fat diet induced mice neuroinflammation and synaptic dysfunction via regulating gut dysbiosis [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 236: 123797.
- [77] He W F, Hu Z P, Zhong Y J, *et al.* The potential of NLRP3 inflammasome as a therapeutic target in neurological diseases [J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(5): 2520-2538.
- [78] Anderson F L, Biggs K E, Rankin B E, *et al.* NLRP3 inflammasome in neurodegenerative disease [J]. *Transl Res*, 2023, 252: 21-33.
- [79] Fu J N, Wu H. Structural mechanisms of NLRP3 inflammasome assembly and activation [J]. *Annu Rev Immunol*, 2023, 41: 301-316.
- [80] Kinra M, Nampoothiri M, Arora D, *et al.* Reviewing the importance of TLR-NLRP3-pyroptosis pathway and mechanism of experimental NLRP3 inflammasome inhibitors [J]. *Scand J Immunol*, 2022, 95(2): e13124.
- [81] Zhang X L, Wang Z Y, Zheng Y J, *et al.* Inhibitors of the NLRP3 inflammasome pathway as promising therapeutic candidates for inflammatory diseases (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2023, 51(4): 35.
- [82] Clark I C, Gutiérrez-Vázquez C, Wheeler M A, *et al.* Barcoded viral tracing of single-cell interactions in central nervous system inflammation [J]. *Science*, 2021, 372(6540): eabf1230.
- [83] Ma J Y, Lu Q J, Zhao Y, *et al.* Microglia-astrocyte crosstalk is regulated by *Astragalus* polysaccharides mediated through suppression of Sema4D-PlexinB2 signaling in experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *Brain Res*, 2024, 1845: 149275.
- [84] Wang M Y, Zhu W F, Guo Y M, *et al.* *Astragalus* polysaccharide treatment relieves cerebral ischemia-reperfusion injury by promoting M2 polarization of microglia by enhancing O-GlcNAcylation [J]. *Metab Brain Dis*, 2024, 40(1): 16.
- [85] Chatham J C, Zhang J H, Wende A R. Role of O-linked N-acetylglucosamine protein modification in cellular (patho)physiology [J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(2): 427-493.
- [86] 蒋千平, 杨丹, 万石磊, 等. O 连接 N-乙酰葡萄糖胺糖基化在神经退行性疾病中的作用及临床应用前景 [J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(26): 5704-5712.
- [87] Lee B E, Suh P G, Kim J I. O-GlcNAcylation in health and neurodegenerative diseases [J]. *Exp Mol Med*, 2021,

- 53(11): 1674-1682.
- [88] Cong R C, Sun L L, Yang J S, *et al.* Protein O-GlcNAcylation alleviates small intestinal injury induced by ischemia-reperfusion and oxygen-glucose deprivation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 138: 111477.
- [89] Chen Y, Chen S, Chen K, *et al.* Magnolol and 5-fluorouracil synergy inhibition of metastasis of cervical cancer cells by targeting PI3K/AKT/mTOR and EMT pathways [J]. *Chin Herb Med*, 2024, 16(1): 94-105.
- [90] Long H Z, Cheng Y, Zhou Z W, *et al.* PI3K/AKT signal pathway: A target of natural products in the prevention and treatment of Alzheimer's disease and Parkinson's disease [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 648636.
- [91] He Y X, Wang Y Y, Li X, *et al.* *Lycium Barbarum* polysaccharides improves cognitive functions in ICV-STZ-induced Alzheimer's disease mice model by improving the synaptic structural plasticity and regulating IRS1/PI3K/AKT signaling pathway [J]. *NeuroMolecular Med*, 2024, 26(1): 15.
- [92] 赵晨阳, 崔鹤蓉, 岳德琼, 等. 龙眼肉多糖对 A β 诱导耐受的小胶质细胞吞噬功能的影响及其机制 [J]. *中南药学*, 2024, 22(2): 352-357.
- [93] Li X, Mo X, Liu T, *et al.* Efficacy of *Lycium barbarum* polysaccharide in adolescents with subthreshold depression: Interim analysis of a randomized controlled study [J]. *Neural Regenerat Res*, 2022, 17(7): 1582-1587.
- [94] Li X Y, Liu T, Mo X, *et al.* Effects of *Lycium barbarum* polysaccharide on cytokines in adolescents with subthreshold depression: A randomized controlled study [J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(9): 2036-2040.

[责任编辑 潘明佳]