

·综述·

中药调控神经干细胞增殖与分化相关信号通路研究

周逸敏¹, 王姿秀², 白惠中¹, 姜煜¹, 刘港¹, 岳佳书¹, 邓博文¹, 穆晓红^{1*}

(1.北京中医药大学东直门医院,北京 100007;2.赣南医科大学药学院,江西赣州 341000)

摘要:神经干细胞(NSCs)具有自我更新与多向分化潜能,在神经系统发育、稳态维持与损伤修复中起关键作用,靶向调控NSCs已成为神经再生医学领域的研究热点。中药防治神经系统疾病具有多成分、多靶点、多通路协同作用的独特优势。研究表明,Notch、Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)、骨形态发生蛋白(BMP)、音猬因子(Shh)等经典信号通路及磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)、Janus激酶(JAK)/信号转导与转录激活因子(STAT)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/细胞外信号调节激酶通路(ERK)、核转录因子- κ B(NF- κ B)等辅助通路共同构成NSCs增殖分化的精密调控网络,而中药复方、单味药及其活性成分能够通过干预上述信号通路,有效调控NSCs的增殖与分化。本文系统综述了近年来中药对NSCs相关信号通路的调控作用及机制,以期为深入理解中药干预神经再生的科学内涵提供参考,也为神经损伤与退行性疾病的治疗提供思路。

关键词:神经干细胞;中药;活性成分;增殖;分化;信号通路

神经干细胞(neural stem cells, NSCs)是一类存在于中枢神经系统内、具有自我更新能力及多向分化潜能的细胞群,在神经系统的发育、稳态维持以及损伤后的修复与再生过程中发挥关键作用^[1]。其增殖、分化、迁移与存活受到一系列高度保守且相互交织的信号通路的精密调控,这些通路通过下游特定的转录因子网络共同调控NSCs的命运,构成一个复杂的动态平衡系统^[2]。NSCs功能失调或微环境恶化与脑卒中、脊髓损伤、阿尔茨海默病(AD)及帕金森病(PD)等多种神经系统疾病的发生和发展密切相关^[3]。

因此,靶向调控NSCs,促进内源性神经发生,已成为神经再生医学领域颇具前景的治疗策略。中药在防治神经系统疾病方面积累了丰富的实践经验,并展现出多成分、多靶点、多通路协同作用的独特优势。现代研究证实,多种中药复方、单味药及其活性成分能够通过干预相关信号通路,有效调节NSCs的增殖与分化^[4-5]。这一作用的背后,蕴含着深厚的中医理论支撑。尽管已有相当数量的研究揭示了特定中药成分对NSCs及其信号通路的影响,但这些发现仍较为分散,缺乏系统梳理,对于中药复方多组分协同调控复杂通路的机制以及如何将传统理论与现代分子生物学发现深度融合,仍有待进一步阐释。本文系统综述近年来中药及其活性成分调控NSCs增殖与分化的研究进展,以期为深入理解中药干预神经再生的科学内涵提供参考,并为相关疾病的治疗提供思路。

1 中药调控NSCs的中医理论基础

中医理论认为“肾为先天之本,藏先天之精”,肾精作为构成和维持人体生命活动的原始物质,主导生长、发育与修复过程。《灵枢·经脉》有云:“人始生,先成精,精成而脑髓生”^[6],明确指出肾精为脑髓生成的物质基础。中医虽言“神”(泛指精神、意识、思维、情感等)藏于心,然其与脑关系密切。明代李时珍在《本草纲目》中提出“脑为元神之府”^[7],强调脑为神明所居之处,主司神明、统摄精神;清代王清任在《医林改错》进一步指出“灵机记性不在心在脑”^[8],认为认知、记忆、思维等智能活动皆由脑所主导。故脑髓充盈,则精神饱满、思维清晰、反应敏捷;脑髓亏虚,则常见健忘、失眠、反应迟钝,甚则痴呆。

衰老是神经退行性疾病发生的主要危险因素,随着人类平均寿命的延长,此类疾病对人类健康的威胁日益严峻。NSCs一方面具有分化为神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞的潜能,并能通过自我更新参与组织修复和神经替代,促进神经系统功能恢复;另一方面可分泌神经营养因子,发挥神经营养支持作用,助力神经再生^[9]。在衰老过程中,海马等神经发生区域的NSCs数量减少、增殖分化能力减弱,新生神经元功能下降,导致大脑功能下降,学习记忆能力逐渐衰退,此为老年认知障碍的重要病理基础^[10]。

由此可见,肾精与NSCs理论上同源、生理功能相近,且均与衰老进程密切相关;肾精“生髓充脑”的功能或可通过发挥NSCs的作用实现,而NSCs增殖分化功能失常亦可能与肾精失调有关。这一中医生理观与现代细胞生物学的内在联系,为中药调控NSCs提供了理论依据,亦为临床用药与作用机制研究奠定了重要基础。

收稿日期:2025-10-04;接受日期:2025-11-24

基金项目:国家自然科学基金项目(82405435);国家资助博士后研究人员计划项目(GZC20240166);中国博士后科学基金项目(2024M760283)

通信作者:穆晓红, E-mail: muxiaohong2006@126.com

DOI: 10.13260/j.cnki.fjctm.2025.12017

2 NSCs 增殖与分化的关键信号通路及中药调控研究

NSCs 的增殖与分化命运由经典核心通路及辅助调控通路共同决定,各通路通过下游特异性转录因子精准控制细胞状态,并在功能上相互交叉、协同作用,形成复杂的调控网络。中药能有效调控

NSCs 的增殖与分化过程,其作用机制主要通过干预关键通路的核心分子,调控上下游信号传导实现,这不仅是中药发挥神经保护与再生作用的关键靶点,也为神经损伤和 AD、PD、中风等神经退行性疾病提供了新的研究思路^[4-5]。见图 1。

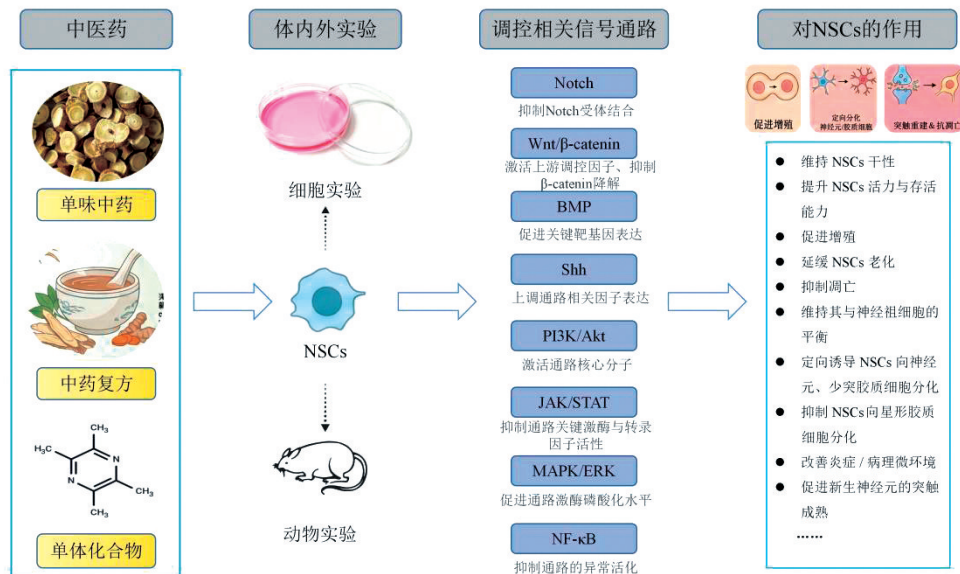


图 1 中药调控 NSCs 增殖与分化相关信号通路与作用

2.1 经典核心通路

2.1.1 Notch 信号通路 Notch 信号通路高度保守,是维持 NSCs 未分化状态与促进其自我更新的关键通路^[11-12]。该通路的下游核心转录因子多属碱性螺旋-环-螺旋(bHLH)基因家族。例如,脑室下区(SVZ)表达的 Hes1 和 Hes5 可抑制神经元分化,维持 NSCs 及神经祖细胞(NPCs)的未分化状态与自我更新能力^[13]; Mash1 作为 Notch 靶基因,参与调控 SVZ 和海马齿状回(SGZ)区 NSCs 和 NPCs 的分化成熟^[14]; NeuroD 则主要在 SGZ 区域调节神经发生过程^[15]。此外, Zfp488 可促进 NSCs 向少突胶质细胞分化^[16], Gsx2 在 SVZ 中通过抑制神经发生,减少 NSCs 增殖与自我更新,使其维持相对静息的未分化状态^[17]。

中药主要通过抑制 Notch 受体结合、阻断受体切割或下调下游靶基因表达,解除通路对神经元分化的抑制,部分中药还可协同其他通路共同调控增殖与分化的平衡。补阳还五汤作为经典活血化瘀方,相关研究表明其能够调控 Notch 信号通路中 Notch1、Hes1 及 Hes5 蛋白的表达,进而促进神经干细胞的增殖与分化,有助于缓解脑组织细胞损伤,改善神经功能缺损,发挥对脑缺血/再灌注损伤大鼠的脑保护效应^[18]。六味地黄汤则可能通过上调碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)表达,激活 Notch 通路,从而使 NSCs 维持在增殖状态^[19]。地黄饮子

促进大鼠出血灶周围脑组织 NSCs 再生的机制也与 Notch 通路激活有关,其可上调出血灶周围脑组织细胞的 Notch1 表达,进而激活 Notch 信号通路并启动靶基因转录^[20]。蛇床子素具有抗炎、抗氧化及神经保护活性,可通过下调 Notch1、上调 Ngn2 表达的抑制 Notch 通路,从而诱导 NSCs 向神经元及少突胶质细胞分化^[21]。此外,丹参提取物丹参酮则直接结合 Notch 通路配体 Jagged1,阻止其与 Notch1 受体相互作用,进而下调 Hes1 表达,解除对 Mash1 的抑制,最终促进多能 NSCs 向神经元分化^[22]。

2.1.2 Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路 经典 Wnt/ β -catenin 信号通路是调控 NSCs 增殖与分化的重要通路。其下游靶基因包括 Pax6、Pax3、Dlx2、Oct4、Prox1、Emx2 等,多数为锌指转录因子^[23]。其中, Pax6 在 SVZ 和嗅球(OB)中表达,参与平衡 NSCs 增殖、分化与自我更新; Emx2 参与调控 NPCs 迁移分化; Dlx2 在 SVZ 和 OB 中促进 NPCs 增殖; Pax3 则在脑室区(VZ)维持神经干/祖细胞(NSPCs)稳定,反向影响 NSCs 分化; Prox1 在 SGZ 中稳定 NSPCs 并调控 NSCs 分化^[24]。这些转录因子共同构成 Wnt 通路调控 NSCs 命运的核心网络。

中药多通过激活 Wnt 通路上游调控因子、抑制 β -catenin 降解或上调下游靶基因,增强 NSCs 增殖能力,部分复方可通过调控该通路改善微环境,间接助力 NSCs 功能稳定。例如,开心散能改善慢性

应激抑郁模型小鼠行为,并通过上调神经营养因子表达、激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,促进海马区神经元新生^[25]。四逆散与六味地黄丸的提取物均能激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,显著增加体外培养 NSCs 中神经元特异性烯醇酶阳性细胞数量,提示其具有诱导 NSCs 向神经元定向分化的潜能^[26]。参枣健脑口服液则对 AD 细胞模型中的 NSCs 具有多维度调控作用,既能有效提升 NSCs 细胞活力、减轻细胞损伤,又能增加神经球的直径与数量,促进 NSCs 向神经元分化,延长迁移距离,其机制与上调 Wnt-3a 和 β -catenin 蛋白表达、促进 GSK-3 β 磷酸化有关^[27]。川芎的有效成分川芎嗪可靶向激活 Wnt/ β -catenin 通路上游因子,上调 Pax6 表达,增强 SGZ 区前体细胞增殖^[28];提取自丹参根茎的丹酚酸 B,可减少 β -catenin 在胞质的降解,既促进 NSCs 增殖,又可推动 NSCs 分化后神经元的突触成熟^[29]。蛇床子素通过活化 Wnt/ β -catenin 通路,抑制 GSK-3 β 、激活 β -catenin,减少神经元凋亡,促进转染 A β 前体样蛋白基因的 NSCs 增殖,并诱导其向神经元分化^[30];姜黄素同样可通过上调 Wnt-3a 与 β -catenin 表达,调控 NSCs 的增殖与分化过程^[31]。

2.1.3 骨形态发生蛋白(BMP)信号通路 BMP 属于转化生长因子- β (TGF- β)家族,是一种细胞间信号蛋白。其下游关键靶基因包括 SRY-盒转录因子 2(SOX2)和少突胶质细胞转录因子 2(Olig2)。SOX2 作为高迁移率转录因子,在 SVZ、SGZ 的 NSCs 及 VZ 的 NPCs 中均有表达,参与维持 NSCs 和 NPCs 的平衡,并抑制细胞凋亡^[32]。Olig2 是一种 bHLH 转录因子,主要在 SVZ 中表达,可促进 NSPCs 增殖,并诱导 NSCs 向少突胶质细胞分化、促进细胞成熟^[33]。

中药对 BMP 通路的调控主要集中于对关键靶基因表达的调节,借此维持 NSCs 的干细胞特性与分化平衡,或引导其向特定方向分化,为神经再生提供支持。研究表明,红景天苷可通过促进 BMP 信号通路的活化,上调多种神经营养因子的表达,诱导 NSCs 定向分化为神经元,进而加速神经损伤后的修复、再生与功能恢复^[34]。人参皂苷则能上调衰老 NSCs 中 SOX2 的表达,维持干性标志物(如 Nestin)的表达水平,从而延缓细胞老化进程、保留衰老 NSCs 的生物学特性^[35];此外,柴胡皂苷 d 可通过提升 SOX2 表达量,增强 Oct4、Nestin 等干性标志物的表达,同时抑制 NSCs 分化,维持其未分化增殖状态,并提升细胞对高温环境的耐受能力^[36]。

2.1.4 音猬因子(Shh)通路 Shh 及其同源基因印度刺猬因子(Ihh)、沙漠刺猬因子(Dhh)在胚胎脊髓发育中发挥关键调节作用。Shh 信号通路可通过促进 NSCs 对称分裂来增强其自我更新能力。其核

心转录因子包括 Nkx2.2 与 Gli-1, Nkx2.2 在 SVZ 和 OB 中表达,可促进少突胶质细胞分化并抑制其自我更新;Gli-1 属锌指蛋白家族,作为 Shh 通路靶基因可有效促进 NPCs 增殖,二者协同构成 Shh 通路调控 NSCs 命运的核心机制^[37]。

中药通过上调 Shh 通路核心受体、信号分子及转录因子表达,增强 NSCs 的对称分裂与增殖能力,部分成分可协同调控其他通路与炎症微环境。左归降糖解郁方可通过激活 Shh 信号通路,上调相关蛋白及 NSCs 标志物(Nestin、BrdU)的表达,促进自我更新^[38]。存在于虎杖、桑葚等多种中药中的白藜芦醇,可特异性上调 Shh 通路中 Patched-1、Smo、Gli1 蛋白及 mRNA 表达,激活信号传导,增强 NSCs 的存活与增殖能力^[39]。黄芪多糖能够通过上调 Shh 信号通路关键分子的表达水平,促进 NSCs 向少突胶质细胞及神经元定向分化,从而在脱髓鞘模型小鼠中诱导髓鞘再生,并有效缓解相关神经功能障碍^[40]。

2.2 辅助调控通路

2.2.1 磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt) PI3K/Akt 通路是调控 NSCs 存活与增殖的核心辅助通路。其通过激活下游关键分子 Akt 的磷酸化,直接抑制 NSCs 的凋亡信号,减少程序性死亡;同时,磷酸化的 Akt 可进一步抑制糖原合成激酶 3 β (GSK3 β)的活性,解除其对 Wnt/ β -catenin 通路的抑制作用,实现与 Wnt 通路的协同作用,显著增强 NSCs 的增殖能力^[41-42]。

中药对 PI3K/Akt 通路的调控主要通过激活通路核心分子实现,既能抑制 NSCs 凋亡、促进其增殖,部分中药复方还可通过该通路调控改善造血微环境,为 NSCs 提供间接营养支持,促进神经修复。例如,益气活血化痰中药复方的药物血清在体外具有促进神经干细胞分化增殖的作用,能够促进 NSC 生长、诱导 NSC 分化,且该效应受到 PI3K/Akt 抑制剂 LY294002 的抑制,提示该复方促进 NSCs 增殖分化的机制与对 PI3K/Akt 通路的调控有关^[43]。通窍活血汤通过激活 PI3K/Akt 通路,促进 NSCs 增殖,从而减轻大鼠脑缺血再灌注损伤,发挥神经保护作用^[44]。黄芪的活性成分黄芪多糖通过血管内皮细胞生长因子(VEGF)与受体 FLK-1 结合,诱导 Akt 磷酸化,进而激活 PI3K/Akt 通路,促进 NSCs 增殖^[45]。人参的主要活性成分人参皂苷 Rg₃ 通过抑制 Akt/mTOR 磷酸化,下调下游衰老相关蛋白表达,延缓 NSCs 衰老^[46];基因芯片技术亦证实其促进神经干细胞增殖的作用与 PI3K/Akt 信号通路相关^[47]。人参皂苷代谢物化合物 K 则通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路,下调 SOX2、Nanog、Oct4 等干性标志物,有助于维持 NSCs 的未分化状态^[48]。银杏内酯 B^[49]、丹

酚酸 B^[50] 和麝香酮^[51] 均可通过激活 PI3K/Akt 通路,促进 NSCs 的增殖与分化,调控其命运进程。

2.2.2 Janus 激酶(JAK)/信号转导与转录激活因子(STAT)通路 JAK/STAT 通路通过不同转录因子的协同作用,精准调控 NSCs 的分化方向与增殖状态。当该通路启动后,被激活的 STAT3 可与下游的转录因子 Samd1 结合,形成复合体进入细胞核,与星形胶质细胞特异性基因 GFAP 的启动子结合,促使 NSCs 向星形胶质细胞分化;而 STAT5 则主要介导神经营养信号,激活增殖相关靶基因,增强 NSCs 的自我更新与增殖能力^[52-53]。

研究表明,中药可通过抑制 JAK/STAT 信号通路关键激酶与转录因子,抑制 NSCs 向星形胶质细胞,诱导其向神经元分化,抑制炎症反应,改善 NSCs 分化微环境。益肾化浊方的含药脑脊液可显著提升 NSCs 中神经元标志物 Tubulin 阳性细胞比例,降低星形胶质细胞标志物 GFAP 阳性细胞比例,其机制可能与抑制 JAK2/STAT3 信号有关,提示该方具有促进神经元分化、抑制胶质分化的双重调节作用^[54]。颐脑解郁复方通过抑制 JAK2/STAT3 通路,促进氧-葡萄糖剥夺/再灌注损伤条件下 NSCs 的增殖,并定向诱导其向神经元分化,同时减少向星形胶质细胞分化,从而发挥神经保护作用^[55]。补阳还五汤所含的活性成分毛蕊异黄酮,可通过下调 JAK2/STAT3 通路活性,一方面促进 NSCs 增殖并引导其向神经元定向分化,另一方面抑制向胶质细胞的分化,并改善炎症微环境,实现多层面的神经修复调控^[56]。青蒿琥酯通过抑制 JAK2/STAT 通路,不仅能增强 NSCs 的增殖能力与神经元分化潜能,还可减少细胞凋亡,从而在缺血性卒中后为神经修复与再生提供有力支持^[57]。

2.2.3 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/细胞外信号调节激酶通路(ERK)通路 MAPK/ERK 通路是调控 NSCs/NSPCs 增殖与神经元功能成熟的关键通路。该通路一方面,通过激活 ERK1/2 磷酸化,进而调控转录因子 c-Myc 活性,形成 ERK1/2-c-Myc 信号轴,强力促进 NSPCs 的增殖;另一方面,通过参与突触相关蛋白(如突触素、微管相关蛋白等)的表达,加速新生神经元突触成熟与功能整合,为神经环路的修复与重建提供支持^[58]。

中药通过上调 MAPK/ERK 通路激酶的磷酸化水平,激活下游转录因子,促进 NSCs 增殖与突触成熟,部分中药成分还可通过该通路协同神经营养因子信号,强化新生神经元的功能。补肾填髓方能恢复 AD 模型大鼠海马区脑源性神经营养因子(BDNF)表达,通过激活 BDNF/神经营养因子酪氨酸激酶受体 B 型(TrkB)下游信号促进突触成熟与功能稳定^[59];天芪降糖胶囊则通过自分泌和旁分

泌途径,提升海马区 NSCs 合成与分泌神经营养因子的能力,促进其存活、增殖与分化^[60]。黄芪苷 VI 通过激活表皮生长因子受体(EGFR)/MAPK 信号,促进脑缺血后神经发生与功能修复^[61];淫羊藿苷则通过介导 ERK/MAPK 信号通路,精准调控 NSCs 增殖与分化进程^[62]。没食子酸能够通过激活 MAPK/ERK 信号通路,促进 NSCs 向未成熟神经元分化,并增强其自身增殖能力。此外,经结构修饰后的没食子酸衍生物,可进一步强化上述促进分化与增殖的生物学效应^[63]。

2.2.4 核转录因子- κ B(NF- κ B)通路 NF- κ B 通路是炎症与免疫应答的核心调控通路,其活性状态直接影响 NSCs 的微环境与功能。生理状态下, NF- κ B 通路参与维持微环境稳态;而在炎症或氧化应激等病理条件下,其过度激活,会引发促炎因子[如白细胞介素(IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等]大量释放,导致微环境恶化,直接损伤 NSCs 的活性,抑制其增殖分化并诱导凋亡,阻碍内源性神经再生进程^[64]。

中药主要通过抑制 NF- κ B 通路的异常活化,减少炎症损伤,改善微环境,从而保护 NSCs。复方阿胶浆通过调控 NF- κ B 和 TNF- α 信号,促进造血干细胞增殖,改善骨髓微环境,为 NSCs 提供营养支持,维持其正常生理功能^[65]。黎药鸬鹚叶提取物能够通过抑制 NF- κ B 信号通路,降低下游炎症因子诱导型一氧化氮合酶(iNOS)与 TNF- α 的表达水平,从而有效提升 NSCs 的活力^[66]。芍药苷是从赤芍与白芍等药物中提取的天然活性成分,其对 NSCs 的调控作用主要体现在以下 2 个方面:一方面,芍药苷可通过抑制小胶质细胞的过度激活,下调 p-NF- κ B、I κ B 等炎症通路关键分子的表达,减少促炎因子的释放,从而优化 NSCs 的存活微环境;同时促进神经营养因子的分泌,为 NSCs 提供营养支持。另一方面,借助该改善后的微环境,芍药苷能够进一步促进 NSCs 的增殖,抑制其凋亡,并定向诱导其向多巴胺能神经元分化^[67-69]。

2.3 中药对通路间交叉协同的调控 NSCs 的命运并非由单一通路独立调控,而是依赖于多条通路间交叉对话形成的复杂网络。例如,PI3K/Akt 通路通过磷酸化 GSK3 β 与 Wnt 通路协同^[70];Shh 通路可通过调控 Gli 家族转录因子,与 Wnt/ β -catenin 通路形成交叉激活,共同维持 NSCs 的干性与增殖能力^[71];NF- κ B 通路在抑制炎症的同时,可与 PI3K/Akt 通路协同调控细胞凋亡相关蛋白,同步保障 NSCs 的存活与微环境稳定^[72]。

中药的多成分、多靶点特性使其能够同时干预多条通路,形成协同增效的调控网络。例如,补阳还五汤可上调 Notch 通路相关分子表达,增强脑

缺血后 NSCs 移植的神经保护效果^[18],并能激活 ERK/CREB 通路,促进去势脑缺血大鼠海马区 NSCs 的增殖^[73],其活性成分毛蕊异黄酮还可抑制 JAK2/STAT3 通路,促进 NSCs 增殖、定向分化为神经元,并减少炎症因子释放,优化了局部微环境^[56],体现了该方其在多维度上的协同调控能力。黄芪多糖一方面通过抑制 Wnt/ β -catenin 与 Notch 通路相关基因的表达,提高 NSCs 中 Nestin、SOX2 等干性标志物水平,并抑制细胞在转化过程中的凋亡;另一方面,通过激活 PI3K/Akt 通路,诱导 Akt 磷酸化,上调 FLK-1、VEGF 等因子的表达,直接促进 NSCs 增殖,为神经再生构建了稳定的细胞来源^[45,74]。

3 小结与展望

NSCs 的增殖分化受到多条信号通路构成的复杂网络精密调控。中药以中医理论为指导,凭借多成分-多靶点-多通路的整体调节优势,通过复方配伍或单味药活性成分,可针对不同通路节点实现对 NSCs 增殖与分化的精准调控。目前研究虽已揭示部分中药的作用机制,但仍面临复方成分复杂、机制解析不全、新兴通路探索不足及临床转化证据缺乏等挑战。未来应结合多组学技术、类器官模型与网络药理学,系统阐释中药多成分协同调控信号网络的机制;加强中药单体与复方的整合研究;并积极推进临床转化,探索中药在神经损伤及退行性疾病治疗中的实际应用价值,从而为中医药现代化与再生医学的发展提供新策略与新路径。

参考文献

- [1] RAHIMI DAREHBAGH R, SEYEDOSHADAIE S A, RA-MEZANI R, et al. Stem cell therapies for neurological disorders: current progress, challenges, and future perspectives [J]. *Eur J Med Res*, 2024, 29(1): 386.
- [2] ELKIN A M, ROBBINS S, BARROS C S, et al. The critical balance between quiescence and reactivation of neural stem cells [J]. *Biomolecules*, 2025, 15(5): 672.
- [3] YANG L, LIU S C, LIU Y Y, et al. Therapeutic role of neural stem cells in neurological diseases [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2024, 12: 1329712.
- [4] QIN W, CHEN S Y, YANG S S, et al. The effect of traditional Chinese medicine on neural stem cell proliferation and differentiation [J]. *Aging Dis*, 2017, 8(6): 792-811.
- [5] ZHAO Z G, MA Y, WANG S Z, et al. Natural compounds from traditional Chinese medicine regulating stem cell fate: identification and therapeutic potential [J]. *Chin Herb Med*, 2025, 17(4): 611-627.
- [6] 灵枢经[M]. 田代华, 刘更生, 整理. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 31.
- [7] 李时珍. 本草纲目[M]. 张守康, 主校. 北京: 中国中医药出版社, 1998: 824.
- [8] 王清任. 医林改错[M]. 欧阳兵, 张成博, 点校. 天津: 天津科学技术出版社, 1999: 15.
- [9] 孙月彤, 李洪艳, 邹伟, 等. 神经干细胞的自我更新与衰老[J]. *生物技术通讯*, 2019, 30(4): 533-537.
- [10] BABCOCK K R, PAGE J S, FALLON J R, et al. Adult hippocampal neurogenesis in aging and Alzheimer's disease [J]. *Stem Cell Reports*, 2021, 16(4): 681-693.
- [11] ABLES J L, BREUNIG J J, EISCH A J, et al. Not (ch) just development: notch signalling in the adult brain [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12(5): 269-283.
- [12] HITOSHI S, ALEXSON T, TROPEPE V, et al. Notch pathway molecules are essential for the maintenance, but not the generation, of mammalian neural stem cells [J]. *Genes Dev*, 2002, 16(7): 846-858.
- [13] SACHAN N, SHARMA V, MUTSUDDI M, et al. Notch signalling: multifaceted role in development and disease [J]. *FEBS J*, 2024, 291(14): 3030-3059.
- [14] GOODUS M T, GUZMAN A M, CALDERON F, et al. Neural stem cells in the immature, but not the mature, subventricular zone respond robustly to traumatic brain injury [J]. *Dev Neurosci*, 2015, 37(1): 29-42.
- [15] NIKLISON-CHIROU M V, AGOSTINI M, AMELIO I, et al. Regulation of adult neurogenesis in mammalian brain [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14): 4869.
- [16] SOUNDARAPANDIAN M M, SELVARAJ V, LO U G, et al. Zfp488 promotes oligodendrocyte differentiation of neural progenitor cells in adult mice after demyelination [J]. *Sci Rep*, 2011, 1: 2.
- [17] AKKERMANN R, JADASZ J J, AZIM K, et al. Taking advantage of nature's gift: can endogenous neural stem cells improve myelin regeneration? [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(11): 1895.
- [18] 张紫微, 翟羽, 张怡, 等. 补阳还五汤通过 notch 信号通路增强神经干细胞移植对脑缺血/再灌注大鼠的脑保护作用[J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(6): 858-863.
- [19] 吴琨鹏, 易健, 彭千元, 等. 六味地黄汤对快速衰老小鼠认知功能及碱性成纤维细胞生长因子/Notch 通路表达的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2016, 23(8): 74-76.
- [20] 张毅, 许康, 侯文, 等. 地黄饮子对脑出血大鼠灶周源性神经干细胞再生及 Notch1 蛋白表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(6): 3105-3108.
- [21] 李少恒, 胡昱, 姚瓊珈, 等. 蛇床子素对神经干细胞体外分化的影响[J]. *医药导报*, 2015, 34(7): 856-860.
- [22] ZHONG W Q, XU L C, JIANG G Z, et al. Sodium tanshinone II A sulfonate promotes proliferation and differentiation of endogenous neural stem cells to repair rat spinal cord injury via the Notch pathway [J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 367.
- [23] LIU J Q, XIAO Q, XIAO J N, et al. Wnt/ β -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 3.
- [24] KRISKA J, JANECKOVA L, KIRDAJOVA D, et al. Wnt/ β -catenin signaling promotes differentiation of ischemia-activated adult neural stem/progenitor cells to neuronal precursors [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 628983.
- [25] 郑嘉妮, 黄灵欣, 陆韞青, 等. 中药复方开心散调控慢性压力应激小鼠海马神经新生抗抑郁作用机制研究[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2024, 26(1): 19-30.
- [26] 陈攀, 徐志伟, 敖海清. 四逆散、六味地黄丸诱导神经干细胞向神经元分化及对 Wnt1、Wnt3a、 β -catenin mRNA 表达的影响[J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(4): 777-780.
- [27] 李贺, 肖洪贺, 陈吉聪, 等. 参枣健脑口服液促进神经干细胞向神经元分化的作用机制研究[J]. *现代中药研究与实践*, 2022, 36(3): 25-30.
- [28] LIM S, LIM C, CHO S. Methanol extract of *Ligusticum chuan-*

- xiong Hort. Rhizome ameliorates bilateral common carotid artery stenosis-induced cognitive deficit in mice by altering microglia and astrocyte activation [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1329895.
- [29] SHU T, LIU C, PANG M, et al. Salvianolic acid B promotes neural differentiation of induced pluripotent stem cells via PI3K/AKT/GSK3 β / β -catenin pathway [J]. *Neurosci Lett*, 2018, 671: 154-160.
- [30] 姚瓊珈, 孔亮, 教亚男, 等. 蛇床子素通过 Wnt/ β -catenin 信号通路促进转染 APP 基因的神经干细胞分化为更多神经元且减少神经元凋亡[J]. *中国药理学通报*, 2015, 31(11): 1516-1523.
- [31] 陈飞, 王皓香, 向鑫, 等. 姜黄素对神经干细胞 Wnt/ β -catenin 信号通路表达影响的离体研究[J]. *第三军医大学学报*, 2014, 36(8): 764-768.
- [32] MAUCKSCH C, JONES K S, CONNOR B. Concise review: the involvement of SOX2 in direct reprogramming of induced neural stem/precursor cells [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2013, 2(8): 579-583.
- [33] EHRlich M, MOZAFARI S, GLATZA M, et al. Rapid and efficient generation of oligodendrocytes from human induced pluripotent stem cells using transcription factors [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(11): E2243-E2252.
- [34] 赵红斌, 甄英丽, 田蓉, 等. Notch 和 BMP 信号通路介导红景天苷促进小鼠骨髓间充质干细胞向神经元细胞定向分化研究[J]. *中草药*, 2016, 47(13): 2294-2300.
- [35] 李宇轩. 人参皂苷维持衰老神经干细胞生物学特性的作用[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019: 64-73.
- [36] 徐盼盼. 柴胡皂苷 d 提高小鼠神经干细胞干性和高热耐受潜能的研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2022: 12-22.
- [37] YANG C, QI Y, SUN Z T. The role of sonic hedgehog pathway in the development of the central nervous system and aging-related neurodegenerative diseases [J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 711710.
- [38] 杨蕙, 王华, 李成龙, 等. 左归降糖解郁方促进糖尿病并发抑郁大鼠的海马齿状回神经干细胞的自我更新并激活 Shh 信号通路[J]. *南方医科大学学报*, 2023, 43(5): 694-701.
- [39] TANG F R, GUO S, LIAO H Y, et al. Resveratrol enhances neurite outgrowth and synaptogenesis via sonic hedgehog signaling following oxygen-glucose deprivation/reoxygenation injury [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(2): 852-869.
- [40] 叶妮. 黄芪多糖调控脱髓鞘小鼠髓鞘再生及神经干细胞定向分化的作用机制研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2019: 68-79.
- [41] WANG M, XING S Y, LIU Y, et al. 2-Acetylacteoside improves recovery after ischemic stroke by promoting neurogenesis via the PI3K/Akt pathway [J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 225: 415-429.
- [42] JING J T, JIANG H M, ZHANG L. Endothelial progenitor cells promote neural stem cell proliferation in hypoxic conditions through VEGF via the PI3K/AKT pathway [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2022, 42(5): 479-485.
- [43] 郜峦, 王键, 程发峰, 等. 益气活血化痰中药复方对大鼠胚胎神经干细胞生长分化增殖的影响机制研究[J]. *北京中医药大学学报*, 2016, 39(2): 113-118.
- [44] 彭宇芹. 通窍活血汤激活 BDNF-TrkB 介导的 PI3K-AKT 通路促进神经干细胞增殖减轻大鼠脑缺血再灌注损伤的作用机制[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2025: 46-51.
- [45] 郑利强, 江琼, 伍亚民, 等. APS 通过 PI3K/AKT 信号通路促进神经干细胞增殖[J]. *基础医学与临床*, 2016, 36(10): 1359-1363.
- [46] CHEN L B, YAO H, CHEN X B, et al. Ginsenoside Rg1 decreases oxidative stress and down-regulates Akt/mTOR signalling to attenuate cognitive impairment in mice and senescence of neural stem cells induced by D-galactose [J]. *Neurochem Res*, 2018, 43(2): 430-440.
- [47] 李英博, 赵香琴, 姜英虹, 等. 基因芯片技术筛选人参皂苷 Rg₁ 促进人神经干细胞增殖的分子靶点研究[J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(16): 2701-2705.
- [48] LEE S H, KWON M C, JANG J P, et al. The ginsenoside metabolite compound K inhibits growth, migration and stemness of glioblastoma cells [J]. *Int J Oncol*, 2017, 51(2): 414-424.
- [49] 刘娜, 孙康钦, 白莲琴, 等. 银杏内酯 B 对损伤神经干细胞内 HIF-1 α 及 PI3K/Akt 信号通路的影响[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2014, 8(11): 2059-2064.
- [50] ZHUANG P W, ZHANG Y J, CUI G Z, et al. Direct stimulation of adult neural stem/progenitor cells *in vitro* and neurogenesis *in vivo* by salvianolic acid B [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e35636.
- [51] ZHOU Z Y, DUN L L, WEI B X, et al. Musk ketone induces neural stem cell proliferation and differentiation in cerebral ischemia via activation of the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Neuroscience*, 2020, 435: 1-9.
- [52] TANAKA Y, YASUGI T, NAGAYAMA M, et al. JAK/STAT guarantees robust neural stem cell differentiation by shutting off biological noise [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12484.
- [53] GUO X Y, JIANG C, CHEN Z, et al. Regulation of the JAK/STAT signaling pathway in spinal cord injury: an updated review [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1276445.
- [54] 王凯, 张琳琳, 宋宛珊, 等. 从 JAK2/STAT3 信号通路探讨益肾化浊方含药脑脊液对神经干细胞增殖与分化的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(5): 1879-1882.
- [55] 王敏, 曲森, 丁海月, 等. 基于 JAK2/STAT3 通路探讨颞颥解郁复方对体外氧糖剥夺/再复氧损伤型大鼠海马神经干细胞增殖和分化的影响[J]. *环球中医药*, 2024, 17(5): 769-777.
- [56] 黄小玲, 王敏纯, 莫静媛, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 联合细胞膜固相色谱法探讨补阳还五汤促进缺血性脑卒中后神经干细胞增殖、分化的药效物质基础及作用机制[J]. *中药新药与临床药理*, 2025, 36(10): 1700-1709.
- [57] LUAN Y M, BAO Y N, WANG F. Artesunate regulates the proliferation and differentiation of neural stem cells by activating the JAK-2/STAT-3 signaling pathway in ischemic stroke [J]. *Exp Ther Med*, 2023, 25(1): 2.
- [58] SPITZER N, PATTERSON K K, KIPPS D W. Akt and MAPK/ERK signaling regulate neurite extension in adult neural progenitor cells but do not directly mediate disruption of cytoskeletal structure and neurite dynamics by low-level silver nanoparticles [J]. *Toxicol Vitro*, 2021, 74: 105151.
- [59] SHENG C X, XU P P, LIU X Y, et al. Bushen-Tiansui formula improves cognitive functions in an A β ₁₋₄₂ fibril-infused rat model of Alzheimer's disease [J]. *Neural Plast*, 2020, 2020: 8874885.
- [60] HAN C Y, LIU J, WAN F, et al. Effects of Tianqijiangtang capsule on survival, self-renewal and differentiation of hippocampal neural stem cells of embryonic rats cultured in high glucose medium [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(9): 5560-5572.
- [61] CHEN X, WU H, CHEN H S, et al. Astragaloside VI promotes neural stem cell proliferation and enhances neurological function recovery in transient cerebral ischemic injury via activating EGFR/MAPK signaling cascades [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(4):

- 3053–3067.
- [62] HUANG J H, CAI W J, ZHANG X M, et al. Icariin promotes self-renewal of neural stem cells: an involvement of extracellular regulated kinase signaling pathway [J]. *Chin J Integr Med*, 2014, 20(2): 107–115.
- [63] JIANG J X, HAI J T, LIU W Y, et al. Gallic acid induces neural stem cell differentiation into neurons and proliferation through the MAPK/ERK pathway [J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(42): 12456–12464.
- [64] ANILKUMAR S, WRIGHT-JIN E. NF- κ B as an inducible regulator of inflammation in the central nervous system [J]. *Cells*, 2024, 13(6): 485.
- [65] LI X, ZHANG Y, HONG Z P, et al. Transcriptome profiling analysis reveals the potential mechanisms of three bioactive ingredients of Fufang E'jiao Jiang during chemotherapy-induced myelosuppression in mice [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 616.
- [66] 宋羽佳. 黎药鹧鸪叶提取物治疗缺血性脑卒中神经损伤的药效及NF- κ B信号通路研究[D]. 北京: 中央民族大学, 2021: 30–37.
- [67] 乔奕胜. 芍药甙对小胶质细胞的影响及其分子机制以及促进神经干细胞向多巴胺神经元分化的研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2021: 30–43.
- [68] TANG H L, WU L R, CHEN X X, et al. Paeoniflorin improves functional recovery through repressing neuroinflammation and facilitating neurogenesis in rat stroke model [J]. *PeerJ*, 2021, 9: e10921.
- [69] PENG S J, WANG L P, OUYANG J, et al. Paeoniflorin combined with neural stem cell transplantation for Parkinson's disease: dual mechanism of cell therapy and inflammation regulation [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2025, 19: 7745–7761.
- [70] 陈艳, 包国庆, 刘菲菲, 等. 载神经生长因子纳米粒诱导神经干细胞分化为神经元及PI3K/Akt通路的影响[J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(28): 4576–4581.
- [71] 祁文, 夏天, 王志威, 等. Hedgehog信号通路与神经干细胞的研究进展[J]. *重庆医学*, 2013, 42(31): 3824–3826.
- [72] LIU Q, LI Y, ZHOU L, et al. GRP78 promotes neural stem cell antiapoptosis and survival in response to oxygen-glucose deprivation (OGD)/reoxygenation through PI3K/Akt, ERK1/2, and NF- κ B/p65 pathways [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 3541807.
- [73] 黄昕, 周胜强, 刘胜贤, 等. 补阳还五汤对去势脑缺血雌性大鼠海马神经干细胞增殖及ERK/CREB信号通路的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2016, 36(12): 1–6.
- [74] 肖丽. 瞬目反射评估2型糖尿病患者中枢神经系统损害的临床研究及黄芪多糖、人参皂苷Rg₁优化人脐带间充质干细胞向神经干细胞转化的实验研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2021: 33–43.

Research on the Regulation of Neural Stem Cells Proliferation and Differentiation-Related Signal Pathways by Chinese Medicine

ZHOU Yimin¹, WANG Zixiu², BAI Huizhong¹, JIANG Yu¹, LIU Gang¹, YUE Jiaoshu¹, DENG Bowen¹, MU Xiaohong^{1*}

¹ Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100007, China;

² School of Pharmacy, Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi 341000, China

ABSTRACT Neural stem cells (NSCs) possess the capacity for self-renewal and multi-directional differentiation, and play a crucial role in the development, homeostasis maintenance, and injury repair of the nervous system. Targeted modulation of NSCs has thus emerged as a key research focus in the field of neural regenerative medicine. Chinese medicine confers unique advantages in the prevention and treatment of neurological disorders, characterized by the synergistic effects of its multi-component, multi-target, and multi-pathway mode of action. Studies have demonstrated that a sophisticated regulatory network governing NSCs proliferation and differentiation is jointly constituted by canonical core signaling pathways (e.g., Notch, Wnt/ β -catenin, bone morphogenetic protein (BMP), and sonic hedgehog (Shh)) and auxiliary regulatory cascades (e.g., phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt), Janus kinase (JAK)/signal transducer and activator of transcription (STAT), mitogen-activated protein kinase (MAPK)/extracellular signal-regulated kinase (ERK), and nuclear factor-kappa B (NF- κ B)). Moreover, Chinese medicine formulae, single medicinal herbs, and their bioactive components can effectively regulate the NSC proliferation and differentiation by targeting the aforementioned signaling pathways. This article systematically reviews the regulatory effects and mechanisms of Chinese medicine on NSCs-associated signaling pathways reported in recent years, with the aim of providing a theoretical basis for deciphering the scientific connotation of Chinese medicine-mediated neural regeneration and offering novel therapeutic insights for the management of neural injury and degenerative diseases.

KEY WORDS neural stem cells; Chinese medicine; bioactive components; proliferation and differentiation; signaling pathways