

# 黄酮类中药提取物单体在多发性硬化中的研究进展

徐君铭<sup>1</sup>, 陈武龙<sup>2</sup>, 刘书阁<sup>2</sup>, 张林雁<sup>2</sup>, 王淑芬<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>昆明医科大学生物医学工程研究院, 云南 昆明

<sup>2</sup>昆明医科大学生物医学工程研究院, 云南省干细胞和再生医学重点实验, 云南 昆明

收稿日期: 2022年5月23日; 录用日期: 2022年6月15日; 发布日期: 2022年6月27日

## 摘要

多发性硬化是一种常见的中枢神经系统脱髓鞘性疾病, 全世界分布范围极广, 一直以来是神经疾病领域的研究热点。多发性硬化疾病通过慢性或急性的方式损害中枢神经系统的内在平衡, 并能够促进大脑及脊髓大量神经细胞的凋亡, 由于中枢神经系统自我修复能力有限, 针对MS疾病的治疗带来了一定挑战。近年来, 黄酮类中药提取物单体, 如灯盏花乙素、黄芩苷、人参皂苷和黄芩素在多发性硬化疾病中的研究备受研究者的广泛关注, 越来越多的单体被挖掘解析。本文综述了近年来黄酮类中药提取物单体在多发性硬化的相关研究应用进展。在具体阐明已有成果的基础上, 分析了现阶段应用研究中面临的问题与挑战, 并对未来多发性硬化中的研究趋势进行了展望。

## 关键词

黄酮类, 单体, 多发性硬化, 干细胞

# Research Progress of Flavonoid Chinese Herbal Extract Monomers in Multiple Sclerosis

Junming Xu<sup>1</sup>, Wulong Chen<sup>2</sup>, Shuge Liu<sup>2</sup>, Linyan Zhang<sup>2</sup>, Shufen Wang<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Institute of Biomedical Engineering, Kunming Medical University, Kunming Yunnan

<sup>2</sup>Yunnan Provincial Key Laboratory of Stem Cell and Regenerative Medicine, Institute of Biomedical Engineering, Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: May 23<sup>rd</sup>, 2022; accepted: Jun. 15<sup>th</sup>, 2022; published: Jun. 27<sup>th</sup>, 2022

\*通讯作者。

文章引用: 徐君铭, 陈武龙, 刘书阁, 张林雁, 王淑芬. 黄酮类中药提取物单体在多发性硬化中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(6): 5713-5719. DOI: 10.12677/acm.2022.126825

## Abstract

**Multiple sclerosis (MS) is a common demyelinating disease of central nervous system. It is widely distributed in the world, and has been a research hotspot in the field of neurological diseases. Multiple sclerosis can damage the internal balance of the central nervous system in a chronic or acute way, and can promote the apoptosis of a large number of nerve cells in the brain and spinal cord. Due to the limited self-healing ability of the central nervous system, the treatment of MS disease poses certain challenges. In recent years, the research of flavonoid traditional Chinese medicine extract monomers, such as scutellarin, breviscapine, ginsenoside and baicalein in multiple sclerosis disease has attracted extensive attention of researchers, and more and more monomers have been mined and analyzed. In this paper, the recent research progress of flavonoids in multiple sclerosis was reviewed. On the basis of expounding the existing achievements, the problems and challenges faced in the application research at this stage are analyzed, and the research trend of multiple sclerosis in the future is prospected.**

## Keywords

**Flavonoids, Monomer, Multiple Sclerosis, Stem Cells**

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 多发性硬化的医学研究进展

多发性硬化(Multiple Sclerosis, MS)是中枢神经系统炎症性脱髓鞘性自身免疫性疾病,患者常表现为视觉障碍、肢体无力、平衡失调、感觉异常、认知和精神异常等[1][2]。MS的发病机制复杂且仍不明确,目前大部分研究表明与自体免疫相关,其病理特点指在白质内髓鞘脱落以及胶质增生[1][2][3]。与此同时,在个体的遗传易感性基础上,环境因素、遗传因素和自身免疫因素是多发性硬化发病机制研究中的重点[3][4]。MS以中枢神经系统白质脱髓鞘脱落为主要病理改变,本病发病率较高,呈慢性病程,青壮年群体多发,目前全球约有100万年轻患者肢体及认知功能[4]。MS致残率高,长期乃至严重加重患者的生活压力,给社会带来了巨大的经济负担,全球多发性硬化的患病人口约为500万,分布呈全球性,但世界各地的发病率又有明显的差异[3][4]。

中医根据多发性硬化临床表现不同,将MS分属于“风”、“痿证”、“痹证”、“弦晕”、“青盲”、“骨繇”、“虚劳”、“郁证”等不同病证[5]。其中,肢体痿软无力称为“风”、“痿证”;共济失调、走路不稳、头晕称为“弦晕”、“骨繇”;视力障碍称为“青盲”;疼痛、麻木称为“瘦症”;反复感冒及消化道障碍称为“虚劳”;心情抑郁、悲伤易哭称为“郁证”[1][5]。

## 2. 黄酮类中药提取物单体的机制应用

中医应用中草药治疗疾病在东亚已经有几百年的历史了,某些中草药被认为可以保护和改善大脑、记忆和神经系统[6][7][8][9]。为了将古代知识应用于现代科学,近几十年来对中草药中的一些主要天然治疗成分进行了提取和评价[7]。大量研究表明,黄酮类中草药化合物具有神经保护作用,可以改善神经退行性疾病[6][7][8][9]。这些化合物单体通过不同的机制,如细胞因子调节、自噬、内质网应激、糖代

谢和突触功能来显示神经保护作用[8]。

机制一：白细胞介素(IL-1 $\beta$ )和肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )信号通路被某些化合物抑制，从而减轻炎症反应，保护神经元免受细胞死亡[8] [9]。机制二：在自噬调节方面，黄酮类中药提取物单体在不同的 MS 模型中表现出相反的调节作用[8]。抑制内质网应激的草药化合物可以防止神经退行性疾病中的神经元死亡[8] [9]。机制三：此外还可以通过影响葡萄糖代谢和突触功能来防止神经元死亡。由于 MS 疾病的进展是复杂多变的，并且与化合物相关的神经保护机制不同，治疗策略可能需要涉及多种化合物，并考虑神经退行性疾病的类型和阶段[10]。

黄酮类中药化合物单体包括芹菜素、芹菜苷、木犀草素(luteolin, 3)，木犀草素-7-O- $\beta$ -D-葡萄糖苷、槲皮素-3-O- $\beta$ -D-葡萄糖苷、槲皮素-3-O- $\alpha$ -L-鼠李糖苷、大豆素、灯盏花素、黄芩苷、人参皂苷以及黄芩素等。本文将常用单体，包括灯盏花素、黄芩苷、人参皂苷以及黄芩素在 MS 中的应用具体剖析，分析治疗过程中的主要机制，并进行讨论小结。

### 3. 灯盏花素在 MS 中的研究应用

灯盏花素是从中药中提取的一种著名的生物活性黄酮类成分，在我国临床上广泛应用。灯盏花素可通过促进神经干细胞增殖和神经元分化来减轻缺氧小鼠的认知功能障碍，在阿尔茨海默病、帕金森病和中风的动物模型中显示出显著的神经保护作用[11] [12] [13] [14] [15]。灯盏花素还可以减轻由多种损伤引起的神经元损伤，包括缺氧、创伤型脑损伤等[11]。类黄酮穿过血脑屏障，广泛分布在大脑中，减少血管阻力，使血脑屏障更具渗透性[12]。有研究表明，灯盏花素在多发硬化小鼠模型中保护神经干细胞，减轻行为缺陷，类黄酮可通过刺激神经营养素的合成和释放来保护星形胶质细胞免受缺氧/复氧诱导的损伤[13] [14]。Wang 等提供了灯盏花素可以减轻缺氧引起的认知功能障碍的研究证据，表明其可以通过促进神经干细胞的增殖和神经分化来达到这一目的，至少有两个分子过程可能是这些作用的基础：活化 MAPK 信号通路和调节 bHLH 转录因子[15]。

作为肿瘤研究八大明星通路之一的 MAPK 信号通路，是真核细胞介导细胞外信号到细胞内反应的重要信号转导系统，调节细胞的生长、分化、凋亡和死亡等多种生理过程。灯盏花素在 MS 中的主要应用机制即为减轻炎症反应，进一步地保护神经元免受细胞死亡。

### 4. 黄芩苷在 MS 中的研究应用

黄芩苷是黄芩干根中提取的主要黄酮类化合物之一，对脑缺血、脑炎症等脑损伤具有保护作用[16]。近年来的研究表明，黄芩根中黄酮类化合物——黄芩苷在体外诱导神经干/祖细胞(NSPCs)分化后，能促进 NSPCs 的神经元分化[16]。有研究者发现黄芩苷能影响神经元早期发生，刺激成年神经发生[16]。然而，这可能不是确定细胞命运的最有效的策略[17]。正如 Vazey 所强调的，指导命运的另一种途径可能是在 NSPCs 维持其未分化表型的同时，对 NSPCs 进行预处理[17]。人参皂苷、姜黄素、阿魏酸、丹酚酸等多种中药活性成分可能影响 NSPCs 的生物学性质[16] [17]。由于存在血脑屏障，一些体外有效药物在体内不能产生有效性，有趣的是，一些研究人员已经证明黄芩苷可以通过血脑屏障，从而更可能促进中枢神经系统的神经发生[17] [18] [19]。

大量研究结果证实，一个单分子黄芩苷的存在，它能明确多能 NSPCs 的神经元命运，刺激神经发生，为制定临床相关策略来操纵 NSPCs 的神经元命运进行脑修复提供了一个有希望的候选[17]。NSPCs 是制定治疗 MS 的治疗策略的理想之选。脑缺血后，海马神经元随着 NSPCs 的增殖而受到损伤，然而，目前这一策略的一个限制是，大多数 NSPCs 倾向于分化成星形胶质细胞，因为当胶质瘢痕形成时，这些细胞可能抑制神经突起的生长，并导致再生失败[17] [18]。预先确定 NSPCs 神经元命运的能力有利于 NSPCs

治疗,诱导神经细胞命运稳定、可预测的神经细胞命运计划是利用这些细胞治疗神经疾病的重要目标[18]。最近的研究表明,局部信号因子指定细胞命运,报告 miR-124 是室下区神经元命运决定因素。这些发现表明,引导 NSPCs 细胞命运的能力可能具有治疗潜力[18]。NSPCs 命运可以由内在信号决定,并受小分子的影响。神经元命运的主要机制是调控前神经基因[18] [19]。遗传学研究证明前神经基因是限制 NSPC11 神经元细胞命运的必要条件,神经生成素和 Mash 是 bHLH 转录因子,它们启动了神经发生[18] [19]。这些结果表明,bHLH 转录因子是 NSPCs 命运规范的关键[19]。小分子被证明是促进神经发生和操纵细胞命运的有用化学物质[20]。已鉴定了用于指导 NSPCs 神经元命运的多种启动剂,如氯化锂、成纤维细胞生长因子-2 和胰岛素样生长因子[19] [20]。

黄芩苷在 MS 中的主要应用机制即为,一方面调控前神经基因,进而启动神经发生;另一方面通过影响神经细胞突触功能来防止神经元死亡,保护脑功能损伤发生。

## 5. 人参皂苷在 MS 中的研究应用

随着现代科学技术的发展,人们发现干细胞并非“不死”细胞,随着年龄的增长,干细胞会逐渐衰老和死亡,当干细胞衰老时,其自我更新和分化能力将逐渐下降[21]。神经干细胞(NSCs)能够产生神经元和胶质细胞,位于侧脑室的脑室下区和海马齿状回的颗粒下区[21] [22]。据研究,神经干细胞的再生能力逐渐下降,导致脑组织变性和功能障碍,最终导致许多 MS 疾病[23]。

现代中医认为人参对中枢神经系统、神经系统有广泛的药理作用。人参皂苷是人参的主要药用成分,其中人参皂苷是抗衰老活性成分[21] [22] [23] [24] [25]。很多研究小组一直在研究其抗衰老作用,不仅仅是神经系统,也发现人参皂苷在体外可以抑制人骨髓间充质干细胞和造血干细胞的衰老,也可以抑制小鼠脑老化[23] [24]。之前有研究发现,人参皂苷可以改善给予 d-gal 的 C57 小鼠的认知能力,并增加脑老化小鼠海马神经干细胞的数量[25]。人参皂苷 Rg1 促进脑老化大鼠齿状回的神经发生,促进神经干细胞向神经元分化而非胶质细胞分化[25]。Wnt (wingless)/ $\beta$ -catenin 通路是一条在生物进化中极为保守的信号通路,在细胞的生长分化、组织器官形成以及成体干细胞的维持等方面都起着重要作用,是机体生长发育的重要信号通路之一。最近的研究表明 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的过度激活与干细胞衰老密切相关,人参皂苷可拮抗 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路激活引起的 NSCs 衰老,延缓脑老化[24] [25]。

人参皂苷在 MS 中的主要应用机制主要体现在人参皂苷有效改善了 EAE 小鼠的临床严重程度,降低了血脑屏障的通透性,调节了干扰素- $\gamma$  和白介素 4 的分泌,并防止 EAE 小鼠的大脑皮层和腰脊髓中脑源性神经营养因子和神经生长因子的表达减少[26]。人参皂苷还通过下调相关促炎细胞因子 IL-6 和 IL-17,上调抑制性细胞因子 TGF- $\beta$  和 IL-10 以及调节 Treg/Th17 失衡来调节炎症和自身免疫,从而对 EAE 具有治疗作用[27]。这些发现表明人参皂苷可能是改善诸如 MS 等神经免疫功能障碍疾病的有前途的药物。

## 6. 黄芩素在 MS 中的研究应用

在许多多发性硬化症患者中发现了血脂谱的改变,表明脂质在 MS 的发病机制中起作用[28]。例如,在活动性多发性硬化症患者中,正常出现的白质和正常灰质的脂质成分发生了改变,磷脂含量增加,鞘脂含量降低,实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)是 MS 患者常用的动物模型[28] [29]。12/15 脂氧合酶(12/15-LO)是一类能代谢花生四烯酸生成相应的氢氧化物的酶,12/15-LO 在中枢神经系统中广泛表达,并已被证明参与各种神经疾病的发病机制,抗氧化酶谷胱甘肽(帕金森病早期生物标志物)的神经元浓度降低与 12/15-LO 激活有关[30]。

黄芩素(Baicalein, BA)是白细胞 12/15-LO 的特异性抑制剂[30]。有研究探讨了 12/15-LO 在 EAE 发病过程中调节炎症反应的作用,结果表明:在 BA 选择性抑制 12/15-LO 后,尽管小鼠外周 T 细胞反应良好,



但其 EAE 症状较轻[28] [29] [30]。BA 在小胶质细胞中的作用是促进 PPAR $\beta/\delta$  的表达, 进而抑制小胶质细胞的活化, 减少促炎细胞因子和趋化因子的产生, 减少免疫细胞对中枢神经系统的浸润[28]。这些发现表明 12/15-LO 在炎症中起调节作用, 对中枢神经系统自身免疫性疾病有潜在的治疗作用[29]。

有研究发现黄芩素(BA)对 12/15-LO 的抑制作用显著降低了实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)的严重程度[31]。BA 治疗抑制自身免疫性 T 细胞向中枢神经系统(CNS)的迁移可能是由于小胶质细胞活化减少所致, 这表现为吞噬功能受到抑制, 中枢神经系统中促炎细胞因子和趋化因子的产生减少[29] [30] [31] [32]。BA 抑制 12/15-LO 导致 EAE 小鼠小胶质细胞过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)  $\beta/\delta$  的表达增加, 这在体外原代小胶质细胞和小胶质细胞系 BV2 中得到证实。此外, 也证明了 BA 不影响 12/15-LO 或 5-lipoxygenase (5-LO)在小胶质细胞中的表达, 但显著降低 12/15-LO 产物而不影响 5-LO 代谢物的水平[31] [32]。此外, 在这些化合物中, 只有 12/15-LO 代谢物 12-羟基二十碳四烯酸能够逆转 BA 介导的 PPAR $\beta/\delta$  上调[32]。

## 7. 小结与展望

MS 的疾病发生早期, 目前临床上主要的治疗方法在于控制炎症和神经元保护治疗, 降低新的病变发生。但是目前的瓶颈问题是, MS 的核心病理为持续且长期的脱髓鞘发生, 所以寻找有效促进复髓鞘的核心药物, 以保护受损的轴突免于进一步受损, 此类研究十分急迫需要。综上所述, MS 疾病病程复杂, 以黄酮类中药提取物单体为靶点的促进 MS 恢复过程, 为治疗中枢和外周神经系统类疾病提供了一种关键治疗途径。随着 MS 和黄酮类中药研究的深入, 开发出机制更为高效、有效修复 MS 的新药物(黄酮类)是一种有效可行的策略。

## 参考文献

- [1] Scolding, N.J., Pasquini, M., Reingold, S.C., *et al.* (2017) Cell-Based Therapeutic Strategies for Multiple Sclerosis. *Brain*, **140**, 2776-2796. <https://doi.org/10.1093/brain/awx154>
- [2] Tandon, A., Singh, S.J. and Chaturvedi, R.K. (2018) Stem Cells as Potential Targets of Polyphenols in Multiple Sclerosis and Alzheimer's Disease. *BioMed Research International*, **2018**, Article ID: 1483791. <https://doi.org/10.1155/2018/1483791>
- [3] Uccelli, A., Laroni, A., Brundin, L., *et al.* (2019) MEsenchymal StEm Cells for Multiple Sclerosis (MESEMS): A Randomized, Double Blind, Cross-Over Phase I/II Clinical Trial with Autologous Mesenchymal Stem Cells for the Therapy of Multiple Sclerosis. *Trials*, **20**, Article No. 263. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3346-z>
- [4] Cuascut, F.X. and Hutton, G.J. (2019) Stem Cell-Based Therapies for Multiple Sclerosis: Current Perspectives. *Biomedicine*, **7**, Article No. 26. <https://doi.org/10.3390/biomedicines7020026>
- [5] Jafarzadeh Bejargafshe, M., Hedayati, M., Zahabiasli, S., Tahmasbpour, E., Rahmanzadeh, S. and Nejad-Moghaddam, A. (2019) Safety and Efficacy of Stem Cell Therapy for Treatment of Neural Damage in Patients with Multiple Sclerosis. *Stem Cell Investigation*, **6**, 44. <https://doi.org/10.21037/sci.2019.10.06>
- [6] Tzeng, Y.M. and Lee, M.J. (2015) Neuroprotective Properties of Kavalactones. *Neural Regeneration Research*, **10**, 875-877. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.158335>
- [7] Rajamani, K., Liu, J.W., Wu, C.H., Chiang, I.T., You, D.H., Lin, S.Y., Hsieh, D.K., Lin, S.Z., Harn, H.J. and Chiou, T.W. (2017) *n*-Butylidenephthalide Exhibits Protection against Neurotoxicity through Regulation of Tryptophan 2, 3 Dioxygenase in Spinocerebellar Ataxia Type 3. *Neuropharmacology*, **117**, 434-446. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.02.014>
- [8] Gao, Y.L., Zhang, Y., Cao, J.P., Wu, S.B., Cai, X.H., Zhang, Y.C., Zhang, R.J., Song, X.G. and Zhang, L.D. (2017) Regulation of the Endoplasmic Reticulum Stress Response and Neuroprotective Effects of Acupuncture on Brain Injury Caused by Heroin Addiction. *Acupuncture in Medicine*, **35**, 366-373. <https://doi.org/10.1136/acupmed-2016-011220>
- [9] Remondelli, P. and Renna, M. (2017) The Endoplasmic Reticulum Unfolded Protein Response in Neurodegenerative Disorders and Its Potential Therapeutic Significance. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **10**, Article No. 187. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00187>

- [10] Zhang, P.Y., Guo, T., He, H.Y., Yang, L.Q. and Deng, Y.H. (2017) Breviscapine Confers a Neuroprotective Efficacy against Transient Focal Cerebral Ischemia by Attenuating Neuronal and Astrocytic Autophagy in the Penumbra. *Bio-medicine & Pharmacotherapy*, **90**, 69-76. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.03.039>
- [11] Wang, W.W., Han, J.H., Wang, L. and Bao, T.H. (2017) Scutellarin May Alleviate Cognitive Deficits in a Mouse Model of Hypoxia by Promoting Proliferation and Neuronal Differentiation of Neural Stem Cells. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, **20**, 272-279.
- [12] Chaparro, E., Quiroga, C., Erasso, D., Bosco, G., Rubini, A., Mangar, D., *et al.* (2014) Isoflurane Prevents Learning Deficiencies Caused by Brief Hypoxia and Hypotension in Adult Sprague Dawley Rats. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **29**, 895-900. <https://doi.org/10.3109/14756366.2013.866658>
- [13] Veazey, K.J., Carnahan, M.N., Muller, D., Miranda, R.C. and Golding, M.C. (2013) Alcohol-Induced Epigenetic Alterations to Developmentally Crucial Genes Regulating Neural Stemness and Differentiation. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **37**, 1111-1122. <https://doi.org/10.1111/acer.12080>
- [14] Guo, X., Lian, R., Guo, Y., Liu, Q., Ji, Q. and Chen, J. (2015) bFGF and Activin A Function to Promote Survival and Proliferation of Single iPS Cells in Conditioned Half-Exchange mTeSR1 Medium. *Human Cell*, **28**, 122-132. <https://doi.org/10.1007/s13577-015-0113-7>
- [15] Wu, X.S., Bao, T.H., Ke, Y., Sun, D.Y., Shi, Z.T., Tang, H.R., *et al.* (2016) Hint1 Suppresses Migration and Invasion of Hepatocellular Carcinoma Cells *in Vitro* by Modulating Girdin Activity. *Tumor Biology*, **37**, 14711-14719. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-5336-z>
- [16] Zhuang, P.W., Cui, G.Z., Zhang, Y.J., *et al.* (2013) Baicalin Regulates Neuronal Fate Decision in Neural Stem/Progenitor Cells and Stimulates Hippocampal Neurogenesis in Adult Rats. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **19**, 154-162. <https://doi.org/10.1111/cns.12050>
- [17] Quintard, H., Borsotto, M., Veyssiere, J., *et al.* (2011) MLC901, a Traditional Chinese Medicine Protects the Brain against Global Ischemia. *Neuropharmacology*, **61**, 622-631. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.05.003>
- [18] Zhuang, P., Zhang, Y., Cui, G., *et al.* (2012) Direct Stimulation of Adult Neural Stem/Progenitor Cells *in Vitro* and Neurogenesis *in Vivo* by Salvianolic Acid B. *PLOS ONE*, **7**, e35636. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035636>
- [19] Li, Y., Zhuang, P.W., Shen, B.G., Zhang, Y.J. and Shen, J.G. (2012) Baicalin Promotes Neuronal Differentiation of Neural Stem/Progenitor Cells through Modulating p-stat3 and bHLH Family Protein Expression. *Brain Research*, **1429**, 36-42. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.10.030>
- [20] Bond, A.M., Bhalala, O.G. and Kessler, J.A. (2012) The Dynamic Role of Bone Morphogenetic Proteins in Neural Stem Cell Fate and Maturation. *Developmental Neurobiology*, **72**, 1068-1084. <https://doi.org/10.1002/dneu.22022>
- [21] Jang, E.S. and Goldman, J.E. (2011) Pax6 Expression Is Sufficient to Induce a Neurogenic Fate in Glial Progenitors of the Neonatal Subventricular Zone. *PLOS ONE*, **6**, e20894. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020894>
- [22] Han, S.H., Kim, S.J., Yun, Y.W., Nam, S.Y., Lee, H.J. and Lee, B.J. (2018) Protective Effects of Cultured and Fermented Ginseng Extracts against Scopolamine-Induced Memory Loss in a Mouse Model. *Laboratory Animal Research*, **34**, 37-43. <https://doi.org/10.5625/lar.2018.34.1.37>
- [23] Wang, Z.L., Chen, L.B., Qiu, Z., *et al.* (2018) Ginsenoside Rg1 Ameliorates Testicular Senescence Changes in D-Gal-Induced Aging Mice via Anti-Inflammatory and Antioxidative Mechanisms. *Molecular Medicine Reports*, **17**, 6269-6276. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8659>
- [24] Sacco, R., Cacci, E. and Novarino, G. (2018) Neural Stem Cells in Neuropsychiatric Disorders. *Current Opinion in Neurobiology*, **48**, 131-138. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.12.005>
- [25] Zhao, L., Zhou, C., Li, L., *et al.* (2017) Acupuncture Improves Cerebral Microenvironment in Mice with Alzheimer's Disease Treated with Hippocampal Neural Stem Cells. *Molecular Neurobiology*, **54**, 5120-5130. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0054-5>
- [26] Zhu, D., Liu, M., Yang, Y., *et al.* (2014) Ginsenoside Rd Ameliorates Experimental Autoimmune Encephalomyelitis in C57BL/6 Mice. *Journal of Neuroscience Research*, **92**, 1217-1226. <https://doi.org/10.1002/jnr.23397>
- [27] Jin, B., Zhang, C., Geng, Y., *et al.* (2020) Therapeutic Effect of Ginsenoside Rd on Experimental Autoimmune Encephalomyelitis Model Mice: Regulation of Inflammation and Treg/Th17 Cell Balance. *Mediators of Inflammation*, **2020**, Article ID: 8827527. <https://doi.org/10.1155/2020/8827527>
- [28] Mirshafiey, A. and Jadidi-Niaragh, F. (2010) Immunopharmacological Role of the Leukotriene Receptor Antagonists and Inhibitors of Leukotrienes Generating Enzymes in Multiple Sclerosis. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, **32**, 219-227. <https://doi.org/10.3109/08923970903283662>
- [29] Rong, S., Cao, Q., Liu, M., Seo, J., Jia, L., Boudyguina, E., *et al.* (2012) Macrophage 12/15 Lipoyxygenase Expression Increases Plasma and Hepatic Lipid Levels and Exacerbates Atherosclerosis. *Journal of Lipid Research*, **53**, 686-695. <https://doi.org/10.1194/jlr.M022723>

- 
- [30] Poulsen, L., Siersbaek, M. and Mandrup, S. (2012) PPARs: Fatty Acid Sensors Controlling Metabolism. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **23**, 631-639. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2012.01.003>
- [31] Xu, J., Zhang, Y., Xiao, Y., *et al.* (2013) Inhibition of 12/15-Lipoxygenase by Baicalein Induces Microglia PPAR $\beta/\delta$ : A Potential Therapeutic Role for CNS Autoimmune Disease. *Cell Death & Disease*, **4**, e569. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.86>
- [32] Gray, E., Ginty, M., Kemp, K., Scolding, N. and Wilkins, A. (2012) The PPAR-Gamma Agonist Pioglitazone Protects Cortical Neurons from Inflammatory Mediators via Improvement in Peroxisomal Function. *Journal of Neuroinflammation*, **9**, Article No. 63. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-63>