黄芪甲苷的药理作用及其机制的研究进展

曹玉冰
天津中医药大学 天津市现代中药重点实验室，天津 300193

摘 要：黄芪甲苷是黄芪的主要有效成分，随着对黄芪甲苷药理作用的深入研究发现，其具有调节免疫、缺血保护、心脏保护、抗炎、抗病毒和抗肿瘤等作用，综述黄芪甲苷药理作用的研究进展，并对其作用机制进行探讨，为进一步研究开发黄芪甲苷提供理论依据。

关键词：黄芪甲苷；药理作用；调节免疫作用；缺血保护作用；心脏保护作用
中图分类号：R285.5 **文献标志码**：A **文章编号**：1674 - 5515(2017)05 - 0954 - 07
DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.05.045

Research progress on pharmacological activities and mechanism of astragaloside IV

CAO Yu-bing
Tianjin State Key Laboratory of Modern Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: Astragaloside IV is the major effective component isolated from *Astragali Radix*. The further studies on the pharmacological activities in recent years have demonstrated that astragaloside IV plays a role in regulation of the immune, ischemia protection, heart protection, anti-inflammation, antiviral action, and anti-tumor, etc. The pharmacological activities of astragaloside IV are reviewed in this paper, and its mechanism of action is also discussed, in order to provide theoretical foundation for further development.

Key words: astragaloside IV; pharmacological activity; regulation of the immune; ischemia protection; heart protection

黄芪是豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 或膜荚黄芪 *A. membranaceus* (Fisch.) Bge 的干燥根，具有补气固表、利尿托毒、排脓、敛疮生肌之功效。黄芪甲苷是黄芪的主要活性成分[1]，近几年，国内外对黄芪甲苷的研究越来越多，报道显示，其具有广泛的药理活性。本研究主要综述了黄芪甲苷的调节免疫、缺血保护、心脏保护、抗炎、抗病毒和抗肿瘤等作用，并对其作用机制进行探讨。

1 调节免疫作用

黄芪甲苷作为补益中药黄芪的主要活性成分，具有调节免疫的作用。黄芪甲苷在体内外可以增加 T、B 淋巴细胞增殖和抗体生成，在体外腹腔巨噬细胞中亦可抑制白介素-1（IL-1）和肿瘤坏死因子 α（TNF-α）的产生[2]。黄芪甲苷可以通过抑制促炎症因子高迁移率族蛋白 1（HMFB1），对炎症具有一定的影响，而 HMFB1 对调节性 T 细胞（Treg）有潜在影响，进而黄芪甲苷对调节免疫方面也有一定的作用[3]。此外，黄芪甲苷可以通过调节免疫对哮喘小鼠模型[4]、过敏性鼻炎小鼠模型[5]、衰老大鼠模型[6]、肺癌[7]等有作用，还对心肌具有保护作用[8]。

多发性硬化（MS）为西方青壮年多发的一种慢性自身免疫性神经炎症疾病，氧化应激诱导的神经元细胞凋亡在 MS 发病机制中发挥重要作用。黄芪甲苷可抑制氧化应激，减少细胞的活性氧（ROS）水平，增强抗氧化防御体系，增加抗凋亡和抗炎通路，以及调节 T 细胞的分化和渗透在中枢神经系统中。由此表明，黄芪甲苷可能在临床上用于治疗和预防 MS[9]。总之，黄芪甲苷可以通过调节机体免疫作用在多种疾病中都有一定的作用。

2 缺血保护作用

目前大量的报道显示，黄芪甲苷对缺血再灌注造成的脑损伤、肺损伤、肾损伤以及心脏损伤都有保护作用。

收稿日期：2016-10-30
作者简介：曹玉冰（1990—），女，硕士，从事中药药理学研究。E-mail: lchnnyqk@126.com

2.1 脑损伤保护作用

脑缺血再灌注损伤是缺血性脑血管疾病重要的生理病理过程，目前对其防治措施的研究仍处于实验研究和临床实验观察阶段，近年来，黄芪作为防治脑缺血疾病常用中药，在临床上也有较好的疗效。黄芪甲苷作为黄芪的主要有效成分，研究表明其可以通过抗氧化性能[10-11]，调节诱导型一氧化氮（iNOS）、神经生长因子（NGF）和酪氨酸激酶（TrkA）mRNA 水平的表达[11]，抑制中性粒细胞黏附相关分子[12]对缺血再灌注造成的脑损伤具有保护作用。其可通过调节血脑屏障上紧密连接蛋白表达[13]以及上调 occludin 蛋白表达[14]减轻脑缺血再灌注导致的大鼠血脑屏障通透性增加，对血脑屏障具有明显的保护作用。黄芪甲苷还可抑制基质金属蛋白酶-9（MMP-9）和水通道蛋白-4（AQP4）的表达减少缺血再灌注造成的脑水肿[15]，通过减少小胶质细胞活化保护创伤性脑损伤[16]，亦可通过抗氧化应激和抗凋亡作用减弱蛛网膜下腔出血（SAH）诱导的早期脑损伤（EBI）[17]。此外，黄芪甲苷还对脑缺血再灌注后半暗带区的变化有作用，通过抑制外周型苯二氮䓬受体（PBR）表达保护缺血脑组织[18]。

2.2 肺损伤保护作用

熊平等[19]研究黄芪甲苷对肺缺血再灌注导致的大鼠肺损伤的保护作用，结果表明中剂量组（60 mg/kg）对其效果最好。另外，Chen 等[20]报道显示，组织学结果表明黄芪甲苷减弱百草枯诱导的肺损伤，生化结果表明，黄芪甲苷显著减少丙二醛（MDA）、过氧化物酶（MPO）、炎性细胞因子水平，同时增加超氧化物歧化酶（SOD）、过氧化氢酶（CAT）、谷胱甘肽过氧化物酶（GHS-Px）的水平，蛋白质免疫印迹结果表明，黄芪甲苷可减少 Txnio/Trx 的表达，抑制百草枯诱导的肺损伤小鼠模型中的 Rho/ROCK/NF-κB 信号通路。

2.3 肾损伤保护作用

在大鼠肾缺血再灌注模型中，黄芪甲苷通过下调转化生长因子（TGF）-β_1 的表达在一定程度上可以减轻肾脏损害[21]。黄芪甲苷通过抑制氧化应激、细胞凋亡[22]、调节炎症基因 NF-κB 表达[23]，并上调凋亡调节因子（PUMA）[24]防止缺血再灌注造成的急性肾损伤。

黄芪甲苷可以抑制 TGF β1 诱导的肾间质纤维化，其可能的机制是上调 Wnt/β-catenin[25]，阻断 TGF β/Smad[26]通路。黄芪甲苷还可以通过下调 MAPK 影响的 p38 的磷酸化和 c-Jun 末端激酶的磷酸化从而抑制 caspase-3 的活性，显著减弱 TGF β1 诱导的细胞凋亡，保护肾小管上皮细胞损伤[27]。在小鼠肾成纤维细胞中黄芪甲苷可通过抑制 MAPK 和 NF-κB 通路，从而抑制 TGF β1 诱导的成纤维化[28]。此外，黄芪甲苷可协同阿魏酸在梗阻性肾病大鼠中抑制肾间质纤维化[29]。黄芪甲苷通过抑制 p38 MAPK 信号通路和肝细胞生长因子（HGF）的过表达可抑制高糖诱导的肾小管上皮细胞凋亡[30]。

2.4 心肌细胞保护作用

心肌缺血再灌注损伤在心肌梗死冠脉再通以及心肌可视手术体外循环复灌中的损伤越来越受到人们的重视，对其防治是近年来研究的重要课题。研究表明黄芪甲苷对缺血造成的心肌损伤具有保护作用，其可能机制是通过 ATP 敏感的钾通道亚基的表达调节[31]、能量调节[32]、通过 JAK2/STAT3 和 ERK1/2 信号通路刺激血管生成和一氧化氮（NO）积累[33]、上调低氧诱导因子-1α（HIF-1α）表达[34]、通过 NO/cGMP/PKG 信号通路灭活的糖原合成酶激酶-3β（GSK-3β）阻止线粒体通透性转换孔（mPTP）开放和再灌注损伤[35]。黄芪甲苷还可通过下调 TLR4/NF-κB 信号通路抗炎，抑制细胞凋亡，缓解心肌细胞在缺血再灌注时造成的损伤。

此外，黄芪甲苷对缺氧心肌细胞也具有保护作用。在缺氧复氧心肌细胞中通过肌浆中网 Ca-ATP 激酶提高细胞内钙离子处理[36]。通过上调细胞浆内 SOD-1 的含量和活性，在缺氧条件下保护氧化应激介导的心肌损伤[37]。另外，Zhang 等[38]报道黄芪甲苷可通过 PKA 通路减轻缺氧复氧诱导的乳鼠心肌细胞损伤。

2.5 神经保护作用

黄芪甲苷结合三七活性成分可以对缺血再灌注造成的小鼠的氧化应激损伤有保护作用，其潜在的机制可能是通过抑制 NF-κB 和 JAK1/STAT1 通路，调节缺血后内质网应激反应（ERS）[39]。黄芪甲苷可能通过抗氧化和减轻钙超载对缺氧复氧造成的神经元损伤具有保护作用[40]。

此外，黄芪甲苷通过对神经细胞的保护作用可能潜在具有治疗帕金森、抑郁症等作用[41-43]。通过抑制神经细胞凋亡和海马中氧化损伤改善大鼠慢性脑缺血引起的学习记忆障碍。黄芪甲苷可能是天然的 PPARγ 激动剂[44]，并可通过促进神经干细胞增殖和分化对基于干细胞疗法[45]的阿尔兹海默症有改

善作用，这些结果表明黄芪甲苷可能对阿尔兹海默症有潜在治疗效果。

3 心脏保护作用

黄芪甲苷除了对缺血及缺氧造成的心肌损伤有保护作用，其对心肌肥厚，心肌炎、心肌纤维化等都有一定的作用。

Chen 等[46]用缩窄大鼠腹主动脉制备压力过载导致的心室肥厚模型，结果显示，与模型组相比，黄芪甲苷可以降低左室质量指数，生化测定结果表明，黄芪甲苷可以降低模型组血浆血管紧张素Ⅱ（AngⅡ）、醛固酮（Ald）含量和心肌组织的 AngⅡ含量，同时，其可下调模型动物心肌组织血管紧张素转化酶（ACE）的表达，上调模型动物心肌组织 AT2 基因和蛋白的表达，抑制压力过载型心肌肥厚大鼠肾素－血管紧张素系统的过度激活，这可能是黄芪甲苷逆转左室肥厚的途径之一。黄芪甲苷还可通过抑制 Ca^{2+}/CaN 信号通路防止心肌肥厚[47]，通过抑制 TLR4/NF-κB 信号通路缓解 β 肾上腺素亢进引起的心肌肥厚和炎症反应[48]，通过调节 NF-κB/PGC-1α 信号介导能量生物合成保护异丙肾上腺素诱导的心肌肥厚[49]。

腹腔注射柯萨基 B 组病毒（CVB3），建立小鼠急性病毒性心肌炎模型，然后用黄芪甲苷干预，对心肌组织中 IGF-1 的表达进行检测，结果表明，黄芪甲苷可以通过影响 IGF-1 及相关蛋白的表达对急性病毒性心肌炎小鼠心肌组织起保护作用[50]。另有报道显示，黄芪甲苷通过增加治疗 CVB3 诱导的心肌炎的关键 A20（TNFAIP3）的表达抑制 NF-κB 通路，减轻心肌炎和心脏炎症[51]。黄芪甲苷还可以通过抑制 NF-κB 并激活 PI3K/AKT 通路抑制 LPS 诱导的心肌功能障碍和炎性因子产生[52]。在 CVB3 诱导的心肌病中黄芪甲苷通过 TGF β1 信号的抑制减轻心肌纤维化[53]。

黄芪甲苷通过活化 PI3K/Akt 信号通路介导的线粒体凋亡途径对多西环素诱导的乳鼠心肌细胞的凋亡有保护作用[54]。黄芪甲苷显著抑制 TNF-α 和 IL-6 的释放，减少 NF-κB 的表达；增加 SOD 的活性，降低 MDA、乳腺脱氢酶（LDH）和磷酸肌酸激酶（CK）水平；增加氧化酶活性，抑制脂质过氧化，下调炎性反应过程的炎症介质等，对脂多糖（LPS）诱导的 H9C2 心肌细胞损伤起保护作用[55]。

4 抗炎作用

内皮细胞表面黏附分子调节的表达是炎症发病机制的关键过程，黄芪甲苷可以通过抑制 NF-κB 通路在体内表现出抗炎活性[56]。通过抑制 NF-κB 通路和 AP-1 通路在小鼠模型中还可以抑制 LPS 诱导的急性炎症[57]。黄芪甲苷通过抗炎活性，进而对肺炎、气道炎症及哮喘、急性胰腺炎等有作用[58-60]。

5 抗病毒作用

黄芪甲苷通过上调 IFN-γ 在 mRNA 水平的表达起到抗 CVB3 病毒作用[61]。通过对 HBV 感染的 HepG2 作用的研究，结果发现黄芪甲苷对乙肝病毒液具有很好的作用[62]。黄芪甲苷在人腺病毒 3 型（HADV-3）感染的 A549 细胞中具有抗 ADV 作用，其可抑制 HADV-3 的复制，流式细胞仪数据显示其抗 HADV-3 作用与凋亡相关；蛋白质免疫印迹结果表明，其还可以减少 Bax 和 caspase-3 蛋白表达和增加 Bcl-2 蛋白表达，这可能是黄芪甲苷对 HAdV-3 的抗凋亡机制[63]。

6 抗糖尿病作用

黄芪甲苷通过抑制肝糖原磷酸化酶（GP）和葡萄糖-6-磷酸酶（G6Pase）活性[64]，在 3T3-L1 脂肪细胞中诱导 TNF-α 分泌，改善胰岛素的耐受作用起到降糖作用[65]。近年来研究表明，黄芪甲苷对糖尿病并发症也有很好的作用，报道显示黄芪甲苷可以降低血糖水平，减少尿蛋白外排，提高足细胞的黏附功能，延缓糖尿病肾病发展[66]；对视网膜神经节细胞具有保护作用，可能有益于糖尿病引起的视网膜病变[67]，在 2 型糖尿病小鼠中对糖尿病视网膜异常有保护作用[68]、对糖尿病大鼠血管内皮障碍也具有保护作用[69]。由此推测，黄芪甲苷可以开发成潜在的治疗糖尿病和糖尿病并发症的临床用药。

7 其他作用

目前文献报道显示黄芪甲苷在体外对肺癌、肝癌、乳腺癌和胃癌都具有一定的抑制作用。黄芪甲苷上调 MMP-2 mRNA 和蛋白水平的表达，可能增加肺癌的复发和迁移速率，在临床上需要进一步研究[70]。另有研究显示黄芪甲苷可通过调节 PKC-α-ERK1/2-NF-κB 信号通路抑制肺癌细胞迁移和侵袭[71]。其还可通过增强免疫应答，降低 CTLs 的活性具有潜在的抗肺癌作用[7]。黄芪甲苷对肝癌的抑制作用通过抑制 V av311 基因的表达[72]，且在多药耐药人肝癌细胞系中减少 P 糖蛋白表达，从而逆转多药耐药[73]。另外，黄芪甲苷还对乳腺癌和胃癌有抑制作用[74-75]。

此外，黄芪甲苷还有镇痛[76]、促进伤口愈合作

用[77-78]，可减弱脉冲噪声诱导的失聪[79]，通过抑制 TGF β/Smad 通路并抑制 MMP-1 对光老化皮肤有保护作用[80]。黄芪甲苷在小鼠颅盖模型中减弱钛粒子诱导的骨溶解，在体外通过抑制 ERK 信号通路抑制破骨细胞生成[81]。

8 结语

综上所述，目前研究报道黄芪甲苷的多种药理作用还处于实验研究阶段，但是根据报道显示其作用效果较好，由此推测，黄芪甲苷具有很好的新药开发前景。本文通过对黄芪甲苷药理作用及其机制的综述，为黄芪甲苷的进一步开发研究提供依据。

参考文献

[1] 孙政华, 邵 晶, 郭 玫. 黄芪化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中医临床研究, 2015, 25(7): 22-25.

[2] Wang Y P, Li X Y, Song C Q, *et al*. Effect of astragaloside IV on T, B lymphocyte proliferation and peritoneal macrophage function in mice1 [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2002, 23(3): 263-266.

[3] Huang L, Yao Y M, Li J F, *et al*. The effect of astragaloside IV on immune function of regulatory T cell mediated by high mobility group box 1 protein *in vitro* [J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(8): 1514-1522.

[4] Du Q, Chen Z, Zhou L, *et al*. Inhibitory effects of astragaloside IV on ovalbumin-induced chronic experimental asthma [J]. *Can J physiol pharmacol*, 2008, 86(7): 449-457.

[5] 程 坚, 张新民, 沈自尹, 等. 一种中药单体小复方对变应性鼻炎模型小鼠的免疫调节作用 [J]. 中西医结合学报, 2011, 9(12): 1360-1366.

[6] 李维祖, 李卫平, 尹艳艳. 黄芪总苷及黄芪甲苷对糖皮质激素诱导衰老大鼠氧自由基代谢的影响 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(23): 2539-2542.

[7] Zhang A, Zheng Y, Que Z, *et al*. Astragaloside IV inhibits progression of lung cancer by mediating immune function of Tregs and CTLs by interfering with IDO [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, 140(11): 1883-1890.

[8] Zhao J, Yang P, Li F, *et al*. Therapeutic effects of astragaloside IV on myocardial injuries: multi-target identification and network analysis [J]. *PloS One*, 2012, 7(9): e44938.

[9] He Y, Du M, Gao Y, *et al*. Astragaloside IV attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis of mice by counteracting oxidative stress at multiple levels [J]. *PloS One*, 2013, 8(10): e76495.

[10] Luo Y, Qin Z, Hong Z, *et al*. Astragaloside IV protects against ischemic brain injury in a murine model of transient focal ischemia [J]. *Neurosci Lett*, 2004, 363(3): 218-223.

[11] Yin Y Y, Li W P, Gong H L, *et al*. Protective effect of astragaloside on focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats [J]. *Am J Med*, 2010, 38(3): 517-527.

[12] Li M, Qu Y Z, Zhao Z W, *et al*. Astragaloside IV protects against focal cerebral ischemia/reperfusion injury correlating to suppression of neutrophils adhesion-related molecules [J]. *Neurochem Int*, 2012, 60(5): 458-465.

[13] Qu Y Z, Li M, Zhao Y L, *et al*. Astragaloside IV attenuates cerebral ischemia-reperfusion-induced increase in permeability of the blood-brain barrier in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 606(1/3): 137-141.

[14] 曲友直, 赵燕玲, 李 敏, 等. 黄芪甲苷对脑缺血再灌注后血脑屏障的保护作用及 occludin 蛋白表达的影响 [J]. 卒中与神经疾病, 2010, 17(2): 92-93.

[15] Li M, Ma R N, Li L H, *et al*. Astragaloside IV reduces cerebral edema post-ischemia/reperfusion correlating the suppression of MMP-9 and AQP4 [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 715(1/3): 189-195.

[16] Yang S T, Lin J W, Chiu B Y, *et al*. Astragaloside improves outcomes of traumatic brain injury in rats by reducing microglia activation [J]. *Am J Chin Med*, 2014, 42(6): 1357-1370.

[17] Shao A, Guo S, Tu S, *et al*. Astragaloside IV alleviates early brain injury following experimental subarachnoid hemorrhage in rats [J]. *Int J Med Sci*, 2014, 11(10): 1073-1081.

[18] Cao Y L, Chen C F, Wang A W, *et al*. Changes of peripheral-type benzodiazepine receptors in the penumbra area after cerebral ischemia-reperfusion injury and effects of astragaloside IV on rats [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(1): 277-285.

[19] 熊 平, 蒋灵芝, 廖秀清. 黄芪甲苷保护大鼠肺缺血再灌注肺损伤的形态学研究 [J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(8): 1864-1867.

[20] Chen T, Wang R, Jiang W, *et al*. Protective effect of astragaloside IV against paraquat-induced lung injury in mice by suppressing rho signaling [J]. *Inflammation*, 2016, 39(1): 483-492.

[21] 于芹超, 朱同玉, 张永康. 黄芪甲甙对大鼠肾缺血再灌注损伤的远期防护作用 [J]. 中华医学杂志, 2004, 84(17): 1412-1415.

[22] Gui D, Huang J, Liu W, *et al*. Astragaloside IV prevents acute kidney injury in two rodent models by inhibiting oxidative stress and apoptosis pathways [J]. *Apoptosis*, 2013, 18(4): 409-422.

[23] Tan S, Wang G, Guo Y, *et al*. Preventive effects of a natural anti-inflammatory agent, astragaloside IV, on ischemic acute kidney injury in rats [J]. *Evid Based*

Complement Alternat Med, 2013, 2013: 284025.

[24] Xin Y, Li G, Liu H, *et al*. AS-IV protects against kidney IRI through inhibition of NF-κB activity and PUMA upregulation [J]. *Intern J Clin Exp Med*, 2015, 8(10): 18293-18301.

[25] Wang L, Chi Y F, Yuan Z T, *et al*. Astragaloside IV inhibits the up-regulation of Wnt/β-catenin signaling in rats with unilateral ureteral obstruction [J]. *Cell Phy Biochem*, 2014, 33(5): 1316-1328.

[26] Wang L, Chi Y F, Yuan Z T, *et al*. Astragaloside IV inhibits renal tubulointerstitial fibrosis by blocking TGF-β/Smad signaling pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2014, 239(10): 1310-1324.

[27] Xu W, Shao X, Tian L, *et al*. Astragaloside IV ameliorates renal fibrosis via the inhibition of mitogen-activated protein kinases and antiapoptosis *in vivo* and *in vitro* [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2014, 350(3): 552-562.

[28] Che X, Wang Q, Xie Y, *et al*. Astragaloside IV suppresses transforming growth factor-β1 induced fibrosis of cultured mouse renal fibroblasts via inhibition of the MAPK and NF-κB signaling pathways [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 464(4): 1260-1266.

[29] Meng L Q, Tang J W, Wang Y, *et al*. Astragaloside IV synergizes with ferulic acid to inhibit renal tubulointerstitial fibrosis in rats with obstructive nephropathy [J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 162(8): 1805-1818.

[30] Wang Q, Shao X, Xu W, *et al*. Astragalosides IV inhibits high glucose-induced cell apoptosis through HGF activation in cultured human tubular epithelial cells [J]. *Ren Fail*, 2014, 36(3): 400-406.

[31] Han X H, Liu P, Zhang Y Y, *et al*. Astragaloside IV regulates expression of ATP-sensitive potassium channel subunits after ischemia-reperfusion in rat ventricular cardiomyocytes [J]. *J Tradit Chin Med*, 2011, 31(4): 321-326.

[32] Tu L, Pan C S, Wei X H, *et al*. Astragaloside IV protects heart from ischemia and reperfusion injury via energy regulation mechanisms [J]. *Microcirculation*, 2013, 20(8): 736-747.

[33] Wang S G, Xu Y, Chen J D, *et al*. Astragaloside IV stimulates angiogenesis and increases nitric oxide accumulation via JAK2/STAT3 and ERK1/2 pathway [J]. *Molecules*, 2013, 18(10): 12809-12819.

[34] Si J, Wang N, Wang H, *et al*. HIF-1α signaling activation by post-ischemia treatment with astragaloside IV attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *PloS One*, 2014, 9(9): e107832.

[35] He Y, Xi J, Zheng H, *et al*. Astragaloside IV inhibits oxidative stress-induced mitochondrial permeability transition pore opening by inactivating GSK-3 via nitric oxide in H9c2 cardiac cells [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2012, 2012: 935738.

[36] Xu X L, Chen X J, Ji H, *et al*. Astragaloside IV improved intracellular calcium handling in hypoxia-reoxygenated cardiomyocytes via the sarcoplasmic reticulum Ca-ATPase [J]. *Pharmacology*, 2008, 81(4): 325-332.

[37] Hu J Y, Han J, Chu Z G, *et al*. Astragaloside IV attenuates hypoxia-induced cardiomyocyte damage in rats by upregulating superoxide dismutase-1 levels [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2009, 36(4): 351-357.

[38] Zhang D W, Bian Z P, Xu J D, *et al*. Astragaloside IV alleviates hypoxia/reoxygenation-induced neonatal rat cardiomyocyte injury via the protein kinase a pathway [J]. *Pharmacology*, 2012, 90(1/2): 95-101.

[39] 石海莲, 马春来, 刘 燕, 等. 黄芪皂苷甲抑制压力过载型心肌肥厚大鼠肾素-血管紧张素的过度激活 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(24): 3242-3246.

[40] Lu M, Wang H, Wang J, *et al*. Astragaloside IV protects against cardiac hypertrophy via inhibiting the Ca^{2+}/CaN signaling pathway [J]. *Planta Med*, 2014, 80(1): 63-69.

[41] Yang J, Wang H X, Zhang Y J, *et al*. Astragaloside IV attenuates inflammatory cytokines by inhibiting TLR4/NF-κB signaling pathway in isoproterenol-induced myocardial hypertrophy [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 150(3): 1062-1070.

[42] Zhang S, Tang F, Yang Y, *et al*. Astragaloside IV protects against isoproterenol-induced cardiac hypertrophy by regulating NF-κB/PGC-1αsignaling mediated energy biosynthesis [J]. *PloS One*, 2015, 10(3): e0118759.

[43] 何春枝, 李双杰. 黄芪甲甙对急性病毒性心肌炎小鼠 IGF-1 及相关蛋白表达的作用研究 [J]. 中国当代儿科杂志, 2011, 13(9): 751-754.

[44] Gui J, Chen R, Xu W, *et al*. Remission of CVB3-induced myocarditis with astragaloside IV treatment requires A20 (TNFAIP3) up-regulation [J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(4): 850-864.

[45] Zhao P, Wang Y, Zeng S, *et al*. Protective effect of astragaloside IV on lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction via downregulation of inflammatory signaling in mice [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2015, 37(5): 428-433.

[46] Chen P, Xie Y, Shen E, *et al*. Astragaloside IV attenuates myocardial fibrosis by inhibiting TGF-β1 signaling in coxsackievirus B3-induced cardiomyopathy [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 658(2/3): 168-174.

[47] Jia Y, Zuo D, Li Z, *et al*. Astragaloside IV inhibits

doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis mediated by mitochondrial apoptotic pathway via activating the PI3K/Akt pathway [J]. *Chem Pharm Bull* (Tokyo), 2014, 62(1): 45-53.

[48] Wang S G, Xu Y, Xie H, *et al*. Astragaloside IV prevents lipopolysaccharide-induced injury in H9C2 cardiomyocytes [J]. *Chin J Nat Med*, 2015, 13(2): 127-132.

[49] Huang X P, Ding H, Lu J D, *et al*. Effects of the combination of the main active components of astragalus and panax notoginseng on inflammation and apoptosis of nerve cell after cerebral ischemia-reperfusion [J]. *Am J Chin Med*, 2015, 43(7): 1419-1438.

[50] 尹艳艳, 朱芬芳, 吴国翠, 等. 黄芪总苷对大鼠神经元缺氧/复氧损伤的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(11): 1173-1177.

[51] Chan W S, Durairajan S S K, Lu J H, *et al*. Neuroprotective effects of astragaloside IV in 6-hydroxydopamine-treated primary nigral cell culture [J]. *Neurochem Int*, 2009, 55(6): 414-422.

[52] Zhang Z G, Wu L, Wang J L, *et al*. Astragaloside IV prevents MPP^+-induced SH-SY5Y cell death via the inhibition of Bax-mediated pathways and ROS production [J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 364(1/2): 209-216.

[53] Ip F C, Ng Y P, An H J, *et al*. Cycloastragenol is a potent telomerase activator in neuronal cells: implications for depression management [J]. *Neurosignals*, 2014, 22(1): 52-63.

[54] Wang X, Wang Y, Hu J P, *et al*. Astragaloside IV, a natural PPARγ agonist, reduces Aβ production in Alzheimer's disease through inhibition of BACE1 [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(4):2939-2949.

[55] Haiyan H, Rensong Y, Guoqin J, *et al*. Effect of astragaloside IV on neural stem cell transplantation in Alzheimer's disease rat models [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 3106980.

[56] Zhang W J, Hufnagl P, Binder B R, *et al*. Anti-inflammatory activity of astragaloside IV is mediated by inhibition of NF-κB activation and adhesion molecule expression [J]. *Thromb Haemost*, 2003, 90(5): 904-914.

[57] Zhang W J, Frei B. Astragaloside IV inhibits NF-κB activation and inflammatory gene expression in LPS-treated mice [J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 274314.

[58] Qiu Y Y, Zhu J X, Bian T, *et al*. Protective effects of astragaloside IV against ovalbumin-induced lung inflammation are regulated/mediated by T-bet/GATA-3 [J]. *Pharmacology*, 2014, 94(1/2): 51-59.

[59] 杜 强, 顾晓燕, 冯旺珠, 等. 黄芪甲苷对哮喘小鼠转化生长因子β1和胸腺基质淋巴细胞生成素表达的影响 [J]. 中华医学杂志, 2011, 91(44): 3139-3142.

[60] Qiu L, Yin G, Cheng L, *et al*. Astragaloside IV ameliorates acute pancreatitis in rats by inhibiting the activation of nuclear factor-κB [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 35(3): 625-636.

[61] Zhang Y, Zhu H, Huang C, *et al*. Astragaloside IV exerts antiviral effects against coxsackievirus B3 by upregulating interferon-γ [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2006, 47(2): 190-195.

[62] Wang S, Li J, Huang H, *et al*. Anti-hepatitis B virus activities of astragaloside IV isolated from Radix *Astragali* [J]. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(1): 132-135.

[63] Shang L, Qu Z, Sun L, *et al*. Astragaloside IV inhibits adenovirus replication and apoptosis in A549 cells *in vitro* [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2011, 63(5): 688-694.

[64] Lv L, Wu S Y, Wang G F, *et al*. Effect of astragaloside IV on hepatic glucose‐regulating enzymes in diabetic mice induced by a high‐fat diet and streptozotocin [J]. *Phytother Res*, 2010, 24(2): 219-224.

[65] Jiang B, Yang Y, Jin H, *et al*. Astragaloside IV attenuates lipolysis and improves insulin resistance induced by TNFα in 3T3‐L1 adipocytes [J]. *Phytother Res*, 2008, 22(11): 1434-1439.

[66] Lu W S, Li S, Guo W W, *et al*. Effects of astragaloside IV on diabetic nephropathy in rats [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(2): 5427-5434.

[67] 郝 明, 匡洪宇, 傅 铮, 等. 黄芪甲苷对高糖培养下视网膜神经节细胞的保护作用 [J]. 中华医学杂志, 2012, 92(30): 2104-2107.

[68] Ding Y, Yuan S, Liu X, *et al*. Protective effects of astragaloside IV on db/db mice with diabetic retinopathy [J]. *PloS One*, 2014, 9(11): e112207.

[69] Yin Y, Qi F, Song Z, *et al*. Ferulic acid combined with astragaloside IV protects against vascular endothelial dysfunction in diabetic rats [J]. *Biosci Trends*, 2014, 8(4): 217-226.

[70] Su C C, Chiou T L, Chan M H, *et al*. Astragaloside IV increases MMP-2 mRNA and protein expression in human lung cancer A549 cells [J]. *Mol Med Rep*, 2009, 2(1): 107-113.

[71] Cheng X, Gu J, Zhang M, *et al*. Astragaloside IV inhibits migration and invasion in human lung cancer A549 cells via regulating PKC-α-ERK1/2-NF-κB pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 23(1): 304-313.

[72] Qi H, Wei L, Han Y, *et al*. Proteomic characterization of the cellular response to chemopreventive triterpenoid astragaloside IV in human hepatocellular carcinoma cell line HepG2 [J]. *Int J Oncol*, 2010, 36(3): 725-735.

[73] Wang P P, Xu D J, Huang C, *et al*. Astragaloside Ⅳ

reduces the expression level of P-glycoprotein in multidrug-resistant human hepatic cancer cell lines [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(6): 2131-2137.

[74] 邓 樱, 陈红风. 黄芪注射液及其有效成分对乳腺癌细胞增殖和 Akt 磷酸化的影响 [J]. 中西医结合学报, 2009, 7(12): 1174-1180.

[75] OuYang Y, Huang J, OuYang Z, *et al*. Enrichment and purification process of astragalosides and their anti-human gastric cancer MKN-74 cell proliferation effect [J]. *Afr Health Sci*, 2014, 14(1): 22-27.

[76] Shi G B, Fan R, Zhang W, *et al*. Antinociceptive activity of astragaloside IV in the animal model of chronic constriction injury [J]. *Behav Pharmacol*, 2015, 26(5): 436-446.

[77] Shan Y H, Peng L H, Liu X, *et al*. Silk fibroin/gelatin electrospun nanofibrous dressing functionalized with astragaloside IV induces healing and anti-scar effects on burn wound [J]. *Int J Pharm*, 2015, 479(2): 291-301.

[78] Peng L H, Chen X, Chen L, *et al*. Topical astragaloside IV-releasing hydrogel improves healing of skin wounds *in vivo* [J]. *Biol Pharm Bull*, 2012, 35(6): 881-888.

[79] Xiong M, He Q, Lai H, *et al*. Astragaloside IV inhibits apoptotic cell death in the guinea pig cochlea exposed to impulse noise [J]. *Acta Otolaryngol*, 2012, 132(5): 467-474.

[80] Chen B, Li R, Yan N, *et al*. Astragaloside IV controls collagen reduction in photoaging skin by improving transforming growth factor-β/Smad signaling suppression and inhibiting matrix metalloproteinase-1 [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(5): 3344-3348.

[81] Li M, Wang W, Geng L, *et al*. Inhibition of RANKL-induced osteoclastogenesis through the suppression of the ERK signaling pathway by astragaloside IV and attenuation of titanium-particle-induced osteolysis [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 36(5): 1335-1344.