

黄芪甲苷治疗慢性气道疾病的药理作用研究进展

曾 珠¹, 袁 倩¹, 黄云凌², 余艳梅², 陈 娟^{2*}

1. 成都中医药大学附属医院 呼吸内科, 四川 成都 610072

2. 成都中医药大学附属医院德阳医院 肺病科, 四川 德阳 618000

摘 要: 慢性气道疾病是一组累及气道、肺组织的慢性非传染性疾病, 主要包括支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病、特发性肺纤维化、支气管扩张等。黄芪甲苷可通过减轻气道炎性损伤、调节免疫功能、减轻氧化损伤、延缓气道重塑、调控细胞凋亡、促进血管新生治疗慢性气道疾病。总结了黄芪甲苷治疗慢性气道疾病的药理作用研究进展, 为黄芪甲苷的作用靶点挖掘和新药开发提供方向。

关键词: 黄芪甲苷; 慢性气道疾病; 气道炎性损伤; 免疫功能; 氧化损伤; 气道重塑; 细胞凋亡; 血管新生

中图分类号: R286.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2026)08-2457-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.08.043

Research progress on pharmacological effects of astragaloside IV in treatment of chronic airway diseases

ZENG Zhu¹, YUAN Qian¹, HUANG Yunling², YU Yanmei², CHEN Juan²

1. Department of Respiratory Medicine, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China

2. Department of Pulmonary Diseases, Deyang Hospital, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Deyang 618000, China

Abstract: Chronic airway diseases are a group of chronic non-communicable conditions affecting the airways and lung tissues, primarily including bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, idiopathic pulmonary fibrosis, and bronchiectasis. Astragaloside IV can treat chronic airway diseases by reducing airway inflammatory damage, regulating immune function, alleviating oxidative damage, delaying airway remodeling, regulating cell apoptosis, and promoting angiogenesis. This article summarizes the research progress on the pharmacological effects of Astragaloside IV in treatment of chronic airway diseases, providing direction for the exploration of the target of Astragaloside IV and the development of new drugs.

Key words: astragaloside IV; chronic airway disease; airway inflammatory damage; immune function; oxidative damage; airway remodeling; cell apoptosis; angiogenesis

慢性气道疾病是一组累及气道、肺组织的慢性非传染性疾病, 主要包括支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病、特发性肺纤维化、支气管扩张等, 临床常表现为慢性咳嗽、咳痰、喘息、进行性呼吸困难, 严重影响患者的生活质量^[1]。流行病学数据显示, 我国慢性气道疾病的患病率约为 8.6%, 是我国第 3 大慢性病死亡原因, 其中哮喘、慢性阻塞性肺疾病、特发性肺纤维化、支气管扩张都是临床最常见的类

型^[2]。目前慢性气道疾病的病理机制尚未完全阐明, 现有研究认为氧化应激损伤、炎症反应亢进、气道重塑、黏液高分泌、免疫失衡、细胞凋亡异常等是其核心的病理环节^[3]。临床常用的治疗药物包括支气管扩张剂(沙丁胺醇、噻托溴铵)、吸入性糖皮质激素(布地奈德、氟替卡松)、磷酸二酯酶抑制剂(罗氟司特)、抗纤维化药物(吡非尼酮)、白三烯调节剂(孟鲁司特)等, 但这些药物往往存在吸入装置

收稿日期: 2026-05-01

基金项目: 德阳市科技计划项目(2025SYCX116)

作者简介: 曾 珠(1990—), 女, 主治医师, 博士, 从事中西医结合防治呼吸系统疾病基础与临床研究。E-mail: zengzhu0506@163.com

*通信作者: 陈 娟(1984—), 女, 副主任医师, 本科, 研究方向为中西医结合防治呼吸慢病。E-mail: 287068422@qq.com

使用门槛、长期激素不良反应、部分患者疗效不佳等问题,临床仍需要安全有效的新型治疗药物^[4]。黄芪甲苷是豆科植物黄芪中的主要活性成分,具有抗炎、抗氧化、免疫调节、心血管保护、保肝等多种作用,目前临床已用于冠心病、慢性乙型肝炎、肿瘤辅助治疗等领域,安全性已得到初步验证^[5]。黄芪甲苷可通过减轻气道炎性损伤、调节免疫功能、减轻氧化损伤、延缓气道重塑、调控细胞凋亡、促进血管新生治疗慢性气道疾病。本文总结了黄芪甲苷治疗慢性气道疾病的药理作用研究进展,为黄芪甲苷的作用靶点挖掘和新药开发提供方向。

1 减轻气道炎性损伤

1.1 抑制丝裂原活化蛋白激酶/核因子- κ B(MAPK/NF- κ B)通路激活

外界变应原、组胺、缺氧等理化刺激可经模式识别受体逐级磷酸化激活 MAPK 家族各亚型和 NF- κ B 信号分子,促使气道上皮大量合成、释放趋化因子、促炎因子和黏蛋白 5AC (MUC5AC),是慢性气道上皮炎性破损、黏液高分泌的关键分子诱因^[6]。Guo 等^[7]使用 20、40、60 μ mol/L 黄芪甲苷干预组胺诱导的人鼻上皮细胞 24 h,发现黄芪甲苷可调控炎症相关基因、抑制 NF- κ B 通路活化,降低白细胞介素(IL)-6、IL-8、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、IL-1 β 、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、eotaxin 和 MUC5AC 的分泌、表达,减轻鼻上皮细胞炎症反应。Hsieh 等^[8]使用 10、30、100 μ mol/L 黄芪甲苷预处理人支气管上皮 BEAS-2B 细胞 1 h,发现黄芪甲苷可通过抑制 MAPK/NF- κ B 通路活化降低 IL-6、IL-8、MCP-1、CCL5、CCL11、CCL24、CCL26、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、MUC5AC 表达,减轻支气管上皮细胞炎症反应。蔡萃等^[9]使用 5、10、20 mg/kg 黄芪甲苷 ip 干预卵清蛋白诱导哮喘小鼠 6 周,发现黄芪甲苷可阻断 NF- κ B 通路活化,降低炎症和趋化因子水平,抑制肺组织 CCR3 mRNA 和 CCR3、CCR5 蛋白表达,减少嗜酸性粒细胞浸润,减轻哮喘小鼠气道炎症。Chen 等^[10]使用 50、100、150 μ mol/L 黄芪甲苷预处理干预间歇缺氧诱导的人肺上皮 Beas-2B 细胞 24 h,发现其可抑制 Toll 样受体 4(TLR4)介导的 MAPK/NF- κ B 通路激活,降低 IL-8、IL-6、IL-1 β 表达,减轻肺上皮细胞炎症反应。

1.2 抑制高迁移率族蛋白 B1/糖基化终产物受体(HMGB1/RAGE)轴

当气道上皮持续性损伤坏死时,胞内大量外

泄, HMGB1 与细胞膜 RAGE 受体结合后可反向激活 NF- κ B,形成炎症级联放大环路,持续刺激气道平滑肌增殖,并维持肺部慢性浸润性炎症^[11]。Zhang 等^[12]使用 100 mg/kg 黄芪甲苷 ip 干预卵清蛋白诱导哮喘小鼠 4 周,发现黄芪甲苷可通过抑制 HMGB1/RAGE 轴、失活 NF- κ B 通路降低 HMGB1、RAGE、p-P65、p-I κ B α 表达,减轻气道平滑肌细胞炎症反应和哮喘小鼠肺部炎症。

1.3 抑制 OX40/OX40L 信号通路的激活

树突状细胞与 T 细胞表面 OX40/OX40L 配对结合,可驱动初始 T 细胞分化为致病性效应 T 细胞,伴随淋巴细胞异常自噬亢进,进一步放大气道特异性过敏炎症^[13]。Yang 等^[14]使用 10、20、40 mg/kg 黄芪甲苷 ip 干预卵清蛋白诱导哮喘小鼠 4 周,黄芪甲苷可靶向 T 细胞,降低淋巴细胞的自噬水平,抑制 OX40/OX40L 信号通路的激活,减少效应 T 细胞的数量,从而减轻哮喘小鼠的气道炎症反应。

1.4 抑制炎症细胞浸润

慢性气道炎症反复迁延过程中,趋化因子梯度募集外周嗜酸性粒细胞、中性粒细胞向气道腔和肺间质游走聚集,炎性细胞堆积是气道高反应和气道阻力进行性升高的直接病理诱因^[15]。杜强等^[16]使用 50 mg/kg 黄芪甲苷 ig 干预卵清蛋白诱导的慢性哮喘小鼠 8 周,发现黄芪甲苷可降低支气管肺泡灌洗液中炎性细胞、嗜酸性粒细胞计数,降低气道阻力,改善慢性哮喘小鼠气道高反应性。

1.5 调控炎症细胞因子的表达

哮喘介导的气道损伤可造成 IL-4、IL-5、IL-13 等特征因子过量分泌,直接诱导嗜酸性粒细胞活化、气道黏液增生,构成慢性气道炎症持续进展的重要病理基础^[17]。张杨^[18]使用 125、200、250 ng/mL 黄芪甲苷干预脂多糖诱导的人支气管上皮 BEAS-2B 细胞 24 h,发现黄芪甲苷可通过抑制炎症因子 IL-2、IL-5、TNF- α 的转录和分泌减轻气道炎症反应。范晓璇等^[19]用 10 mg/kg 黄芪甲苷 ig 干预哮喘寒饮蕴肺证大鼠 3 周,发现黄芪甲苷可通过降低支气管肺泡灌洗液中 IL-4、IL-13 水平减少肺组织炎性浸润,减轻气道炎症。

1.6 上调 S14G-humanin 的表达

生长反应因子-1(EGR-1)作为早期应激转录因子,受气道变应原刺激后异常活化,可启动多条促炎基因转录程序,而 S14G-humanin 作为内源性保护性多肽能够通过负向调控 EGR-1 活性阻滞后续

炎症瀑布反应^[20]。Zhou 等^[21]使用 20、40 mg/kg 黄芪甲苷 ip 干预卵清蛋白诱导哮喘小鼠 3 周,黄芪甲苷可上调 S14G-humanin 的表达,进而抑制早期 EGR-1 的激活,有效减轻卵清蛋白诱导的哮喘小鼠的气道炎症反应。

1.7 上调 miR-21-5p 的表达

肺泡上皮遭遇缺氧复氧损伤时,TLR4 异常高表达,持续启动下游 NF- κ B 炎症级联反应,miRNA 可在转录后水平靶向降解靶基因 mRNA,成为阻断 TLR4 介导上皮炎性损伤的重要表观调控靶点^[22]。Li 等^[23]使用 1 nmol/L 黄芪甲苷预处理缺氧复氧损伤大鼠 II 型肺泡上皮细胞 1 h,发现黄芪甲苷可上调 miR-21-5p,靶向抑制 TLR4 表达,失活 TLR4/NF- κ B 通路,减轻细胞炎症反应。

2 调节免疫功能

2.1 调节 Th1/Th2 免疫失衡

变应原持续刺激机体后,转录因子 GATA-3 和 T-bet 表达紊乱会诱导 Th 细胞分化偏向 Th2 亚型,大量释放 IL-4、IL-5 等介质,打破 γ -干扰素 (IFN- γ) 与 Th2 因子的分泌平衡,是过敏性哮喘气道慢性变态反应反复发作的核心病理基础^[24]。黄思捷^[25]使用 50 mg/kg 黄芪甲苷 ig 干预卵清蛋白诱导哮喘小鼠 14 d,发现黄芪甲苷可通过调控 Th 细胞亚群分化抑制脾脏 Th2 细胞转录因子信号转导和转录激活因子 (STAT)6、GATA-3 和 Th17 细胞转录因子 *ROR- γ t* mRNA 表达,降低肺组织和免疫细胞 IL-4、IL-5、IL-13、IL-17A、IL-12 等炎症因子水平,改善哮喘免疫炎症反应。王嵩等^[26]使用 25、50、100 mg/L 黄芪甲苷 ip 干预卵清蛋白诱导哮喘小鼠 14 d,发现黄芪甲苷可抑制 Th1、Th2 细胞活化,降低 IFN- γ 、IL-4、IL-13 的分泌,调节 Th1/Th2 平衡,发挥抗炎和免疫调节作用。罗波等^[27]用 50 mg/kg 黄芪甲苷雾化吸入干预卵清蛋白诱导哮喘小鼠 35 d,可降低 Th2 因子、升高 Th1 因子,调控 GATA-3/T-bet 平衡,纠正 Th1/Th2 免疫失衡,抑制气道炎症。

2.2 调控 Th17/Treg 细胞平衡

长期香烟烟雾刺激可诱导气道微环境紊乱,CXC 趋化因子受体 4 (CXCR4) 异常表达会驱动 T 细胞向促炎型 Th17 分化,抑制抑炎 Treg 增殖,二者比例失衡会持续放大气道慢性非特异性炎症,是慢性阻塞性肺疾病进行性气道破坏的关键免疫诱因^[28]。Zhang 等^[29]使用 50 mg/kg 黄芪甲苷 ip 干预香烟烟雾诱导慢性阻塞性肺疾病小鼠 4 周,发现黄

芪甲苷可抑制 CXCR4 的表达,进而调控 Th17/Treg 细胞的平衡,降低促炎因子的水平,减轻炎症损伤。

2.3 抑制 Th22 细胞分化

过敏原可诱导初始 T 细胞定向分化为 Th22 细胞,进而特异性合成分泌 IL-22,直接介导气道上皮增生和间质炎性浸润,参与过敏性哮喘的发生、发展^[30]。王明磊等^[31]使用 50 mg/kg 黄芪甲苷 ip 干预卵清蛋白诱导哮喘小鼠 14 d,发现黄芪甲苷可抑制 Th22 细胞分化,调控哮喘免疫失衡,降低 IL-22 表达和分泌,减轻气道炎症反应。

3 减轻氧化损伤

3.1 激活核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1 (Nrf2/HO-1) 通路

Nrf2/HO-1 是机体调控氧化应激稳态的核心通路,外界刺激诱导的活性氧 (ROS) 大量堆积,可触发该通路激活,通过清除过量氧自由基阻断氧化损伤级联,是气道上皮细胞氧化保护的关键调控靶点^[32]。Hsieh 等^[8]使用 10、30、100 μ mol/L 黄芪甲苷预处理人支气管上皮 BEAS-2B 细胞 1 h,发现黄芪甲苷可通过激活 Nrf2/HO-1 通路降低 ROS 水平,减轻支气管上皮细胞氧化应激损伤。

3.2 增强内源性抗氧化活性

慢性气道损伤过程中,机体氧化/抗氧化系统会出现进行性失衡,ROS、丙二醛 (MDA) 等氧化损伤产物大量堆积,同时超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 等内源性抗氧化酶活性下降,进一步加重肺组织的结构破坏^[33]。Li 等^[34]使用 20 mg/kg 黄芪甲苷 ip 干预二氧化硅诱导的肺纤维化大鼠 14 d,发现黄芪甲苷可降低肺组织 ROS、MDA 含量,升高 SOD、GSH-Px 活性,减轻肺组织氧化应激损伤。Chen 等^[10]使用 50、100、150 μ mol/L 黄芪甲苷预处理干预间歇缺氧诱导的人肺上皮 Beas-2B 细胞 24 h,发现黄芪甲苷可降低 ROS、乳酸脱氢酶 (LDH)、MDA 水平,升高 SOD 活性,减轻间歇缺氧所致肺上皮细胞氧化应激损伤。

4 延缓气道重塑

4.1 抑制转化生长因子- β (TGF- β) /Smad 通路活化

TGF- β /Smad 通路是调控气道重塑和肺纤维化的核心信号轴,该通路的异常激活会诱导上皮细胞间质转化、成纤维细胞活化和细胞外基质大量沉积,是气道结构进行性破坏的关键驱动因素^[35]。Hou 等^[36]使用 20 μ g/mL 黄芪甲苷干预 TGF- β 诱导的人肺上皮细胞 24 h,发现黄芪甲苷可通过抑制 TGF-

β /Smad 通路活化上调 E-cadherin 表达、下调 N-cadherin、Snail 和纤维化相关蛋白表达,抑制肺上皮细胞异常增殖、迁移侵袭和上皮-间质转化,延缓肺纤维化进展。Li 等^[34]使用 20 mg/kg 黄芪甲苷 ip 干预二氧化硅诱导的肺纤维化大鼠 14 d,发现黄芪甲苷可抑制 TGF- β 1/Smad 通路活性,降低纤维化相关蛋白表达,减少细胞外基质沉积,延缓硅肺大鼠肺纤维化进展。

4.2 抑制基质金属蛋白酶(MMP)的活性

长期慢性气道损伤会诱导 MMP 和组织抑制剂基质金属蛋白酶组织抑制因子(TIMP)的表达失衡,二者比例紊乱会破坏气道壁的细胞外基质稳态,驱动气道结构的重构和肺功能的进行性下降^[37]。施国华等^[38]使用 4、8、16 mg/kg 黄芪甲苷 ig 干预烟熏诱导的慢性阻塞性肺疾病大鼠 24 周,发现黄芪甲苷可改善肺功能指标,抑制 MMP 活性,降低血清 MMP-1、MMP-9 的水平和升高 TIMP-1 水平,延缓慢性阻塞性肺疾病大鼠气道重构。

4.3 下调肉瘤病毒癌基因同源物蛋白/RAF/叉头框蛋白 O(RAS/RAF/FoxO)信号通路

香烟烟雾等慢性刺激可激活 RAS/RAF/FoxO 信号通路,驱动成纤维细胞向肌成纤维细胞转化、诱导上皮-间质转化,进而加重细胞外基质沉积和气道结构破坏^[39]。Zhang 等^[40]使用 30、60 mg/kg 黄芪甲苷给药香烟烟雾相关诱导的慢性阻塞性肺疾病小鼠 3 周,结果黄芪甲苷可通过靶向大鼠 RAS 蛋白的 GTP-GDP 结构域,抑制 RAS 的活性,进而下调 RAS/RAF/FoxO 信号通路,从而抑制成纤维细胞向肌成纤维细胞转化、阻断上皮-间质转化,减少炎症因子释放和细胞外基质沉积,改善慢性阻塞性肺疾病小鼠的肺功能,减轻肺损伤和肺纤维化。

4.4 靶向基因调控

非编码 RNA 介导表观遗传调控是气道重塑研究的新兴方向,lncRNA、circRNA 可通过海绵吸附作用调控 miRNA 的表达,进而参与上皮-间质转化、成纤维细胞活化等病理过程^[41]。Guan 等^[42]使用 20、40 mg/kg 黄芪甲苷 ip 博来霉素诱导肺纤维化小鼠 3 周,发现黄芪甲苷可通过下调 lncRNA-ATB 的表达解除其对 miR-200c 的海绵吸附作用,进而抑制下游 ZEB1 的表达,从而阻断上皮-间质转化进程,减轻博来霉素诱导小鼠肺纤维化。Zhu 等^[43]使用 25、50、75 μ g/mL 黄芪甲苷干预 TGF- β 1 诱导的人胎肺成纤维 24 h,结果发现黄芪甲苷可下调

circ_0008898,上调 miR-211-5p 的表达,进而抑制 HMGB1 表达,抑制成纤维细胞活化、减少细胞外基质沉积,延缓肺纤维化进展。

4.5 抑制气道平滑肌细胞异常增殖

气道平滑肌细胞的异常增殖和表型转化是哮喘、慢性阻塞性肺疾病等慢性气道疾病气道重塑的核心病理改变,该过程会导致气道壁增厚、管腔狭窄,进而引起持续性的气流受限^[44]。Zhang 等^[12]使 100 μ mol/L 黄芪甲苷干预血小板源性生长因子-BB 诱导的人气道平滑肌细胞 24 h,发现黄芪甲苷可通过阻止 HMGB1 核转位至细胞质,升高 NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)、CL-Caspase1、GSDMD-N 表达,促进气道平滑肌细胞焦亡,抑制其异常增殖。

5 调控细胞凋亡

5.1 抑制线粒体凋亡途径活化

慢性气道疾病病程中,线粒体功能紊乱会触发内源性凋亡通路激活,半胱天冬酶(Caspase)-9、Caspase-3 等凋亡执行蛋白异常活化,会诱导膈肌细胞、肺泡上皮细胞大量凋亡,进而导致膈肌功能障碍、气道结构破坏^[45]。Wang 等^[46]使用 10、20、40 mg/kg 黄芪甲苷 ip 干预臭氧诱导的慢性阻塞性肺疾病小鼠 6 周,发现黄芪甲苷可通过激活蛋白激酶 B(Akt)信号通路、上调 p-Akt 表达、下调 Caspase-3 和 Caspase-9 表达,抑制膈肌细胞凋亡,减轻肺组织和膈肌病理损伤。楚琪等^[47]使用 2.0、5.0、10.0 mg/kg 黄芪甲苷 ip 干预脂多糖联合熏烟诱导的慢性阻塞性肺疾病大鼠 14 d,发现黄芪甲苷可通过下调凋亡相关蛋白 Caspase-3、Caspase-12 表达减轻内质网应激介导的肺泡上皮细胞凋亡。

5.2 抑制硫氧还蛋白互作蛋白(TXNIP)/NLRP3/GSDMD 通路

TXNIP/NLRP3/GSDMD 通路是调控细胞焦亡的核心信号轴,该通路的异常激活会诱导肺上皮细胞炎性死亡,同时伴随线粒体功能紊乱和 ROS 大量堆积,加重气道的炎症和损伤^[48]。Wu 等^[49]使用 25、50、100 μ mol/L 黄芪甲苷预处理人肺上皮细胞 BEAS-2B 24 h,发现黄芪甲苷可通过抑制 TXNIP/NLRP3/GSDMD 通路减少肺上皮细胞焦亡,降低 ROS 水平,恢复线粒体功能,减轻小鼠肺组织病理损伤。

5.3 抑制气道细胞铁死亡

铁死亡是一种铁依赖的新型细胞死亡方式,哮喘气道损伤过程中,铁离子异常蓄积、ROS 大量生

成会打破铁稳态,诱导气道细胞铁死亡,这是近年发现的气道损伤的新机制^[50]。李博^[51]使用 50、100、150 mg/kg 黄芪甲苷 ip 干预支气管哮喘小鼠 3 周,可靶向表皮生长因子受体(EGFR)、STAT3、IL-6,调控铁死亡通路,减少气道铁离子蓄积和 ROS 生成,维持铁稳态,抑制气道细胞铁死亡,改善哮喘小鼠气道病理损伤。

5.4 上调 miR-21-5p 的表达

缺氧复氧损伤会诱导肺泡上皮细胞的 miRNA 表达紊乱,miR-21-5p 作为重要的转录后调控因子,可通过调控凋亡相关蛋白的表达参与细胞凋亡的调控过程^[52]。Li 等^[23]使用 1 nmol/L 黄芪甲苷预处理缺氧复氧损伤大鼠 II 型肺泡上皮细胞 1 h,发现黄芪甲苷可通过上调 miR-21-5p 的表达调控凋亡相关蛋白表达,抑制缺氧复氧诱导的 II 型肺泡上皮细胞凋亡。

5.5 增强细胞自噬

慢性气道炎症过程中,细胞自噬能力的下降会导致坏死物质、异常蛋白无法被有效清除,进而加重气道的炎症和损伤,增强自噬,有效改善气道的微环境稳态^[53]。范晓璇等^[19]用 10 mg/kg 黄芪甲苷 ig 干预哮喘寒饮蕴肺证大鼠 3 周,发现黄芪甲苷可通过激活 LC3/Beclin1 通路抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)表达,提升肺组织自噬能力,清除气道坏死异物。

6 促进血管新生

慢性气道疾病的长期炎症损伤会破坏肺微血管内皮细胞的稳态,血管新生能力的下降会导致肺组织的缺血缺氧进一步加重,推动病程的进展,血管内皮生长因子/磷脂酰肌醇 3 激酶/Akt(VEGF/PI3K/Akt)通路是调控内皮细胞增殖、血管新生的核心信号轴,可通过调控内皮细胞的存活和增殖介导微血管的修复和新生^[54]。王璐^[55]使用 0.5~10 μ mol/L 黄芪甲苷干预 IL-6 诱导损伤的大鼠肺微血管内皮细胞 24 h,发现黄芪甲苷可通过激活 VEGF/PI3K/Akt 通路上调 VEGF、PI3K、Akt、mTOR 相关因子蛋白表达,促进细胞增殖、抑制凋亡,促进血管新生。

7 结语

黄芪甲苷可通过多靶点、多通路发挥治疗慢性气道疾病的作用,涵盖了从氧化应激、炎症抑制,到免疫调控、气道结构修复,再到功能改善的完整病理过程。目前的研究还存在不少实际的问题:首

先,所有研究都停留在细胞和动物实验阶段,还没有在慢性气道疾病患者中开展过临床验证,动物实验的结论能否外推到人体仍有待验证。其次,现有的研究用到的给药剂量差异极大,从 ip 10 mg/kg 到 ig 100 mg/kg 都有,还没有明确的量效关系,也不清楚临床适配的给药剂量。另外,黄芪甲苷本身的口服生物利用度不高,目前还没有针对气道疾病的给药方式优化,如吸入制剂,来提高它在肺组织的药物浓度。未来的话,首先可以先开展小样本的临床观察,优先在哮喘、慢性阻塞性肺疾病这类常见病种中验证疗效。然后,深入研究黄芪甲苷与现有药物的联合使用,如与布地奈德联用,能否减少激素的给药剂量,降低长期激素带来的骨质疏松、血糖升高等不良反应。另外,尽量开发更适配的剂型,如吸入制剂,提高它在肺组织的药物浓度,减少全身暴露。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Çolak Y, Afzal S, Marott J L, *et al.* Type-2 inflammation and lung function decline in chronic airway disease in the general population [J]. *Thorax*, 2024, 79(4): 349-358.
- [2] Agusti A, Gibson P G, McDonald V M. Treatable traits in airway disease: From theory to practice [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2023, 11(3): 713-723.
- [3] Çolak Y, Allinson J P, van den Berge M, *et al.* Airflow obstruction among young adults in Europe: A Chronic Airway Diseases Early Stratification (CADSET) collaboration with 48 612 individuals across eight population-based cohorts [J]. *ERJ Open Res*, 2025, 11(6): 00233-2025.
- [4] Calzetta L, Pistocchini E, Gholamalishahi S, *et al.* Novel drug discovery strategies for chronic obstructive pulmonary disease: The latest developments [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2025, 20(5): 683-692.
- [5] 白宏, 别蓓蓓, 常翠翠, 等. 黄芪甲苷的药理活性研究进展 [J]. *西北药学杂志*, 2022, 37(3): 198-202.
- [6] Ahmadi A, Ahrari S, Salimian J, *et al.* p38 MAPK signaling in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis and inhibitor therapeutics [J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 314.
- [7] Guo J, Xu S. Astragaloside IV suppresses histamine-induced inflammatory factors and mucin 5 subtype AC overproduction in nasal epithelial cells via regulation of inflammation-related genes [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 6045-6056.
- [8] Hsieh H L, Liu S H, Chen Y L, *et al.* Astragaloside IV

- suppresses inflammatory response via suppression of NF- κ B, and MAPK signalling in human bronchial epithelial cells [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2022, 128(3): 757-766.
- [9] 蔡萃, 董竞成, 杜文静, 等. 黄芪甲苷对哮喘小鼠嗜酸性粒细胞浸润的影响及机制研究 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(8): 2278-2283.
- [10] Chen J K, Guo M K, Bai X H, *et al.* Astragaloside IV ameliorates intermittent hypoxia-induced inflammatory dysfunction by suppressing MAPK/NF- κ B signalling pathways in Beas-2B cells [J]. *Sleep Breath*, 2020, 24(3): 1237-1245.
- [11] Chen L, Sun X, Zhong X. Role of RAGE and its ligand HMGB1 in the development of COPD [J]. *Postgrad Med*, 2022, 134(8): 763-775.
- [12] Zhang H, Zhang J, Pan H, *et al.* Astragaloside IV promotes the pyroptosis of airway smooth muscle cells in childhood asthma by suppressing HMGB1/RAGE axis to inactivate NF- κ B pathway [J]. *Autoimmunity*, 2024, 57(1): 2387100.
- [13] Sethi G S, Premal A L R, Chawla A, *et al.* ICOSL, OX40L, and CD30L control persistence of asthmatic CD4 tissue-resident memory CD4 T cells [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2025, 155(6): 1993-2008.
- [14] Yang Q Q, Zhang H Y, Duan X H, *et al.* Astragaloside IV targeting autophagy of T cells improves inflammation of asthma [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2024, 26(6): 699-713.
- [15] Ham J, Kim J, Ko Y G, *et al.* The dynamic contribution of neutrophils in the chronic respiratory diseases [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2022, 14(4): 361.
- [16] 杜强, 张倩, 沈立, 等. 黄芪甲苷对慢性哮喘模型小鼠气道重塑的影响 [J]. 中国药理学通报, 2011, 27(10): 1430-1434.
- [17] Scott G, Asrat S, Allinne J, *et al.* IL-4 and IL-13, not eosinophils, drive type 2 airway inflammation, remodeling and lung function decline [J]. *Cytokine*, 2023, 162: 156091.
- [18] 张杨. 固本防哮饮和黄芪甲苷对 LPS 诱导 BEAS-2B 细胞分泌 IL-2、IL-5、TNF- α 水平的影响 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- [19] 范晓璇, 颜培正, 张庆祥. 黄芪甲苷通过 LC3/Beclin1 干预哮喘寒饮蕴肺证大鼠细胞自噬的机制 [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(1): 163-168.
- [20] Zou K, Zeng Z. Role of early growth response 1 in inflammation-associated lung diseases [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2023, 325(2): L143-L154.
- [21] Zhou S, Li Y. Astragaloside improves asthmatic airway inflammation mediated by inhibition of early growth response-1 through S14G-humanin [J]. *Mater Express*, 2023, 13(9): 1512-1518.
- [22] Albano G D, Gagliardo R, Montalbano A M, *et al.* Non-coding RNAs in airway diseases: A brief overview of recent data [J]. *Cancers*, 2022, 15(1): 54.
- [23] Li H, Yao C, Shi K, *et al.* Astragaloside IV attenuates hypoxia/reoxygenation injury-induced apoptosis of type II alveolar epithelial cells through miR-21-5p [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 7747-7754.
- [24] Chen G, Mu Q, Meng Z J. Cigarette smoking contributes to Th1/Th2 cell dysfunction via the cytokine milieu in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2023: 2027-2038.
- [25] 黄思捷. 黄芪甲苷对哮喘模型小鼠免疫功能的影响 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2021.
- [26] 王嵩, 邵庆, 李国文, 等. 黄芪甲苷对 OVA 诱导哮喘小鼠 Th 细胞亚群的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(12): 67-70.
- [27] 罗波, 尧雪洲, 廖敏, 等. 黄芪甲苷 IV 对卵清蛋白诱导的哮喘小鼠 CD4⁺ T 细胞亚型 Th1、Th2 免疫活性的抑制作用 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(1): 296-299.
- [28] Thomas R, Qiao S, Yang X. Th17/Treg imbalance: Implications in lung inflammatory diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4865.
- [29] Zhang X, Li X, Ma W, *et al.* Astragaloside IV restores Th17/Treg balance via inhibiting CXCR4 to improve chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2023, 45(6): 682-691.
- [30] Zhang K, Chen L, Zhu C, *et al.* Current knowledge of Th22 cell and IL-22 functions in infectious diseases [J]. *Pathogens*, 2023, 12(2): 176.
- [31] 王明磊, 王文革, 张俊红. 黄芪甲苷对哮喘模型小鼠气道炎症及 IL-22 的影响 [J]. 军事医学, 2017, 41(5): 381-385.
- [32] Zhang Y, Wang J, Wang Y, *et al.* Nrf2/HO-1 signaling activation alleviates cigarette smoke-induced inflammation in chronic obstructive pulmonary disease by suppressing NLRP3-mediated pyroptosis [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2024, 19(1): 58.
- [33] Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, *et al.* Redox signaling in chronic airway diseases: Pathogenic mechanisms and therapeutic implications [J]. *Front Physiol*, 2026, 17: 1734890.
- [34] Li N, Wu K, Feng F, *et al.* Astragaloside IV alleviates silica-induced pulmonary fibrosis via inactivation of the TGF- β 1/Smad2/3 signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(3): 16.
- [35] Kraik K, Tota M, Laska J, *et al.* The role of transforming growth factor- β (TGF- β) in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. *Cells*, 2024, 13(15): 1271.
- [36] Hou Y, Zhen Y, Xue Q, *et al.* Astragaloside IV attenuates

- TGF- β -mediated epithelial-mesenchymal transition of pulmonary fibrosis via suppressing NLRP3 expression *in vitro* [J]. *Pharmazie*, 2021, 76(2): 97-102.
- [37] Christopoulou M E, Papakonstantinou E, Stolz D. Matrix metalloproteinases in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3786.
- [38] 施国华, 刘琴, 吴晓丽, 等. 黄芪甲苷对慢性阻塞性肺疾病大鼠氧化应激和气道重构的影响 [J]. *中国民族民间医药*, 2024, 33(6b): 29-32.
- [39] Zheng M, Yuan G, Han J, *et al.* FOXO1 contributes to cigarette smoke condensate-induced cellular senescence and fibrosis in lung fibroblasts through activating the TGF- β 1/Smad2/3 signaling pathway [J]. *Immunol Res*, 2025, 73(1): 94.
- [40] Zhang M, Wang W, Liu K, *et al.* Astragaloside IV protects against lung injury and pulmonary fibrosis in COPD by targeting GTP-GDP domain of RAS and downregulating the RAS/RAF/FoxO signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2023, 120: 155066.
- [41] Qiao X, Hou G, He Y L, *et al.* The novel regulatory role of the lncRNA-miRNA-mRNA axis in chronic inflammatory airway diseases [J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 927549.
- [42] Guan Y, Zhang J, Cai X, *et al.* Astragaloside IV inhibits epithelial-mesenchymal transition and pulmonary fibrosis via lncRNA-ATB/miR-200c/ZEB1 signaling pathway [J]. *Gene*, 2024, 897: 148040.
- [43] Zhu M, Zhao L, Zhang X, *et al.* Astragaloside IV restrains pulmonary fibrosis progression via the circ_0008898/miR-211-5p/HMGB1 axis [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2024, 103(3): e14508.
- [44] Fang L, Zhang M, Li J, *et al.* Airway smooth muscle cell mitochondria damage and mitophagy in COPD via ERK 1/2 MAPK [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22): 13987.
- [45] Plassmeyer M, Alpan O, Corley M J, *et al.* Caspases and therapeutic potential of caspase inhibitors in moderate-severe SARS-CoV-2 infection and long COVID [J]. *Allergy*, 2022, 77(1): 118-129.
- [46] Wang L, Tan Y, Gao L, *et al.* Effect of astragaloside on diaphragm cell apoptosis in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Food Sci Nutr*, 2020, 8(12): 6357-6366.
- [47] 楚琪, 李昭, 汲坤, 等. 黄芪甲苷对阻塞性肺疾病大鼠 caspase-12 表达影响 [J]. *中国公共卫生*, 2015, 31(11): 1406-1409.
- [48] Feng Y, Li M, Yangzhong X, *et al.* Pyroptosis in inflammation-related respiratory disease [J]. *J Physiol Biochem*, 2022, 78(4): 721-737.
- [49] Wu K, Luan G, Hu J, *et al.* Astragaloside IV reduces lung epithelial cell pyroptosis via TXNIP-NLRP3-GSDMD pathway [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2024, 82(4): 3695-3702.
- [50] Khawas S, Sharma N. Cell death crosstalk in respiratory diseases: Unveiling the relationship between pyroptosis and ferroptosis in asthma and COPD [J]. *Mol Cell Biochem*, 2025, 480(3): 1305-1326.
- [51] 李博. 基于网络药理学、分子对接及实验验证探究黄芪甲苷调控铁死亡治疗支气管哮喘的潜在作用机制 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2025.
- [52] Sai X, Qin C, Zhang Z, *et al.* A miRNA-21-mediated PTEN/Akt/NF- κ B axis promotes chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2024: 1141-1151.
- [53] Barnes P J, Baker J, Donnelly L E. Autophagy in asthma and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Clin Sci*, 2022, 136(10): 733-746.
- [54] Liu Y, Kong H, Cai H, *et al.* Progression of the PI3K/Akt signaling pathway in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1238782.
- [55] 王璐. 黄芪甲苷调控 VEGF/PI3K/AKT 信号通路干预肺微血管内皮细胞血管新生的影响及临床研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2020.

[责任编辑 解学星]