

黄芪甲苷防治脑缺血再灌注损伤的药理作用研究进展

陈瑾蓝^{1,2}, 谭关平², 温汝宝¹, 曹伟¹, 刘林¹, 幸文利^{2*}

1. 川北医学院 研究生院, 四川 南充 637000

2. 遂宁市中心医院 脑血管疾病科, 四川 遂宁 629000

摘要: 缺血性脑血管疾病已成为威胁人类健康的疾病之一, 脑缺血再灌注的发病机制复杂, 脑缺血再灌注损伤是造成患者预后不良的主要原因。黄芪甲苷可通过减轻神经组织炎症损伤、减轻氧化应激反应、抑制神经组织细胞凋亡、调节钙稳态、促进神经组织修复、双向调节 NK 细胞功能、保护血脑屏障、阻止异常磷酸化 Tau 的积累、减轻脑水肿防治脑缺血再灌注损伤。总结了黄芪甲苷防治脑缺血再灌注损伤的药理作用研究进展, 为脑缺血再灌注损伤的治疗提供选择和参考。

关键词: 黄芪甲苷; 脑缺血再灌注损伤; 炎症损伤; 氧化应激反应; 细胞凋亡; 钙稳态; 神经组织修复; 血脑屏障; 脑水肿

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2025)10-2685-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.10.044

Research progress on pharmacological effects of astragaloside IV in preventing and treating cerebral ischemia-reperfusion injury

CHEN Jinlan^{1,2}, TAN Guanping², WEN Rubao¹, CAO Wei¹, LIU Lin¹, XING Wenli²

1. Graduate School of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

2. Department of Cerebrovascular Diseases, Suining Central Hospital, Suining 629000, China

Abstract: Ischemic cerebrovascular disease has become one of the diseases that threaten human health. The pathogenesis of cerebral ischemia-reperfusion is complex, and cerebral ischemia-reperfusion injury is the main cause of poor prognosis in patients. Astragaloside IV can prevent and treat cerebral ischemia-reperfusion injury by reducing inflammatory damage to nerve tissue, alleviating oxidative stress response, inhibiting apoptosis of neural tissue cells, regulating calcium homeostasis, promoting neural tissue repair, bidirectionally regulating NK cell function, protecting the blood-brain barrier, preventing abnormal phosphorylation of Tau accumulation, reducing brain edema. This article summarizes the pharmacological research progress of astragaloside IV in preventing and treating cerebral ischemia-reperfusion injury, providing options and references for treatment of cerebral ischemia-reperfusion injury.

Key words: astragaloside IV; cerebral ischemia-reperfusion; inflammatory injury; oxidative stress response; cell apoptosis; calcium homeostasis; neural tissue repair; blood-brain barrier; brain edema

缺血性脑血管疾病已成为威胁人类健康的疾病之一, 近年来随着生活方式、饮食结构的改变和老龄化加剧, 缺血性脑卒中的患病人群逐年提高, 严重危及患者的生命健康^[1]。脑缺血再灌注的发病机制复杂, 与氧化应激损伤、炎症反应级联放大、细胞死亡途径激活等多种因素有关^[2]。脑缺血再灌注损伤是造成患者预后不良的主要原因。目前临床防治脑缺血再灌注损伤的常用药物包括自由基清除剂、非甾体抗炎药、离子调节剂、抗血小板聚集

药、溶栓药物等^[3]。黄芪甲苷是黄芪中的有效成分, 具有抗炎、抗氧化、抗纤维化、免疫调节、抗肿瘤、降糖等多种活性, 可用于糖尿病、肝病、癌症、心脑血管疾病等多种疾病的治疗。近年来黄芪甲苷防治脑缺血再灌注损伤受到广泛关注^[4]。赵歆伊等^[5]从减轻炎症反应、氧化应激反应、细胞凋亡和保护血脑屏障方面总结了黄芪甲苷对脑缺血再灌注损伤的神经保护作用。黄芪甲苷可通过减轻神经组织炎症损伤、减轻氧化应激反应、抑制神经组织细胞

收稿日期: 2025-07-22

基金项目: 神经与肿瘤药物研发全国重点实验室开放课题 (SKLSIM-F-202487)

作者简介: 陈瑾蓝 (1998—), 女, 四川南充人, 住院医师, 硕士, 研究方向为神经外科。E-mail: cj118780786195@163.com

*通信作者: 幸文利 (1981—), 男, 四川遂宁人, 主任医师, 博士, 研究方向为神经外科。E-mail: 39280847@qq.com

凋亡、调节钙稳态、促进神经组织修复、双向调节 NK 细胞功能、保护血脑屏障、阻止异常磷酸化 Tau 的积累、减轻脑水肿防治脑缺血再灌注损伤。本文总结了黄芪甲苷防治脑缺血再灌注损伤的药理作用研究进展,为脑缺血再灌注损伤的治疗提供选择和参考。

1 减轻神经组织炎性损伤

1.1 下调 Toll 样受体 4/髓样分化因子 88/核因子- κ B (TLR4/MyD88/NF- κ B) 信号通路

TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路在识别危险信号和启动炎症反应中发挥关键作用,脑组织缺血再灌注可引发该通路活化,促使大量炎症因子的释放,加剧神经组织的炎性损伤^[6]。Yu 等^[7]使用 1、5 μ mol/L 黄芪甲苷干预 PC12 神经元细胞 24 h 的研究发现,黄芪甲苷可通过下调 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路关键蛋白的表达降低一氧化氮(NO)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子(TNF)- α 的分泌,减轻小胶质细胞的炎性损伤,发挥神经保护效应。毕芳芳等^[8]ig 给予 30 mg/kg 黄芪甲苷干预改良缝线法建立大脑中动脉闭塞小鼠 3 d 的研究发现,黄芪甲苷可通过抑制 NF- κ B/TLR-4/TNF- α 炎症通路上调血红素加氧酶-1(HO-1)表达,进一步减轻神经炎性损伤,降低改良神经功能缺损评分,保护神经保护作用。

1.2 抑制 NOD 样受体蛋白 3/半胱天冬酶-1 (NLRP3/Caspase-1) 介导的经典细胞焦亡

NLRP3/Caspase-1 介导的经典细胞焦亡通路激活后,大量成熟的 IL-1 β 和 IL-18 被释放到细胞外,通过自分泌和旁分泌方式作用于邻近细胞,IL-1 β 可进一步激活 NF- κ B 通路,上调多种黏附分子和趋化因子的表达,促进白细胞浸润;IL-18 则能增强干扰素(IFN)- γ 的产生,促进 Th1 型免疫反应,加剧脑缺血再灌注引起的神经炎性损伤^[9-10]。Gao 等^[11]ip 20 mg/kg 黄芪甲苷干预大脑中动脉闭塞再灌注大鼠 3 d 的研究发现,黄芪甲苷下调 LOC102555978/miR-3584-5p/NLRP3 轴,LOC102555978 直接靶向 miR-3584-5p,而 miR-3584-5p 直接靶向 NLRP3,抑制小胶质细胞焦亡,可减轻神经炎症反应。张怡等^[12]ip 20 mg/kg 黄芪甲苷干预大脑中动脉阻塞再灌注大鼠 24 h 的研究发现,黄芪甲苷通过调控 Caspase-1 介导的经典焦亡途径抑制 NLRP3 炎性小体活化,降低 IL-1 β 、IL-18 的表达,降低炎症反应和抑制神经细胞焦亡。李岩等^[13]使用 30 μ mol/L 黄

芪甲苷干预人星形胶质瘤细胞(U-251MG)3 d 的研究发现,黄芪甲苷可通过抑制 ET-1 表达阻断 NLRP3/Caspase-1 炎症通路,以降低细胞中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-18 的水平,减轻炎症反应和细胞凋亡,提高细胞的存活率。左春月等^[14]使用 5 mg/L 黄芪甲苷干预神经干细胞外泌体制成的重悬液,尾 iv 干预颈外动脉线栓法建立大脑中动脉梗死再灌注大鼠 5 d 的研究发现,黄芪甲苷可通过抑制 NLRP3/Caspase-1 介导的经典细胞焦亡途径,减小梗死体积、降低炎症因子水平,减轻脑缺血再灌注损伤,降低神经功能缺损评分。

1.3 促进小胶质细胞 M2 极化

脑缺血再灌注 M1 型小胶质细胞占主导地位,通过释放多种炎症介质,加重神经细胞损伤,通过促进小胶质细胞 M2 极化,可抑制多种抗炎因子分泌,降低过度炎症反应和抑制 M1 极化^[15]。Li 等^[16]ip 40 mg/kg 黄芪甲苷干预短暂性大脑中动脉闭塞大鼠 14 d 的研究发现,黄芪甲苷可通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 信号通路抑制 M1 表面标志物(CD86、iNOS)和促炎细胞因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)的表达,增加 M2 表面标志物(CD206、Arg-1、YM1/2)和抗炎细胞因子 IL-10、转化生长因子- β (TGF- β)的表达,抑制 M1 极化并促进 M2 极化,减轻神经炎性损伤,进而缩小脑梗死体积,改善神经功能。Li 等^[17]ig 40、80 mg/kg 黄芪甲苷干预缺血性脑卒中大鼠 15 d 的研究发现,黄芪甲苷通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)磷酸化抑制雷帕霉素靶蛋白(mTOR)和缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)的表达,减少糖酵解依赖的促炎信号,阻断小胶质细胞 M1 极化,促进抗炎 M2 表型,调控小胶质细胞 M2 极化以缩小脑梗死体积。

1.4 靶向抑制磷脂酶 A2 (PLA2) G4A 的表达

PLA2G4A 是一种钙依赖性磷脂酶,脑缺血再灌注导致细胞内钙离子水平的升高,激活 PLA2G4A,进而催化膜磷脂降解,释放大量花生四烯酸,通过环氧酶(COX)和脂氧酶(LOX)途径代谢为前列腺素、白三烯等促炎因子,加剧炎症反应^[18]。Zhu 等^[19]ig 给予 10~100 mg/kg 黄芪甲苷干预大脑中动脉阻塞法建立的脑缺血再灌注损伤大鼠 3 d 的研究发现,黄芪甲苷可靶向抑制 PLA2G4A 的表达,进一步降低 COX-2、花生四烯酸的释放,减轻神经炎症反应,并减轻再灌注损伤的二次炎症反应。

2 减轻氧化应激反应

2.1 激活核因子红系 2 相关因子 2/血红素加氧酶-1 (Nrf2/HO-1) 信号通路

Nrf2/HO-1 通路是细胞应对氧化应激的核心防御系统,活化后可清除脑缺血再灌注产生的大量活性氧(ROS),降低丙二醛(MDA)产生,显著减轻神经细胞的氧化损伤^[20]。Xiao 等^[21]ig 28、56 mg/kg 黄芪甲苷干预大鼠中动脉闭塞再灌注大鼠 24 h 的研究发现,黄芪甲苷通过激活 Nrf2 信号通路促进其核转位,显著清除细胞内 ROS 水平,降低脑梗死体积和神经功能缺损评分。Zhang 等^[22]ip 20 mg/kg 黄芪甲苷干预大鼠中动脉闭塞建立的缺血性脑卒中大鼠 3 d 的研究发现,黄芪甲苷通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路抑制 NF- κ B 介导的神经炎症,上调铁死亡抑制蛋白谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4)、SLC7A11,降低铁含量和脂质过氧化,以阻止神经元铁死亡,减少脑含水量和血脑屏障通透性,降低神经功能缺损评分和脑梗死体积。郭亦男^[23]ip 30 mg/kg 黄芪甲苷干预大鼠中动脉闭塞建立的缺血性脑卒中大鼠 3 d 的研究发现,黄芪甲苷可通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路提高超氧化物歧化酶(SOD)的活性,降低 MDA 的水平,减轻神经组织的氧化损伤,减轻脑缺血再灌注损伤。李广从等^[24]ig 20、40、80 mg/kg 黄芪甲苷干预大鼠中动脉闭塞建立的缺血性脑卒中大鼠 7 d 的研究发现,黄芪甲苷可激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (PGC-1 α)/Nrf2 信号通路纠正氧化应激失衡,提高 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的表达和降低 MDA 的表达,减轻神经组织的氧化损伤。

2.2 激活 Nrf2/Keap1 信号通路

Keap1 是 Nrf2 活性的主要负调控因子,Nrf2/Keap1 信号通路活化后,Nrf2 从 Keap1 复合体中解离,移位至细胞核内,激活下游靶基因 *HO-1*、*NQO1* 表达,降低脑缺血再灌注损伤形成的 ROS,减轻氧化应激反应^[25]。Yang 等^[26]使用 16、32、64 μ mol/L 黄芪甲苷干预氧糖剥夺复氧模拟缺血再灌注损伤的皮质星形胶质细胞 24 h 的研究发现,黄芪甲苷可通过激活 Nrf2/Keap1 通路上调 *SOD2* 和 *SOD3* mRNA 表达,减轻氧化应激,增强抗氧化能力。Wang 等^[27]ig 20 mg/kg 黄芪甲苷干预大鼠中动脉闭塞建立的缺血性脑卒中大鼠 3 d 的研究发现,黄芪甲苷可通过激活 P62 的表达激活 Keap1/Nrf2 通路,降低脑组织中 Fe^{2+} 、MDA 和 LPO 水平,提高 GSH 和

GPX4 水平,减轻神经细胞的铁死亡和脑组织损伤。

2.3 下调 c-Jun 氨基末端激酶/p38 丝裂原活化蛋白激酶 (JNK/p38 MAPK) 信号通路的活化

JNK、p38 MAPK 是 MAPK 家族成员,属于应激反应性蛋白激酶,二者在脑缺血再灌注被活化,下调 SOD、过氧化氢酶(CAT)等抗氧化酶活性,同时促进 NADPH 氧化酶 2 (NOX2) 表达和 ROS 产生,加重氧化应激反应^[28]。王仙丽等^[29]ig 70 mg/kg 黄芪甲苷干预颈总动脉插入线栓法建立急性脑梗死大鼠 12 周的研究发现,黄芪甲苷可通过下调 JNK/p38 MAPK 信号通路的活化降低血清 MDA、ROS、神经元特异性烯醇化酶(NSE)和 S100 β 的水平,提高 SOD、CAT 水平,继而降低神经细胞的病理损伤。王世博^[30]使用 10 μ mol/L 黄芪甲苷干预 PC12、SH-SY5Y 细胞氧化应激模型 4 h 的研究发现,黄芪甲苷可通过抑制 p38 MAPK 信号通路的活化显著降低 ROS 的产生,降低神经细胞氧化损伤。

3 抑制神经组织细胞凋亡

3.1 激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路

PI3K/Akt 信号通路的活化可通过调控线粒体凋亡途径,抑制半胱天冬酶-3 (Caspase-3)、B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2) 相关 X 蛋白 (Bax) 的活性,促进抗凋亡成员 Bcl-2、Bcl-xL 表达,减轻脑缺血再灌注引起的神经细胞凋亡^[31]。邓刚等^[32]使用 0.4、0.6、0.8 μ mol/L 黄芪甲苷干预 H_2O_2 诱导 PC12 细胞的研究发现,黄芪甲苷通过激活 PI3K/Akt 信号通路上调 p-PI3K 和 p-Akt 蛋白表达,降低 Caspase-3、Bax 表达,上调 Bcl-2 表达,进一步降低神经细胞凋亡。

3.2 抑制 JNK 信号通路

JNK 信号通路可通过抑制 Bcl-2/Bcl-xL 抗凋亡功能、磷酸化 Bim 促进其转位至线粒体,促进 Bax/Bak 寡聚化,促进线粒体经典凋亡途径,加重神经细胞凋亡^[33]。Yu 等^[34]ig 40 mg/kg 黄芪甲苷干预大鼠中动脉闭塞再灌注大鼠 7 d,发现黄芪甲苷通过抑制 JNK 磷酸化阻断 JNK/Bid 通路激活,减少 Bid 蛋白表达,抑制 Caspase-3/9 活化,降低细胞色素 C (CytC) 释放和 Apaf-1 表达,抑制线粒体凋亡途径,减少神经元凋亡,保护脑组织。Yang 等^[26]研究发现,黄芪甲苷可通过抑制 JNK 通路降低 Bax/Bcl-2 比值,降低细胞凋亡率,抑制星形胶质细胞的凋亡。

3.3 调控 AMPK/mTOR 信号通路

AMPK 在脑缺血再灌注被活化抑制 mTOR 活

性,通过 ULK1 磷酸化启动保护性自噬,清除受损线粒体,过度激活可造成线粒体膜电位崩溃,增强 Caspase-3/9 活性,促进神经细胞凋亡^[35]。Hao 等^[36]ig 25、50、100 mg/kg 黄芪甲苷干预大脑中动脉闭塞大鼠 3 d,发现黄芪甲苷通过激活 AMPK/mTOR 通路下调自噬标志物[微管相关蛋白 1 轻链 3-II (LC3-II)、Beclin-1)]和 p62 积累,减少过度自噬,下调促凋亡蛋白 (Bax、CytC、cleaved Caspase-3) 表达,上调抗凋亡蛋白 (Bcl-2) 表达,阻断线粒体凋亡途径,保护神经元。张怡^[37]使用 100 μ mol/L 黄芪甲苷干预缺氧缺糖复氧复糖 HT22 细胞 7 d 的研究发现,黄芪甲苷可通过调控 AMPK/DDIT4/mTOR 信号通路增强机体自噬活性,提高 Beclin1、LC3II/LC3I 的表达,降低 p62 蛋白表达,以提高细胞的存活率。

3.4 调节 LC3/mTOR 自噬通路

LC3/mTOR 自噬通路是神经细胞应对缺血再灌注损伤的关键内源性保护机制,通过清除受损细胞器和蛋白质聚集体维持细胞内稳态,阻止细胞过度自噬,抑制内在凋亡途径,减轻神经细胞凋亡^[38]。Zhang 等^[39]研究发现,ip 10 mg/kg 黄芪甲苷干预脑缺血小鼠 3 d,黄芪甲苷可通过上调 LC3、Beclin1 的表达降低 Caspase-3、p62、mTOR 的表达,显著降低缺血边缘 TUNEL 细胞数量,缩小脑梗死面积和降低神经功能缺损评分。史楠等^[40]ig 40 mg/kg 黄芪甲苷干预大脑中动脉闭塞建立的缺血性脑卒中大鼠 3 d 的研究发现,黄芪甲苷可通过上调 LC3 的表达和下调 mTOR 的表达调节 LC3/mTOR 自噬通路,继而抑制 Caspase-3 表达,减少细胞凋亡,降低脑梗死面积和 Longa 评分。

3.5 调控凋亡相关蛋白的表达

Du 等^[41]研究发现,100 μ mol/L 黄芪甲苷可通过调控凋亡相关蛋白表达降低促凋亡蛋白凋亡诱导因子 (AIF) 和 Bax 表达,增加抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达,减少 Caspase-3 激活,显著降低氧糖剥夺复氧 PC12 细胞凋亡。闫迪^[42]ig 10 mg/kg 黄芪甲苷干预改良线栓法建立大脑中动脉栓塞大鼠 12 h 的研究发现,黄芪甲苷可靶向下调促凋亡蛋白 Caspase-3/9 表达,上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,以降低神经细胞凋亡,减轻脑组织损伤和神经功能缺损。

3.6 促进蛋白激酶 A (PKA) 蛋白表达

PKA 是细胞内重要的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,高表达后可促进抗凋亡蛋白表达和抑制促凋亡因子活性,减轻脑缺血再灌注引起的细胞凋亡^[43]。Yu

等^[44]ip 20 mg/kg 黄芪甲苷干预脑缺血再灌注损伤大鼠 24 h 的研究发现,黄芪甲苷通过增加 PKA 蛋白表达减轻病理形态学损伤和脑细胞凋亡,降低 Bax/Bcl-2 比率、神经行为评分和脑梗死体积比。Xue 等^[45]ip 25 μ mol/L 黄芪甲苷干预原代大鼠脑皮质神经元 3 h 研究发现,黄芪甲苷通过激活 PKA/CREB 通路明显上调 PKA 的表达,维持线粒体膜电位,减少 ROS 产生,抑制 Caspase-3 活化减少神经元凋亡,减轻神经元纤维断裂和胞体萎缩的病理改变。

4 调节钙稳态

4.1 下调钙敏感受体 (CaSR) 的表达

CaSR 是一种具有 7 次跨膜结构的细胞表面受体,主要感知细胞外钙离子浓度变化,并通过多种信号通路转导钙信号,在脑缺血再灌注呈高表达,可促进钙离子内流,激活小胶质细胞,破坏血脑屏障,加重神经组织损伤^[46]。Du 等^[41]ip 20 mg/kg 黄芪甲苷干预大脑中动脉闭塞再灌注大鼠 24 h 的研究发现,黄芪甲苷可通过下调 CaSR 表达抑制钙内流和钙超载,减轻神经组织缺血性损伤,CaSR 激动剂可抵消黄芪甲苷的上述活性。杜澍金等^[47]ip 20 mg/kg 黄芪甲苷干预大脑中动脉闭塞建立的脑缺血再灌注损伤大鼠 24 h 的研究发现,黄芪甲苷通过下调 CaSR 的表达阻断下游 Caspase-3 激活,进一步降低凋亡指数和脑梗死体积,改善神经功能。

4.2 抑制兰尼碱受体 (RyR) 的表达

RyR 是细胞内钙释放通道,在脑缺血再灌注损伤中参与调控细胞内钙稳态平衡,过度表达可导致线粒体钙超载,导致线粒体膜电位崩溃,加重神经细胞损伤^[48]。Chen 等^[49]ip 20 mg/kg 黄芪甲苷干预大脑中动脉闭塞大鼠 25 d 的研究发现,黄芪甲苷通过抑制 RyR 的表达降低内质网 Ca^{2+} 释放,下调磷酸化非受体型酪氨酸激酶 (Src) 表达,阻止 GRK2、CaMKII 磷酸化,阻止 Ca^{2+} 进入线粒体,进而阻止钙离子引起的脑细胞凋亡。

5 促进神经组织修复

5.1 促进新生血管形成

血管内皮生长因子 (VEGF) 是强效促血管形成因子,可促使脑缺血再灌注后新生血管形成,增加局部微血管密度,恢复局部脑组织血液灌注,降低脑梗死体积^[50]。Shi 等^[51]ip 10、20、40 mg/kg 黄芪甲苷干预远端大脑中动脉闭塞大鼠 14 d 的研究发现,黄芪甲苷激活 PI3K/Akt/mTOR/VEGF 通路,上调 VEGF 的表达,增加缺血周边区域微血管密度和

星形胶质细胞和周细胞微血管的覆盖,促进血管生成,促使神经功能恢复。Ou 等^[52]ip 14、28、56 mg/kg 黄芪甲苷干预大脑中动脉闭塞大鼠 7 d 的研究发现,黄芪甲苷通过靶向沉默信息调节因子(SIRT)7/VEGFA 信号通路上调 VEGFA 表达,剂量相关增加血管标志物 CD31 的表达,促进血管内皮细胞增殖和血管生成,显著降低大鼠脑梗死体积、血脑屏障通透性和神经功能缺损评分。

5.2 促进神经发生

PPAR γ 是一种配体激活的转录因子,主要在皮层和海马区表达,可通过促进生长因子分泌、调控 Notch 信号通路、激活 Wnt/ β -catenin 通路,促进神经发生,促使脑缺血再灌注后神经组织的修复^[53]。Ding 等^[54]ip 20 mg/kg 黄芪甲苷干预大脑中动脉闭塞再灌注大鼠 7 d 的研究发现,黄芪甲苷可通过激活 PPAR γ 通路造成下游脑源性神经营养因子(BDNF)/PI3K/Akt/mTOR 通路的活化,促进神经发生,促使海马 DG 区神经干细胞增殖和星形胶质细胞、神经元前体的产生,增加突触可塑性标志物 SYN、PSD95 和 MAP-2 的表达,增强神经突触的可塑性,以降低神经功能缺损评分和梗死体积。Li 等^[16]研究证实,黄芪甲苷可通过激活 PPAR γ 信号通路促进神经发生,促使 M2 小胶质细胞/巨噬细胞分泌 BDNF、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)和 VEGF 蛋白的表达,促进血管生成,加快神经组织修复。

5.3 激活 Wnt/ β -catenin 信号通路

Wnt/ β -catenin 信号通路参与神经功能修复,可促进神经干细胞增殖,增强神经突出重塑,调控血管新生,为脑缺血再灌注的神经保护和修复提供新的治疗靶点^[55]。杨筱倩等^[56]ig 10 mg/kg 黄芪甲苷干预大脑中动脉阻塞局灶性脑缺血大鼠 7 d 的研究发现,黄芪甲苷激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,上调 Wnt3a、Wnt7b、 β -catenin 蛋白表达,下调 GSK3 β 表达,促进神经肝细胞增殖,加快神经组织的修复。徐玥玮等^[57]ig 10、20、50 mg/kg 黄芪甲苷干预大脑中动脉闭塞建立的缺血性脑卒中大鼠 7 d 的研究发现,黄芪甲苷激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,上调 Wnt3a、 β -catenin 和 BDNF 表达,增强缺血后适应能力,以浓度相关降低 hs-CRP、S-100 β 水平,减轻神经元损伤和神经功能评分,促进神经功能修复。

6 双向调节 NK 细胞功能

NK 细胞是先天免疫细胞,具有双重活性,可产生直接细胞毒性作用,激活死亡受体途径,放大

炎症反应,激活小胶质细胞,造成神经组织损伤,还能调节免疫功能,促进抗炎因子的分泌,促使神经修复因子的分泌,减轻神经损伤^[58]。Zou 等^[59]ig 20 mg/kg 黄芪甲苷干预大脑中动脉闭塞再灌注大鼠 3 d 研究发现,黄芪甲苷通过抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴的激活逆转脑缺血引起的外周免疫抑制,恢复脾脏和血液中 NK 细胞数量,对脑缺血损伤发挥神经保护作用。邹莹香等^[60]ip 40 mg/kg 黄芪甲苷干预大脑中动脉闭塞建立的脑缺血大鼠 24 h 的研究发现,黄芪甲苷通过调节 NK 细胞功能增加 NK 细胞数量和活化,改善脑缺血后外周免疫抑制,发挥神经保护作用。Li 等^[61]ig 20、40 mg/kg 黄芪甲苷干预大脑中动脉闭塞大鼠 24 h 的研究发现,黄芪甲苷通过抑制 STAT3/CCL2 信号通路抑制 CCL2(主要由星形胶质细胞产生)表达,减少 NK 细胞在缺血脑区浸润和活化,抑制 NK 细胞对缺血神经元的直接细胞毒性,减少 NK 细胞产生促炎因子 IFN- γ ,发挥神经保护作用。

7 保护血脑屏障

血脑屏障是中枢神经保护性结构,脑缺血再灌注可造成血脑屏障损伤,改变通透性,加重炎症介质浸润和脑水肿,保护血脑屏障对防治脑缺血再灌注具有重要意义^[62]。杜澍金等^[63]ip 20 mg/kg 黄芪甲苷干预线栓法建立大脑中动脉阻塞再灌注大鼠 3 d 的研究发现,黄芪甲苷可通过上调紧密连接蛋白 claudin-5 和黏附连接蛋白 β -catenin 表达以保护血脑屏障完整性,减轻脑水肿,减少神经元凋亡和坏死。陈锋等^[64]ip 20、40、100 mg/kg 黄芪甲苷干预线栓法建立大脑中动脉闭塞大鼠 2 周的研究发现,黄芪甲苷通过下调 Sema3E/PlexinD1 和 Sema4D/PlexinB1 通路减少内皮细胞损伤和降低血脑屏障的通透性,发挥神经保护作用。

8 阻止异常磷酸化 Tau 的积累

脑缺血再灌注后, Tau 蛋白在多个位点发生异常高度磷酸化,功能丧失,并获得神经毒性,触发神经组织一系列病理变化^[65]。Shi 等^[66]ip 20 mg/kg 黄芪甲苷干预大脑中动脉闭塞再灌注大鼠 7 d 的研究发现,黄芪甲苷可通过激活 SIRT1/Mapt 信号通路促进 SIRT1、Mapt 蛋白的表达,减少异常磷酸化 Tau 的积累,以减少脑梗死面积和改善神经功能。

9 减轻脑水肿

脑缺血短期内钠钾氯协同转运蛋白 1(NKCC1)表达上升, AVP 同步增加,两者协同促进缺血早期

细胞毒性水肿,加重脑组织的脑水肿,造成血管功能障碍,加剧脑缺血再灌注损伤^[67]。Shen等^[68]ip 20 mg/kg 黄芪甲苷干预大鼠中动脉闭塞大鼠 210 min 研究发现,黄芪甲苷通过抑制下丘脑 NKCC1/AVP 信号通路降低 NKCC1 的表达和垂体 AVP 水平,降低系统性血压,减轻脑水肿症状,降低神经功能障碍和脑梗死体积。

10 结语

黄芪甲苷通过减轻神经组织炎性损伤、减轻氧化应激反应、抑制神经组织细胞凋亡、调节钙稳态、促进神经组织修复、双向调节 NK 细胞功能、保护血脑屏障、阻止异常磷酸化 Tau 的积累、减轻脑水肿多靶点、多途径发挥防治脑缺血再灌注损伤的作用。然而目前黄芪甲苷用于脑缺血再灌注损伤的研究以细胞和动物实验为主,在人体的作用机制还需进行广泛的临床研究进行验证。黄芪甲苷防治脑缺血再灌注损伤药理作用中的多条通路之间的关系尚未阐明,缺乏系统性评价。多个研究黄芪甲苷的剂量存在较大差异,黄芪甲苷的药效关系、不良反应需进一步探讨。未来研究应着力突破黄芪甲苷机制研究的碎片化局限,建立系统药理学研究范式;优化黄芪甲苷递药技术和联合治疗方案,提升临床应用的精准性和可靠性。通过多学科交叉融合和技术创新推动黄芪甲苷向现代化神经保护药物的转化,为脑缺血再灌注损伤的综合治疗提供新选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 吴金华, 马慧萍, 蒙萍, 贾正平. 脑缺血和再灌注损伤与防治机制的研究进展 [J]. 药学实践杂志, 2014, 32(6): 401-404.
- [2] 王璐, 张士滨, 华志鹏, 等. 脑缺血再灌注损伤发病机制研究进展 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2023, 40(2): 168-170.
- [3] 王晓平, 倪京满. 脑缺血再灌注损伤的研究及药物治疗进展 [J]. 中国新药杂志, 2016, 25(6): 659-663.
- [4] Liang Y, Chen B, Liang D, et al. Pharmacological effects of astragaloside IV: A review [J]. *Molecules*, 2023, 28(16): 6118.
- [5] 赵歆伊, 贺永贵. 黄芪甲苷对脑缺血/再灌注损伤的神经保护作用及机制研究进展 [J]. 华北理工大学学报: 医学版, 2023, 25(3): 248-252.
- [6] Lv J, Yan W, Zhou J, et al. Per-and post-remote ischemic conditioning attenuates ischemic brain injury via inhibition of the TLR4/MyD88 signaling pathway in aged rats [J]. *Exp Brain Res*, 2021, 239(8): 2561-2567.
- [7] Yu J, Guo M, Li Y, et al. Astragaloside IV protects neurons from microglia-mediated cell damage through promoting microglia polarization [J]. *Folia Neuropathol*, 2019, 57(2): 170-181.
- [8] 毕芳芳, 史敏, 程微微, 等. 黄芪甲苷对缺血性卒中小鼠神经功能保护作用及机制研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2023, 38(1): 89-93.
- [9] Liang Y, Song P, Chen W, et al. Inhibition of caspase-1 ameliorates ischemia-associated blood-brain barrier dysfunction and integrity by suppressing pyroptosis activation [J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 14: 540669.
- [10] Hao Q N, Xue X B, Zhou H, et al. Caspase-1 deletion reveals pyroptosis participates in neural damage induced by cerebral ischemia/reperfusion in tMCAO model mice [J]. *Neuroreport*, 2024, 35(9): 577-583.
- [11] Gao P, Shi H, Jin X, et al. Mechanism of astragaloside IV regulating NLRP3 through LOC102555978 to attenuate cerebral ischemia reperfusion induced microglia pyroptosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 131: 111862.
- [12] 张怡, 侯仙明, 张拴成, 等. 黄芪甲苷通过调控 Caspase-1 介导的经典焦亡途径抑制细胞焦亡缓解脑缺血/再灌注损伤的研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2024, 40(2): 325-329.
- [13] 李岩, 赖思嘉, 李曼菲, 等. 黄芪甲苷通过调控 ET-1 对糖氧剥夺致损伤星形胶质细胞中 NLRP3 通路的影响 [J]. 中药材, 2023, 46(2): 479-483.
- [14] 左春月, 李猛, 靳晓飞, 等. 黄芪甲苷干预的神经干细胞外泌体通过抑制经典细胞焦亡途径减轻缺血性脑卒中大鼠脑损伤 [J]. 中国病理生理杂志, 2025, 41(2): 277-286.
- [15] Huang J G, Ren J X, Chen Y, et al. M2 macrophages mediate fibrotic scar formation in the early stages after cerebral ischemia in rats [J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(10): 2208-2218.
- [16] Li L, Gan H, Jin H, et al. Astragaloside IV promotes microglia/macrophages M2 polarization and enhances neurogenesis and angiogenesis through PPAR γ pathway after cerebral ischemia/reperfusion injury in rats [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 92: 107335.
- [17] Li M C, Jia J T, Wang Y X, et al. Astragaloside IV promotes cerebral tissue restoration through activating AMPK-mediated microglia polarization in ischemic stroke rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 334: 118532.
- [18] Jin W, Zhao J, Yang E, et al. Neuronal STAT3/HIF-1 α /PTRF axis-mediated bioenergetic disturbance exacerbates cerebral ischemia-reperfusion injury via PLA2G4A [J]. *Theranostics*, 2022, 12(7): 3196.
- [19] Zhu X H, Yu X, Kong X W, et al. Insight of action

- mechanism of astragaloside IV for relieving of cerebral ischemic injury in a rat model of middle cerebral artery occlusion reperfusion via proteomics and network pharmacology [J]. *J Nat Med*, 2025: 1-17.
- [20] Guo K, Shang Y, Wang Z, *et al*. BRG1 alleviates microglial activation by promoting the KEAP1-NRF2/HO-1 signaling pathway and minimizing oxidative damage in cerebral ischemia-reperfusion [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 119: 110201.
- [21] Xiao L, Dai Z, Tang W, *et al*. Astragaloside IV alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury through NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis inhibition via activating Nrf2 [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021(1): 9925561.
- [22] Zhang C L, Shi Z H, Xu Q Y, *et al*. Astragaloside IV alleviates stroke-triggered early brain injury by modulating neuroinflammation and ferroptosis via the Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Acta Cir Bras*, 2023, 38: e380723.
- [23] 郭亦男. 黄芪甲苷对大鼠脑缺血再灌注损伤保护作用机制研究 [D]. 锦州: 锦州医科大学, 2023.
- [24] 李广从, 靳春晓, 刘宁. 黄芪甲苷对脑缺血-再灌注损伤大鼠神经的影响及作用机制 [J]. *西北药学杂志*, 2024, 39(3): 46-51.
- [25] Wang L, Zhang X, Xiong X, *et al*. Nrf2 regulates oxidative stress and its role in cerebral ischemic stroke [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(12): 2377.
- [26] Yang J, Shao C, Li W, *et al*. Protective effects of astragaloside IV against oxidative injury and apoptosis in cultured astrocytes by regulating Nrf2/JNK signaling [J]. *Exp Brain Res*, 2021, 239: 1827-1840.
- [27] Wang L, Liu C, Wang L, *et al*. Astragaloside IV mitigates cerebral ischemia-reperfusion injury via inhibition of P62/Keap1/Nrf2 pathway-mediated ferroptosis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 944: 175516.
- [28] Hou K, Xiao Z, Dai H L. p38 MAPK endogenous inhibition improves neurological deficits in global cerebral ischemia/reperfusion mice [J]. *Neural Plast*, 2022, 2022(1): 3300327.
- [29] 王仙丽, 刘艳, 李婷, 等. 黄芪甲苷通过激活 JNK/p38 MAPK 信号通路对急性脑梗死模型大鼠神经功能的影响 [J]. *河北医药*, 2024, 46(6): 816-820.
- [30] 王世博. 黄芪甲苷对氧化应激损伤的 PC12 细胞及 SH-SY5Y 细胞的保护作用研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2012.
- [31] Zheng T, Jiang T, Ma H, *et al*. Targeting PI3K/Akt in cerebral ischemia reperfusion injury alleviation: From signaling networks to targeted therapy [J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(10): 7930-7949.
- [32] 邓刚, 周康, 付建辉. 基于磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路探讨黄芪甲苷对过氧化氢诱导的 PC12 细胞凋亡的保护作用 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2024, 34(7): 604-610.
- [33] Mo Y, Sun Y Y, Yue E, *et al*. MicroRNA-379-5p targets MAP3K2 to reduce autophagy and alleviate neuronal injury following cerebral ischemia via the JNK/c-Jun signaling pathway [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2022, 38(3): 230-243.
- [34] Yu L, Jin W, Deng D, *et al*. Investigation of anti-apoptotic effects and mechanisms of astragaloside IV in a rat model of cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2025, 31(1): e70209.
- [35] Liu X, Fan L, Li J, *et al*. Mailuoning oral liquid attenuates convalescent cerebral ischemia by inhibiting AMPK/mTOR-associated apoptosis and promoting CREB/BDNF-mediated neuroprotection [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 317: 116731.
- [36] Hao H, Yang J, Zhu J. Astragaloside IV ameliorates cerebral ischemic damage by restraining adenosine monophosphate-activated protein kinase/mTOR-triggered autophagic process and apoptotic activity in neurons [J]. *Mater Express*, 2023, 13(7): 1265-1273.
- [37] 张怡. 黄芪甲苷基于 AMPK/DDIT4/mTOR 信号通路调控自噬抗脑缺血再灌注损伤的研究 [D]. 石家庄: 河北中医学院, 2019.
- [38] Lan T, Xu Y, Li S, *et al*. Cornin protects against cerebral ischemia/reperfusion injury by preventing autophagy via the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2022, 23(1): 82.
- [39] Zhang W, Ye L, Fang H. Astragaloside IV improve neurological function of cerebral ischemia [J]. *J Biomater Tissue Eng*, 2022, 12(9): 1708-1715.
- [40] 史楠, 张燕, 李晋峰, 等. 黄芪甲苷调控 LC3/mTOR 自噬通路在大鼠脑缺血再灌注损伤中的作用 [J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(22): 3363-3366.
- [41] Du S J, Zhang Y, Zhao Y M, *et al*. Astragaloside IV attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats through the inhibition of calcium-sensing receptor-mediated apoptosis [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(1): 302-314.
- [42] 闫迪. 黄芪甲苷对脑缺血再灌注损伤的保护作用及相关机制研究 [D]. 锦州: 锦州医科大学, 2020.
- [43] Chen W, Qin Y, Wang Z, *et al*. Activating PKA signaling increases exosome production and attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury by regulating Cx43 expression [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2024, 33(12): 108000.
- [44] Yu L, Wang Y, Tang J, *et al*. Astragaloside IV ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury via upregulation of PKA and Cx36 [J]. *NeuroReport*, 2022, 33(15): 656-662.
- [45] Xue B, Huang J, Ma B, *et al*. Astragaloside IV protects

- primary cerebral cortical neurons from oxygen and glucose deprivation/reoxygenation by activating the PKA/CREB pathway [J]. *Neuroscience*, 2019, 404: 326-337.
- [46] You C, Zhang Z, Ying H, *et al.* Blockage of calcium-sensing receptor improves chronic intermittent hypoxia-induced cognitive impairment by PERK-ATF4-CHOP pathway [J]. *Exp Neurol*, 2023, 368: 114500.
- [47] 杜澍金, 赵艳萌, 靳晓飞, 等. 钙敏感受体参与黄芪甲苷减轻脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(5): 2506-2510.
- [48] Rahi V, Kaundal R K. Exploring the intricacies of calcium dysregulation in ischemic stroke: Insights into neuronal cell death and therapeutic strategies [J]. *Life Sci*, 2024: 122651.
- [49] Chen J, Bao J, Jiang X, *et al.* Astragaloside IV protects brain cells from ischemia-reperfusion injury by inhibiting ryanodine receptor expression and reducing the expression of P-Src and P-GRK2 [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 17497.
- [50] Hu Y, Zheng Y, Wang T, *et al.* VEGF, a key factor for blood brain barrier injury after cerebral ischemic stroke [J]. *Aging Dis*, 2022, 13(3): 647.
- [51] Shi G, Chen J, Zhang C, *et al.* Astragaloside IV promotes cerebral angiogenesis and neurological recovery after focal ischemic stroke in mice via activating PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Heliyon*, 2023, 9(12): 1126-1131.
- [52] Ou Z, Wang Y, Yao J, *et al.* Astragaloside IV promotes angiogenesis by targeting SIRT7/VEGFA signaling pathway to improve brain injury after cerebral infarction in rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 168: 115598.
- [53] Mannan A, Garg N, Singh T G, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR- γ): Molecular effects and its importance as a novel therapeutic target for cerebral ischemic injury [J]. *Neurochem Res*, 2021, 46: 2800-2831.
- [54] Ding Y, Jie K, Xin L, *et al.* Astragaloside IV plays a neuroprotective role by promoting PPAR γ in cerebral ischemia-reperfusion rats [J]. *Behav Brain Res*, 2025, 476: 115267.
- [55] Chen X, Yao N, Mao Y, *et al.* Activation of the Wnt/ β -catenin/CYP1B1 pathway alleviates oxidative stress and protects the blood-brain barrier under cerebral ischemia/reperfusion conditions [J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(7): 1541-1547.
- [56] 杨筱倩, 丁煌, 刘晓丹, 等. 冰片配伍黄芪甲苷和三七总皂苷促进脑缺血再灌注后神经修复作用的研究 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(12): 5854-5859.
- [57] 徐玥玮, 王丽, 高晓明, 等. 黄芪甲苷对局灶性脑缺血后适应中 Wnt/ β -catenin 信号通路关键因子表达的影响 [J]. 贵州医科大学学报, 2022, 47(2): 171-178.
- [58] David C, Ruck T, Rolfes L, *et al.* Impact of NKG2D signaling on natural killer and T-cell function in cerebral ischemia [J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(12): e029529.
- [59] Zou Y X, Li S C, Chen T, *et al.* Astragaloside IV ameliorates peripheral immunosuppression induced by cerebral ischemia through inhibiting HPA axis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 105: 108569.
- [60] 邹莹香, 李世春, 王志菲. 黄芪甲苷对脑缺血小鼠外周免疫抑制作用的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(5): 55-59.
- [61] Li S, Dou B, Shu S, *et al.* Suppressing NK cells by astragaloside IV protects against acute ischemic stroke in mice via inhibiting STAT3 [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12: 802047.
- [62] Chen X, Yao N, Mao Y, *et al.* Activation of the Wnt/ β -catenin/CYP1B1 pathway alleviates oxidative stress and protects the blood-brain barrier under cerebral ischemia/reperfusion conditions [J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(7): 1541-1547.
- [63] 杜澍金, 张冬, 张豪, 等. 黄芪甲苷基于血管内皮细胞间连接对脑缺血/再灌注大鼠脑保护作用 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(4): 37-41.
- [64] 陈锋, 徐翀颖, 邹晓慧. 基于 Sema3E/PlexinD1 和 Sema4D/PlexinB1 途径探讨黄芪甲苷促进脑梗死大鼠血管新生及改善血脑屏障受损的机制 [J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(8): 1079-1084.
- [65] Pluta R, Januszewski S, Jabłoński M. Acetylated tau protein: A new piece in the puzzle between brain ischemia and Alzheimer's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 9174.
- [66] Shi Y H, Zhang X L, Ying P J, *et al.* Neuroprotective effect of astragaloside IV on cerebral ischemia/reperfusion injury rats through Sirt1/Mapt pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 639898.
- [67] Sun J, Sun Y, Ma B, *et al.* Mechanisms of polygalasaponin F against brain ischemia-reperfusion injury by targeting NKCC1 [J]. *Exp Neurol*, 2025, 385: 115076.
- [68] Shen F, Meng Y, He Y, *et al.* Antihypertension effect of astragaloside IV during cerebral ischemia reperfusion in rats [J]. *Mol Med Rep*, 2022, 27(1): 3.