

黄芪皂苷提取分离、生物合成、生物活性研究进展及其应用前景

赵引弟^{1,2,3}, 石焯焯^{2,3}, 苏倩霞^{2,3}, 裴 栋^{1*}, 黄新异^{2,3*}

1. 甘肃省天然药物重点实验室 中国科学院兰州化学物理研究所, 甘肃 兰州 730000

2. 甘肃中医药大学药学院, 甘肃 兰州 730000

3. 云南民族大学 民族药资源化学教育部重点实验室, 云南 昆明 650500

摘要: 黄芪 *Astragali Radix* 是一种历史悠久的药食两用中药, 在《神农本草经》中被列为上品。皂苷作为其最主要的活性成分, 具有免疫调节、抗肿瘤、抗病毒及降糖和改善心血管疾病等广泛的药理活性。通过查阅国内外文献, 基于中国知网 (CNKI) 及 Web of Science 等数据库分析黄芪皂苷的研究现状及研究热点, 综述黄芪皂苷的提取分离方法和生物合成途径, 进一步探讨黄芪皂苷的生物活性, 并阐明其作用机制。通过探讨黄芪皂苷的应用前景, 对其今后的药用和商用价值进行展望, 为黄芪皂苷产品的深入研究及规模化制备提供参考和思路。

关键词: 黄芪皂苷; 可视化分析; 生物合成; 生物活性; 保健食品

中图分类号: R284; R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)10-3759-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.10.032

Research progress on extraction and isolation, biosynthesis, biological activities of astragalosides and its application prospects

ZHAO Yindi^{1,2,3}, SHI Chanchan^{2,3}, SU Qianxia^{2,3}, PEI Dong¹, HUANG Xinyi^{2,3}

1. Key Laboratory of Natural Medicine of Gansu Province, Lanzhou Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China

2. College of Pharmacy, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

3. Key Laboratory of Chemistry in Ethnic Medicinal Resources of Ministry of Education, Yunnan Minzu University, Kunming 650500, China

Abstract: Huangqi (*Astragali Radix*) is a kind of traditional Chinese medicine with a long history of dual-use in food and medicine. Listed as a top quality in the *Shennong's Classic of Materia Medica* (神农本草经). As one of its main active ingredients, saponin has various pharmacological activities such as immunomodulation, antitumor, antiviral, hypoglycemic and cardiovascular improvement. This review mainly analyzes the current research status and hotspots of astragalosides by reviewing domestic and international literature based on Chinese and English literature databases such as China National Knowledge Infrastructure (CNKI) and Web of Science, the extraction and isolation methods and biosynthetic pathways of astragalosides are reviewed, the biological activities of astragalosides are further explored, and the mechanisms of action behind these activities are elucidated. The review also discusses the application prospects of astragalosides, and looks forward to their future medicinal and commercial values, providing references and ideas for the in-depth research and large-scale preparation of astragalosides products.

Key words: astragalosides; visual analysis; biosynthesis; bioactivity; health food

黄芪是一种可食用的草药^[1], 被广泛用于民间医药、膳食补充剂、化妆品、咖啡、植物胶和动物饲料^[2]。1994年, 黄芪被美国归类为合法膳食补充

剂, 黄芪茶和胶囊在美国作为非处方保健品销售^[3], 我国国家卫生健康委员会也于2023年正式将黄芪纳入药食同源品种。黄芪皂苷作为黄芪中最重要的

收稿日期: 2025-01-14

基金项目: 甘肃省知识产权计划项目 (23ZSCQG026); 甘肃省重点研发计划项目 (22YF7NA027); 中国科学院“区域发展青年学者”项目 (2022-045)

作者简介: 赵引弟, 硕士研究生, 研究方向为中药药效物质基础及质量标准。E-mail: 577402503@qq.com

*通信作者: 黄新异, 研究员, 博士生导师, 从事天然药物多组分复杂体系分离、分析新方法和新技术研究。E-mail: 289341682@qq.com

裴 栋, 研究员, 博士生导师, 从事天然产物中活性成分的提取、分离、结构确定及构效关系研究。E-mail: dongpei@licp.cas.cn

有效成分群，具有免疫调节、抗氧化、抗炎、心血管保护、抗肿瘤、神经保护和代谢调节等多种药理作用^[4]，其广泛明确的药理活性使得黄芪皂苷具有与其他药物联合使用的临床优势，能够发挥协同作用，提高治疗效果并减少不良反应，如黄芪甲苷(astragaloside IV, AS-IV)与顺铂联用可以提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性，同时降低顺铂造成的肝肾损伤^[5]。黄芪皂苷是一类结构特异的三萜皂苷类化合物，由于其缺乏紫外吸收，所以分离纯化存在较大困难。目前黄芪皂苷的国内外市场供应大部分来自中国人工种植的黄芪，但由于其使用途径日益增多，种植来源已经不能满足国内外市场的需求。而通过生物合成手段，可以在微生物或植物细胞中高效合成黄芪皂苷，提高目标产物的纯度和产量，从而解决自然资源短缺的问题，有望实现黄芪皂苷的可持续供应^[6]。因此，很多学者采用合成生物学的方法来探究黄芪皂苷的合成途径，以期为黄芪类健康产品开辟新的原料供应途径。

随着营养保健品市场的不断发展，不同国家相继制定了监管规则，Santini等^[7]在关于营养保健品监管框架的提案中对植物来源的营养保健品定义为植物复合物，能以适当的药物形式浓缩和给药，能够提供有益的健康影响，包括预防和/或治疗疾病。也有研究指出，营养保健品是指从草药、营养

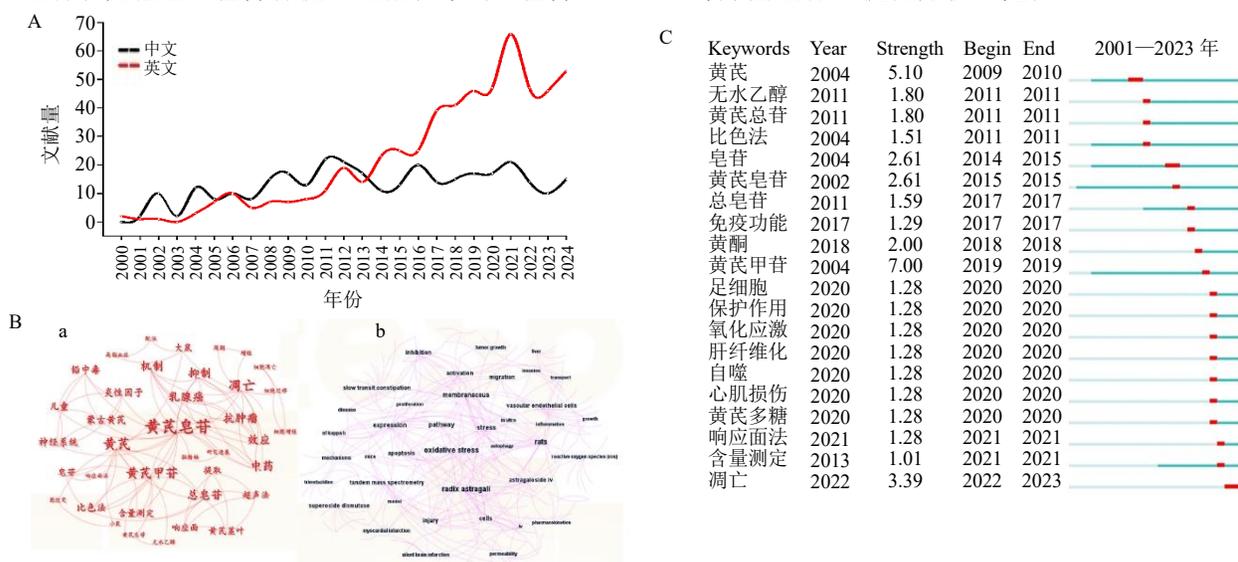
素、特定饮食、加工食品和饮料中分离出来的任何产品，不仅可用于营养保健，还具有药用价值^[8]。黄芪皂苷凭借其多靶点、多途径的特点，成为众多药品和医疗保健品的原料。此外，由于皂苷特殊的物理性质，黄芪皂苷也在众多的行业具有广泛的应用潜力，如化妆品、制药行业等。

黄芪皂苷类成分具有多种功效且不良反应少，其生物合成、生物活性等方面已开展了丰富的研究。本文利用 CiteSpace 软件对中英文文献数据库中黄芪皂苷相关文献进行可视化分析，概述当前研究现状及热点，分析黄芪皂苷在食品和医药等方面的使用价值，综述其广泛的生物活性与作用机制，以及黄芪皂苷在生物合成方面的潜在途径，为黄芪皂苷的深度开发和利用提供参考。

1 基于 CiteSpace 分析黄芪皂苷的研究现状

1.1 数据来源及处理

通过中国知网(CNKI)及 Web of Science 等数据库检索与黄芪皂苷相关的国内外文献。在 CNKI 中以“黄芪皂苷”为主题词检索，设置检索年限 2000—2024，剔除无关及重复的文献，得到 309 篇文献；在 Web of Science 中以“astragalosides”为主题词检索，根据相关度排序，取前 500 篇。运用 CiteSpace 软件对发文趋势、关键词、机构合作网络等方面进行可视化分析，见图 1。



A-2000—2024 年黄芪皂苷研究的中、英文发文情况；B-黄芪皂苷相关研究热点关键词网络图(a-中文文献, b-英文文献)；C-CNKI 中黄芪皂苷研究的关键词突现分析。

A-astragalosides research publications in English and Chinese from 2000—2024; B-astragalosides related research hot keywords network diagram (a-Chinese literature, b-English literature); C-keyword burst analysis of astragalosides researchs in CNKI.

图 1 基于 CiteSpace 的黄芪皂苷相关研究可视化图谱

Fig. 1 Visualization map of astragaloside-related research based on CiteSpace

1.2 结果及趋势分析

早在 2000 年以前就有关于黄芪皂苷的报道, 2000—2024 年的中文发文数量在 0~25 篇呈现波动的变化; 2007—2020 年, 黄芪皂苷的英文发文量呈逐步递增趋势, 2021 年发文量最多(图 1-A)。对黄芪皂苷研究的关键词进行分析, 有利于掌握该领域各时期的研究热点及未来发展方向, 黄芪皂苷研究的关键词频次 ≥ 4 次的统计图见图 1-B, 研究主要集中于 AS-IV、药效机制以及生物活性。由图 1-C 可知, 2000—2015 年主要研究黄芪皂苷的提取分离及含量测定, 随着国内药理学研究的广泛开展, 之后对黄芪皂苷的生物活性研究逐步活跃, 研究热点为免疫调节、肝脏保护、抗肿瘤、氧化应激等生理活性。基于 CiteSpace 的关键词突现分析推测黄芪皂苷的未来研究热点应是其药理活性的作用机制和作用靶点等, 特别是免疫功能和器官保护。

2 提取与分离

2.1 提取

黄芪皂苷是一类以三萜或螺旋甾烷类化合物为苷元的糖苷^[9]。由于黄芪所含成分复杂且皂苷类成分含量较低, 故其提取方法也在逐步发展, 常见的传统提取方法包括有机溶剂提取法、超声波提取法和微波辅助法; 新兴提取技术包括酶辅助提取法、超临界流体萃取法和闪式提取法等^[10]。目前, 国内围绕黄芪皂苷的新兴提取工艺主要目的是提高黄芪皂苷的提取效率及纯度, 降低提取成本。

2.1.1 传统提取方法 黄芪皂苷的传统提取方法为热水煎煮, 此法操作简单, 溶剂用量少, 是中药皂苷最广泛的提取方法, 但因煎煮时受热时间较长, 皂苷可能会被分解, 形成白色沉淀物。在后续的研究中采用加热回流、超声波和微波辅助的提取方法大大提高了皂苷的得率, 但黄芪粒径的大小对超声和微波辅助提取得率的影响比较大, 并且经微波和超声处理后皂苷的糖苷键可能发生断裂, 这会导致黄芪皂苷因结构的改变而影响其的生物活性^[11]。

2.1.2 新兴提取技术 超临界流体萃取是利用处于临界压力和临界温度之上的超临界流体, 从液体或固体中萃取分离出特定成分的新型分离技术。蒙英等^[12]利用正交试验设计考察了不同提取条件(压力、温度、时间和夹带剂用量)对黄芪皂苷提取率的影响, 使黄芪皂苷的质量分数达到 0.234 mg/g。仿生提取法是模拟生物提取方法和原理的一类提取技术, 将分子与整体结合起来优选条件(如 pH、

温度、时间、酶和底物浓度等), 模拟药物在肠液胃液中吸收转运的机制, 能够最大程度地保持有效成分的生物活性。陈新等^[13]以黄芪总皂苷含量为指标, 对比研究了仿生提取法与水提取法的提取效率, 发现仿生提取黄芪皂苷的提取率高于水提法。近年来有研究者采用闪式提取法, 利用其高速机械剪切力和超动分子渗滤技术, 迅速破坏药材组织, 使得有效成分快速溶于提取溶剂中从而有较高的效率和环保性。王芳等^[14]利用响应面法优化黄芪总皂苷的闪式提取工艺, 提取的黄芪总皂苷得率为 7.648 4%, 与预测值相差 0.056 5%, 为黄芪有效成分的高效提取及工业化生产提供了参考。

2.2 分离纯化

在获得黄芪总皂苷后, 杂质成分较多而皂苷类物质含量较低, 需要对其进一步分离纯化才能得到纯度较高或单一的皂苷, 基于黄芪皂苷与杂质成分间的物理或化学性质的差异, 常用的纯化方法有正丁醇萃取法、溶剂沉淀法、大孔吸附树脂法等。

大孔吸附树脂分离黄芪皂苷的方法近年来在专利、文献报道较多, 王治平等^[15]利用 XDA-5 型大孔树脂对黄芪中黄芪总皂苷的吸附和分离性能进行研究, 得到最佳的吸附和洗脱参数为 4 BV 蒸馏水和 4 BV 30%、50%、70%乙醇, 洗脱后黄芪皂苷的质量分数为 44.38%, 该方法适用于黄芪中总皂苷的富集。研究发现, 黄芪浸膏经过碱液处理后其总皂苷的质量分数较高, 赖先荣等^[16]运用正丁醇将黄芪浸膏动态萃取 2 次, 然后采用碱液处理-丙酮沉淀的技术路线纯化黄芪总皂苷, 得到的黄芪总皂苷的质量分数为 65.23%, 该方法对试剂和设备要求低, 有工业化应用的前景。此外, 张军武等^[17]以 AS-IV 的含量为指标, 比较经乙醇回流法和水提醇沉法后 AS-IV 含量的差别, 结果表明, 水提醇沉法得到的 AS-IV 质量分数为 0.101 2 mg/g, 而乙醇回流法得到 AS-IV 的含量比水提醇沉法高出约 40%。

3 生物合成

3.1 黄芪皂苷类成分的化学结构

黄芪皂苷类成分主要由三萜类皂苷元和糖基组成, 常见的皂苷元包括环黄芪醇、cyclogalegigenin、cyclocanthogenin 及大豆皂苷元 B^[18]。

3.2 合成途径

黄芪皂苷类成分的化学结构复杂多样, 不同的皂苷元结构决定了黄芪皂苷类成分的母核结构和核心功能; 糖基的种类和连接方式影响黄芪皂苷的活

性、溶解性和生物利用度。因此,通过对黄芪皂苷的生物合成途径中多种酶和基因的探究,解析其生物合成途径,为黄芪皂苷的工业化生产和创新药物研发提供支持。在植物中黄芪皂苷的生物合成途径主要通过 2 条重要的代谢途径——甲羟戊酸途径 (mevalonate, MVA) 和甲基赤藓糖醇磷酸途径 (2-C-methyl-D-erythritol-4-phosphate, MEP) [19]。这 2 种途径都会形成萜类合成的上游前体物质异戊烯焦磷酸 (isopentenyl pyrophosphate, IPP) [20], IPP 在法尼基焦磷酸合酶 (farnesyl pyrophosphate synthase, FPS) 的作用下生成法尼基焦磷酸 (farnesyl diphosphate, FPP), 这是黄芪皂苷合成的核心前体; FPP 再经角鲨烯合酶 (squalene synthase, SS) 催化法尼基焦磷酸生成角鲨烯, 这是三萜皂苷化合物合成的关键步骤, 因此研究者多对 SS 的基因进行研究[21]; 角鲨烯又经角鲨烯环氧化酶 (squalene epoxidase, SE) 催化氧化形成 2,3-氧化角鲨烯 (2,3-oxidosqualene, OS), 然后经环阿屯醇合酶 (cycloartenol synthase, CAS) 的催化形成三萜皂苷的前体环阿屯醇[22], 环阿屯醇经历复杂的结构修饰如环化、糖基化和取代[主要是细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450s)、糖基转移酶 (UDP-glucuronosyltransferases, UGTs) 和其他酶等] 最终形成黄芪皂苷[23]。其中, Chen 等[24]阐述了氧化角鲨烯环化酶 (oxidative squalene cyclase, OSCs) 的功能和催化机制, 发现了 OSCs 的 2 个基因 *AmOSC2*、*AmOSC3*, 其参与了黄芪中大豆皂苷和 AS-IV 的生物合成, 还发现了 *AmOSC2/3* 的保守氨基酸序列 *VFM/VFN*, 该序列被发现是 β -香树脂醇 (β -

amyrin) /CAS 的功能特征和产量决定因素。Duan 等[25]鉴定了一种参与三萜骨架形成的三萜环化酶 AmCAS1, 同时表征了 AmUGT15、AmUGT14、AmUGT13 和 AmUGT7 这 4 种糖基转移酶, 它们能分别催化环黄芪醇糖苷的 3-O-木糖基化、3-O-葡萄糖基化、25-O-葡萄糖基化/O-木糖基化和 2'-O-葡萄糖基化; 同时, Zhang 等[26]发现一种环阿屯烷型三萜糖基转移酶 AmGT8, 其突变体 *A394F*、*A394D* 和 *T131V* 分别表现出特异的 6-O、3-O 和 2'-O 糖基化活性。此外, 黄芪皂苷经过乙酰化反应进一步修饰, 生成乙酰化产物, 这些产物可以通过酰基迁移转化为黄芪中的主要皂苷, 如 AmAT7-3 可以催化 AS-IV 的 C3'/C4'-O 乙酰化和黄芪皂苷 VII 乙酰化[27]。

AS-IV 的皂苷元主要为环黄芪醇, 其合成起始于三萜骨架的形成。Xu 等[28]通过鉴定黄芪皂苷生物合成所需的 2 种特定酶, 发现了三萜类化合物生物合成基因簇, 从而阐明了 AS-IV 的完整生物合成途径, 2,3-氧化角鲨烯 (2,3-oxidosqualene, OS) 经过由 OSCs 分化出的 *AmOSC3* 基因 (又称 *AmCAS1*) 催化形成环阿屯醇; 然后经细胞色素酶 AmCYP88D25 催化将其 C-16 羟基化生成 16-羟基环阿屯醇, 并作为酶 AmCYP88D7 和 AmCYP71D756 的底物, 进行平行的 C-6 羟基化和 C-24,25 环氧化, 生成 24,25-环氧-6,16-二羟基环阿屯醇; 然后, AmOGD1 催化 24,25-环氧-6,16-二羟基环阿屯醇的 C-20 羟基化, 接着发生分子内加成反应, 生成环黄芪醇; 糖基转移酶 AmGT36 和 AmGT11 通过平行途径对环黄芪醇进行进一步糖基化形成 AS-IV, 见图 2。

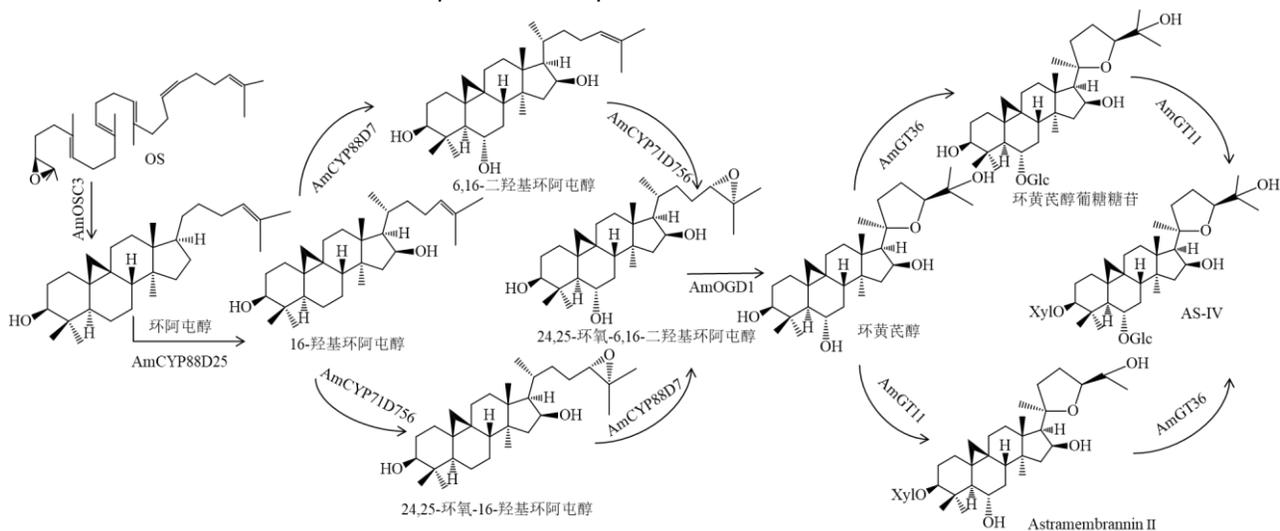


图 2 AS-IV 的生物合成途径

Fig. 2 Biosynthetic pathway of AS-IV

3.3 代谢调控

3.3.1 水分调控 黄芪主产于我国东北、华北、西北等地区，不同产地的黄芪受环境因素和遗传因素的共同影响使得黄芪皂苷含量差异较大，近期研究表明，适度的水分调控不仅能提高植物的生长和产量，还能显著增强药用植物中活性成分的积累^[29]。韦赫^[30]采用盆栽试验的方式，在探究水分调控对膜荚黄芪的影响研究中，采用了短期渐近干旱（即逐步减少水分）和长期水分亏缺（即长期处于水分不足状态）2种不同的调控模式，考察了在水分调控过程中膜荚黄芪中的皂苷含量，结果表明，短期和长期的水分调控均促进了黄芪皂苷的积累，其中长期水分亏缺对黄芪总皂苷积累的促进效果优于短期渐近干旱。分析其中原因，可能是黄芪在长时间水分不足的情况下，通过提高抗旱物质的积累以及改变细胞内的渗透调节来保持生命活动，这些适应性促进了次生代谢产物（如皂苷类化合物）的合成。同时长期水分亏缺常常伴随着植物激素水平的变化，尤其是脱落酸（abscisic acid, ABA）的表达，ABA的积累也可以调控黄芪中皂苷合成相关基因的表达，从而促进皂苷的合成。此外，不同的水分调控模式影响黄芪皂苷合成途径中关键酶基因（*AACT*、*HMGS*、*HMGR*、*IDI*、*FPS*、*SS*、*SE*和*CAS*）的相对表达量^[31]，韦赫等^[32]采用实时荧光定量PCR分析黄芪皂苷合成途径中8个关键酶，相关分析显示，长期水分调控下，AS-IV与这8种关键酶基因表达量呈正相关，表明这些关键酶基因的表达相互影响，是黄芪皂苷生物合成过程的核心环节。

3.3.2 诱导子调控 诱导子可以诱导一系列细胞和分子事件，导致基因表达的激活，从而导致与次级代谢产物积累相关的各种酶的合成^[33]。诱导子可以分为非生物诱导子和生物诱导子2大类，研究表明，诱导子通过调控黄芪皂苷生物合成途径的相关基因影响黄芪皂苷的生物合成与积累^[34]。Tuan等^[35]研究茉莉酸甲酯对黄芪毛状根的影响，发现与对照毛状根比较，茉莉酸甲酯处理过的毛状根中黄芪皂苷I、II、III和AS-IV的积累分别显著增加2.98、2.85、2.30和1.57倍。Jiao等^[36]利用水杨酸和乙酰水杨酸诱导黄芪毛状根培养物来促进黄芪皂苷的生物合成，与对照组比较，水杨酸和乙酰水杨酸诱导后皂苷的质量分数升高，分别达到了（ 3.00 ± 0.15 ）和（ 3.80 ± 0.08 ）mg/g。

3.3.3 基因工程 基因工程技术在黄芪皂苷的生物合成调控中的应用已成为当前研究的热点之一。通过基因工程手段，能够通过表达或敲除关键基因、调节代谢通路等方式，提高皂苷的产量和质量^[37]。研究通过二代测序技术构建黄芪的转录组文库，根据基因注释信息对黄芪萜类合成酶基因进行挖掘与生物信息学分析，共获得76条黄芪类合成酶序列，这些合成酶的基因序列可以分为3个类群，每个类群都包括I、II型的萜类合成酶序列，与主要由细胞质中的甲羟戊酸途径合成三萜皂苷的特征吻合^[38]，这表明通过结合基因工程和代谢调控技术为黄芪萜类化合物特别是三萜皂苷的合成、积累及其分子机制研究奠定了基础。

4 生物活性

4.1 降血糖、改善胰岛素抵抗

2型糖尿病（type 2 diabetes mellitus, T2DM）是最常见的糖尿病类型，研究显示T2DM的病因与基因突变、胰岛素抵抗（insulin resistance, IR）、胰岛卵母细胞损失和肠道微生物群紊乱有关^[39]。AS-IV是黄芪皂苷中含量最多的生物活性成分之一，具有显著的降血糖作用^[40]。AS-IV可改善糖尿病小鼠的空腹血糖（fasting blood glucose, FBG）和口服葡萄糖耐量测试（oral glucose tolerance test, OGTT）异常，发现胰岛素稳态评估的胰岛素抵抗指数在AS-IV处理的小鼠中降低，证明了该化合物在增强胰岛素敏感性和降低IR中的作用，从而加速葡萄糖代谢^[41]。IR是T2DM的典型特征，IR中的磷脂酰肌醇3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K）/（protein kinase B, AKT）信号通路通过促进糖原合成、葡萄糖转运和抑制糖原生成来调节代谢^[42]。在进食状态下，PI3K/AKT信号传导途径通过减少肝脏葡萄糖的生成、抑制糖原分解以及促进糖原合成和脂肪酸合成来调节血糖水平^[43]；沉默信息调节因子1（silent information regulator 1, SIRT1）和腺苷酸活化蛋白激酶（adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK）作为重要的胰岛素非依赖性信号分子发挥作用，并刺激胰岛素敏感性和葡萄糖代谢^[44]。Gong等^[45]在T2DM小鼠和IR细胞中均观察到AMPK和AKT的磷酸化水平以及PI3K和SIRT1水平的显著降低，使用AS-IV可上调糖尿病小鼠AMPK/SIRT和PI3K/AKT信号通路的mRNA和蛋白表达，修复AMPK/SIRT和PI3K/AKT信号通路的损伤效应。

此外,糖尿病的发生与体内肠道菌群丰度的变化有关,主要表现为2大优势菌门厚壁菌门和拟杆菌门的水平变化,糖尿病患者中拟杆菌的比例相对较高,厚壁菌门/拟杆菌门的值较低^[46]。短链脂肪酸是由肠道微生物群发酵膳食纤维或多糖产生的^[47],由于拟杆菌可以利用葡萄糖和乳酸合成短链脂肪酸,因此高丰度的拟杆菌可以促进糖尿病的发展^[48]。而AS-IV可以通过增加某些产酸细菌的丰度在宿主中诱导抗糖尿病作用,同时调节可以产生短链脂肪酸的细菌的相对丰度,并促进肥胖的逆转,通过抑制糖酵解和增加胰岛素敏感性来治疗IR和T2DM^[49]。表明AS-IV对T2DM的保护作用不是通过单一途径调节肠道内某些微生物群的丰度,而是通过调节肠道微生物群的整体平衡,从而调节机体的代谢,逆转T2DM。

4.2 免疫调节

黄芪皂苷有良好的免疫调节活性,其主要是通过调控CD4⁺T细胞的分化、调整免疫细胞的亚群平衡、增强免疫应答以及调节细胞因子的分泌从而发挥免疫调节作用^[50],并通过免疫调节途径对多发性硬化(multiple sclerosis, MS)和帕金森病(Parkinson's disease, PD)等神经性疾病起到治疗的作用。

MS是一种自身免疫性疾病,发病机制为髓鞘受到来自CD4⁺T细胞的攻击导致髓鞘特异性自身反应性T细胞激活,从而产生脱髓鞘病变^[51]。CD4⁺T细胞可分化为辅助性T细胞(T helper cells, Th)如Th1、Th2、Th17,以及调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)等不同的亚群细胞^[52],在免疫系统的调控中扮演着不同的角色,其中Th1细胞主要分泌 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等细胞因子,介导细胞免疫,其分化受T核转录因子(T-box transcription factor, T-bet)调控;Th2细胞主要分泌白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)、IL-10介导体液免疫^[53];Th17细胞主要分泌IL-17、IL-21、IL-22等细胞因子,介导炎症免疫反应,它们的分化受核转录因子维甲酸相关核孤儿受体 γ t(retinoid-related orphan receptor subfamily, ROR γ t)调控,这对IL-17的产生至关重要^[54];Treg细胞有抑制T细胞的作用,其表型叉头框P3(forkhead box P3, Foxp3)是影响T细胞活性的重要调控转录因子^[55]。研究发现黄芪总皂苷通过调控CD4⁺T细胞向Th1、Th17和Treg细胞的分化,降低IFN- γ 、TNF- α 、IL-6水

平及ROR γ t的mRNA表达,并提高T-bet、Foxp3的mRNA表达^[56],抑制炎症因子的产生,降低免疫细胞的活性,最终发挥对神经系统的保护作用。这一机制为黄芪总皂苷在治疗MS的应用提供了理论依据和潜在的治疗前景。

PD是常见的神经退行性疾病^[57],在中枢神经系统(central nervous system, CNS)中,免疫应答主要由小胶质细胞、CNS驻留巨噬细胞群体和星形胶质细胞介导^[58]。在正常的大脑中神经元通过膜结合信号(如CD200和CX3CL1)和分泌的物质(包括神经递质和神经营养因子)使小胶质细胞保持静止状态,而在PD的病理状态时小胶质细胞会被激活,激活后小胶质细胞的表型就会迅速转变,导致吞噬细胞表型的形态学变化、迁移和大量生物活性物质的释放,包括促炎和抗炎细胞因子、趋化因子、生长因子和神经营养因子等^[59]。在小胶质细胞活化部位以及PD患者的脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)和血清中检测到促炎细胞因子水平升高,如TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和IFN- γ ,同时血清和CSF中抗炎细胞保护性细胞因子如IL-10和转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF β)水平升高^[60]。小胶质细胞活化相关的另一现象是一氧化氮的大量释放,可能是炎症导致黑质纹状体系统的氧化损伤以及诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的激活而形成活性氮^[61]。此外,Béraud等^[62]提出错误折叠的 α -突触核蛋白可以直接激活小胶质细胞,增强Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)的表达,进而导致促炎细胞因子的上调。研究发现AS-IV可以通过调节促炎和抗炎细胞因子、NO、表面刺激因子和细胞周期的mRNA或蛋白质表达来发挥免疫增强作用,如IL-1 β 、IL-6和TNF- α ^[63];并且AS-IV还可以通过促进线粒体吞噬抑制星形胶质细胞衰老,从而防止PD中的多巴胺能神经变性^[64]。另外黄芪皂苷I能够显著抑制脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的BV-2细胞炎性因子的生成,使得炎性介质TNF- α 、IL-1 β 及诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的基因表达降低,最终抑制了炎性因子NO、TNF- α 、iNOS及环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)蛋白的生成,可用于治疗与小胶质细胞激活相关的神经炎性反应疾病^[65]。

4.3 抗肿瘤

皂苷类化合物具有抗自由基的功效,并能对

肿瘤细胞表现出抑制生长和诱发其凋亡,因此皂苷在开发高效低毒的抗癌新药方面有广阔的应用前景^[66]。黄芪总皂苷在人结肠癌细胞和肿瘤异种移植瘤中具有抗癌和促凋亡特性^[67],研究确定了非甾体抗炎药活化基因-1 (non-steroidal anti-inflammatory drug activation gene-1, NAG-1) 是黄芪总皂苷发挥作用的潜在分子靶标^[68],并在1组人类癌细胞系中评估了黄芪总皂苷对肿瘤细胞的生长抑制和凋亡作用,确定了 NAG-1 和相关转录因子在黄芪总皂苷调控细胞凋亡过程中与黄芪总皂苷的相关性,黄芪总皂苷不仅能引起 NAG-1 过表达,导致多聚核糖聚合酶 (poly ADP-ribose) polymerase, PARP) 裂解和细胞凋亡,还能和 PI3K-AKT 通路的抑制剂联合促进癌细胞凋亡^[69]。同时, Auyeung 等^[70]研究表明黄芪皂苷可以调节细胞周期,其作用机制可能涉及细胞周期相关蛋白的调控,使癌细胞无法顺利进入有丝分裂阶段,从而阻断了细胞分裂的 G₂/M 期,抑制胃癌细胞的增殖。也有研究发现 AS-IV 可以抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭,蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 与细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinases1/2, ERK1/2) 和核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路对癌细胞的迁移和增殖有显著影响^[71], PKC 可以促进肿瘤的发展,因此抑制 PKC- α 亚型的表达可以抑制肺癌细胞系 A549 的迁移^[72], AS-IV 可以通过抑制 PKC- α -ERK1/2-NF- κ B 信号通路抑制肺癌 A549 细胞的迁移和侵袭。此外, AS-IV 可以通过作用于细胞水平来发挥抗肿瘤作用,调节肿瘤相关巨噬细胞的表型转换或抑制肿瘤细胞的发育来发挥抗肿瘤作用^[73]。

4.4 心血管系统保护活性

心肌缺血/再灌注 (myocardial ischaemia/reperfusion, I/R) 损伤是心血管疾病中重要的临床问题,在 I/R 的最初几分钟,由于重新引入氧气,自由基显著增加,使心肌极度脆弱^[74];活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的底物由能量代谢提供,所以调节心肌代谢底物的利用能减轻 ROS 相关损伤,琥珀酸是三羧酸 (tricarboxylic acid, TCA) 循环的重要代谢产物,其在心肌缺血期间发生积聚,并且在再灌注过程中会大量消耗以产生 ROS^[75]。Jiang 等^[76]发现 AS-IV (40 mg/kg) 阻止了 I/R 后的大鼠心肌中琥珀酸的积累,从而减少了 ROS 的产生,并且 AS-IV 能够激活红细胞核因子 2

相关因子血红素加氧酶 1 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase-1, Nrf2/HO-1) 信号通路并上调抗氧化酶的表达,从而保护心肌细胞免受 I/R 损伤。研究发现在心力衰竭 (heart failure, HF) 患者中,心肌细胞的主要能量来源由脂肪酸 β 氧化变为糖酵解^[77], AS-IV 可以诱导上调增殖物激活受体 α (proliferator-activated receptor α , PPAR α), 进而刺激脂肪酸 β 的氧化,恢复心肌细胞对脂肪酸的使用^[78]。

心脏肥厚是心脏对心脏超负荷的适应性反应,但持续的心脏肥大可能会加速心脏重塑并导致未来的心衰^[79],在体外研究中, AS-IV (50 μ mol/L) 可以缓解血管紧张素 II (angiotensin II, AngII) 诱导的心肌细胞肥大^[80]。此外对微血管保护和促进再生是减少心血管不良事件等的重要方法,蛋白激酶 D1 (protein kinase D1, PKD1) 能够促进血管生成^[81],还可能通过与下游的组蛋白脱乙酰酶 5 (histone deacetylase 5, HDAC5) 结合上调血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达, AS-IV (40 mg/kg) 通过上调 PKD1/HDAC5/VEGF 信号通路促进微血管被阻塞的大鼠心肌组织中的血管生成^[82]。

通过对黄芪皂苷多种生物活性作用机制的综述,发现其作用机制具有多靶点、多途径的特性,这不仅使其在多种疾病中具有潜在的治疗价值。同时也增加了其研究的复杂性,需要进一步探索其在不同靶点上的作用强度和协同效应。此外,尽管黄芪皂苷在体内外实验中表现出多种生物活性,但在实际应用中,需要平衡其安全性和有效性。在药物开发中,需要通过严格的临床试验来验证其安全性和疗效;在产品开发中时,应严格控制质量,确保其有效成分的含量和纯度。黄芪皂苷的多种生物活性使其在药物、保健品和化妆品等领域都有应用潜力。未来的研究可以进一步探索其在不同领域的应用前景,开发更多具有多重功效的产品。

5 未来的市场潜力

5.1 保健品中的应用

随着生活方式的改变一些慢性疾病发作的风险急剧增加,给全球社会造成了沉重的医疗和经济负担,在最近的几十年中,更多的人群 (主要是老年人) 倾向于坚持用营养丰富的食物来改善与生活方式相关的疾病,因此研究人员对功能性食品开始了大量研究。

黄芪皂苷是东亚传统医学中广泛使用的免疫调节剂，可以增强免疫系统，以预防癌症、神经系统疾病、炎症性疾病和感染^[83]。Makkar等^[84]提出了营养保健品在神经性疾病应用中的草药疗法，如神经退行性疾病，其病因之一是蛋白质的错误折叠，AS-IV和黄芪皂苷 I 可以调节由蛋白质错误折叠引起的炎症反应、调节细胞周期的 mRNA 或蛋白质表达^[63-65]，这种治疗潜力可以被开发成活性营养保健品对神经起到保护作用，去替代一些具有明显副作用的合成药物，如布洛芬、他克林和环氧合酶抑制剂等。此外，Wang等^[85]综述了黄芪皂苷的抗炎作用和机制，黄芪皂苷可以通过各种信号通路调节炎症反应，表明黄芪皂苷在控制自身免疫性和炎症性慢性疾病方面发挥重要作用。因此，黄芪皂苷可以成为一种很有前景的预防心血管疾病、神经退行性疾病和糖尿病的营养保健品。

5.2 用作佐剂

新一代疫苗（如重组疫苗、抗原纯化疫苗和 DNA 疫苗）由于缺乏先天性免疫刺激导致免疫原性很差^[86]，因此，寻找这些疫苗的新佐剂已成为研究热点。在新的佐剂开发中，皂苷是出色的候选药物。近期已经发现许多皂苷对纯化的蛋白抗原具有佐剂作用。Yang等^[87]报道了黄芪皂苷作用于小鼠免疫球蛋白 G1 (immunoglobulin G1, IgG1) 和 IgG2b 抗体对卵白蛋白 (ovalbumin, OVA) 产生反应发挥佐剂作用。Kong等^[88]报道了黄芪皂苷可以增强鸡对新城疫疫苗 (newcastle disease, ND) 的抗体反应。此外，还发现了黄芪皂苷可以和脂质体构成癌症疫苗的有效佐剂^[89]；在伪狂犬病灭活疫苗中加入黄芪皂苷可作为免疫增强剂以提高免疫效果^[90]。因此，黄芪皂苷可以用于设计新疫苗，以诱导所需的免疫反应；也可以作为添加剂，开发出能预防和控制禽流感的强效药物。

5.3 化妆品领域

化妆品行业在全球经济和创造就业机会中所占的比例越来越大，基于生态和可持续等问题，消费者对药用化妆品产生了浓厚的兴趣，希望对健康无害，减少污染。因此，天然食品成分可以作为赋形剂、添加剂，尤其是作为活性物质被应用到化妆品的配方中。黄芪皂苷具有发泡、乳化、增溶、表面活性等物理化学特性^[91]，Hoon^[92]将黄芪皂苷作为表面活性剂用于洗发水配方中，并申请了发明专利，说明黄芪皂苷已被商业化并受到知识产权的

保护，同时也为常用的化学表面活性剂寻找到了天然的替代物，在具有清洁以及去头皮屑和止痒特性的洗发水配方中有相当大的应用潜力。此外，研究表明，AS-IV可用于皮肤病，Sevimli-Gür等^[93]通过 MTT 试验评估了 AS-IV 对人角质细胞的细胞活力和增殖的影响，使用体外伤口愈合、增殖和迁移划痕试验研究了伤口愈合活性，说明了 AS-IV 可以用作促进伤口愈合和抗疤痕作用的化妆品，证明了黄芪皂苷类成分在化妆品行业的重要性。

5.4 其他应用

黄芪皂苷在其他领域也有丰富的应用，如在口腔领域能抑制蛀牙、治疗牙周病、促进牙周组织的修复和再生；在制药行业中充当药物输送系统 (drug delivery systems, DDS) 中的表面活性剂以精确控制体内的药物处置模式以达到最佳治疗效果；是生物医学新型稳定泡沫的绝佳候选者，能代替具有潜在危险的含烷醇酰胺的泡沫稳定剂用于配方中。

6 结语与展望

黄芪作为上品中药，其独特的药理作用和广泛的应用前景使其具有极高的药用和商业价值。皂苷作为黄芪中最重要的有效成分，对黄芪类产品的开发和质量评价具有重要意义。本文综述了黄芪皂苷的研究进展及应用前景，关于黄芪皂苷的探索仍存在以下几个关键问题需要解决突破：（1）对黄芪皂苷生物合成途径及调控机制的研究仍不够深入，目前只对 AS-IV 的生物合成途径进行了解析。尽管植物组织培养和基因工程技术为提高黄芪皂苷（特别是黄芪皂苷的含量）提供了有效途径，尤其是在面对环境污染、病虫害、连作障碍等问题时，这些技术能在短时间内生产符合药用标准的黄芪皂苷，但黄芪皂苷的合成途径涉及多个酶的协同作用和复杂的代谢调控，这诸多酶（如 CAS、CYP450s 和糖基转移酶等）以及调控因子的生物学功能还有待进一步阐明，如何全面调控这些酶的活性、表达和代谢仍然是一个挑战。同时人工培养条件与自然生长条件的差异可能导致皂苷质量不稳定或降低；除此之外转基因产品可能面临市场上的接受度问题，尤其是在对转基因技术持保留态度的地区。（2）对黄芪皂苷的作用机制研究仍不够深入。尽管黄芪皂苷的多种生物学效应已被证实，但黄芪皂苷的作用机制复杂，涉及多个信号通路和细胞反应，如何精确地调控这些途径尚待进一步深入研究；其次黄芪皂苷的具体靶点尚未完全识别，尤其是在不同的生理

或病理状态下,其靶点的多样性和变化性值得进一步探索。因此,运用网络药理学(整合生物学数据)、细胞生物学技术(从细胞层面探索黄芪皂苷的作用机制)及基因遗传学技术(从基因层面探索机制,并发现其可能的新的治疗靶点),通过精准筛选靶点,结合细胞和基因研究的结果,优化黄芪皂苷的使用策略,促进黄芪皂苷在临床应用的多样化。(3)黄芪皂苷的供应有限,影响了其可用性和价格。黄芪需要特定的生长条件,如四季气温变化分明的气候,其种子的休眠期长,从种植到收获时间长达3~5年。随着现在及未来黄芪皂苷市场需求的不断增大和生物合成技术的不够成熟,这可能会造成供应链的压力和生产成本的增加,因此需进一步规范黄芪皂苷相关产品的加工,确保产品应用的安全性,以黄芪皂苷的来源、作用机制和合成途径等研究为基础,开发出能够满足不同人群需求的功能性和高附加值产品。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Salehi B, Carneiro J N P, Rocha J E, et al. *Astragalus* species: Insights on its chemical composition toward pharmacological applications [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(5): 2445-2476.
- [2] Li X X, Qu L, Dong Y Z, et al. A review of recent research progress on the *Astragalus* genus [J]. *Molecules*, 2014, 19(11): 18850-18880.
- [3] Zhang L J, Liu H K, Hsiao P C, et al. New isoflavonoid glycosides and related constituents from *Astragali Radix* (*Astragalus membranaceus*) and their inhibitory activity on nitric oxide production [J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59(4): 1131-1137.
- [4] Fu J, Wang Z H, Huang L F, et al. Review of the botanical characteristics, phytochemistry, and pharmacology of *Astragalus membranaceus* (Huangqi) [J]. *Phytother Res*, 2014, 28(9): 1275-1283.
- [5] Guo J N, Le Y F, Yuan A N, et al. Astragaloside IV ameliorates cisplatin-induced liver injury by modulating ferroptosis-dependent pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 328: 118080.
- [6] Dong M, Li J, Yang D, Li M, Wei J. Biosynthesis and pharmacological activities of flavonoids, triterpene saponins and polysaccharides derived from *Astragalus membranaceus* [J]. *Molecules*. 2023, 28(13): 5018.
- [7] Santini A, Cammarata S M, Capone G, et al. Nutraceuticals: Opening the debate for a regulatory framework [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84(4): 659-672.
- [8] Ooi S L, Pak S C. Nutraceuticals in immune function [J]. *Molecules*, 2021, 26(17): 5310.
- [9] Al Sharif M, Vitcheva V, Simeonova R, et al. *In silico* and *in vivo* studies of *Astragalus glycyphylloides* saponin(s) with relevance to metabolic syndrome modulation [J]. *Food Chem Toxicol*, 2019, 130: 317-325.
- [10] 叶飞. 黄芪总皂苷提取方法研究进展探析 [J]. 中国石油和化工标准与质量, 2017, 37(18): 100-101.
- [11] Cheng K, Gao H, Wang R R, et al. Evaluation of extraction and degradation methods to obtain chickpeasaponin B1 from chickpea (*Cicer arietinum* L.) [J]. *Molecules*, 2017, 22(2): 332.
- [12] 蒙英, 赵旭壮, 李明元. 超临界 CO₂ 萃取黄芪皂苷的工艺研究 [J]. 食品与发酵科技, 2011, 47(4): 42-44.
- [13] 陈新, 崔健, 关鹏, 等. 黄芪仿生化提取法与水提取法的比较研究 [J]. 吉林中医药, 2009, 29(12): 1085.
- [14] 王芳, 施浩, 侯亚辉, 等. 响应面法优化黄芪总皂苷的闪式提取工艺 [J]. 分子植物育种, 2024, 22(24): 8223-8234.
- [15] 王治平, 高英, 李卫民, 等. 大孔吸附树脂纯化黄芪总黄酮和总皂苷的研究 [J]. 中药材, 2010, 33(7): 1163-1166.
- [16] 赖先荣, 吴秦西, 向永臣. 黄芪总皂苷的纯化工艺 [J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(2): 301-304.
- [17] 张军武, 赵琦. 不同提取方法对黄芪总皂苷含量的影响 [J]. 西部中医药, 2012, 25(4): 26-27.
- [18] Zhang L Z, Hu Y H, Qi S L, et al. *Astragalus* saponins and its main constituents ameliorate ductular reaction and liver fibrosis in a mouse model of DDC-induced cholestatic liver disease [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 965914.
- [19] Lipko A, Swiezewska E. Isoprenoid generating systems in plants-A handy toolbox how to assess contribution of the mevalonate and methylerythritol phosphate pathways to the biosynthetic process [J]. *Prog Lipid Res*, 2016, 63: 70-92.
- [20] 肖亦菽, 王如锋, 赵淑娟. 中药黄芪皂苷类成分生物合成研究进展 [J]. 上海中医药大学学报, 2021, 35(5): 80-88.
- [21] 张莹. 黄芪转录组数据分析及皂苷合成途径关键基因的表达 [D]. 太谷: 山西农业大学, 2020.
- [22] 李文砚, 黄静丽, 李长洲, 等. 薯蓣皂苷元生物合成途径及其关键基因研究进展 [J]. 植物生理学报, 2024, 60(8): 1221-1228.
- [23] Sandeep, Misra R C, Chanotiya C S, et al. Oxidosqualene cyclase and CYP716 enzymes contribute to triterpene structural diversity in the medicinal tree Banaba [J]. *New*

- Phytol*, 2019, 222(1): 408-424.
- [24] Chen K, Zhang M, Xu L L, *et al.* Identification of oxidosqualene cyclases associated with saponin biosynthesis from *Astragalus membranaceus* reveals a conserved motif important for catalytic function [J]. *J Adv Res*, 2023, 43: 247-257.
- [25] Duan Y Y, Du W Y, Song Z J, *et al.* Functional characterization of a cycloartenol synthase and four glycosyltransferases in the biosynthesis of cycloastragenol-type astragalosides from *Astragalus membranaceus* [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(1): 271-283.
- [26] Zhang M, Yi Y, Gao B H, *et al.* Functional characterization and protein engineering of a triterpene 3-/6-/2'-O-glycosyltransferase reveal a conserved residue critical for the regioselectivity [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2022, 61(8): e202113587.
- [27] Wang L L, Jiang Z H, Zhang J H, *et al.* Characterization and structure-based protein engineering of a regioselective saponin acetyltransferase from *Astragalus membranaceus* [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 5969.
- [28] Xu B Y, Huang J P, Peng G Q, *et al.* Total biosynthesis of the medicinal triterpenoid saponin astragalosides [J]. *Nat Plants*, 2024, 10(11): 1826-1837.
- [29] 张琪. 水分调控对蒙古黄芪药效成分及生物合成基因表达的影响 [D]. 长春: 吉林农业大学, 2021.
- [30] 韦赫. 水分充沛与亏缺对膜荚黄芪皂苷次生代谢的影响 [D]. 长春: 吉林农业大学, 2019.
- [31] 姜仕林, 赵伟琼, 苗莉云, 等. 沙雷氏菌 SCR21026 对黄芪幼苗生长及黄芪皂苷合成相关基因表达的影响 [J]. 中南民族大学学报: 自然科学版, 2022, 41(1): 27-31.
- [32] 韦赫, 程林, 吴培, 等. 黄芪皂苷生物合成对短期水分变化的响应 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(3): 441-447.
- [33] Gai Q Y, Jiao J, Luo M, *et al.* UV elicitation for promoting astragaloside production in *Astragalus membranaceus* hairy root cultures with transcriptional expression of biosynthetic genes [J]. *Ind Crops Prod*, 2016, 84: 350-357.
- [34] Park Y J, Kim J K, Un Park S. Enhancing astragaloside production in *Astragalus membranaceus* through growth media and auxins [J]. *OnLine J Biol Sci*, 2018, 18(2): 116-122.
- [35] Tuan P A, Chung E, Thwe A A, *et al.* Transcriptional profiling and molecular characterization of astragalosides, calycosin, and calycosin-7-O- β -D-glucoside biosynthesis in the hairy roots of *Astragalus membranaceus* in response to methyl jasmonate [J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(27): 6231-6240.
- [36] Jiao J, Gai Q Y, Wang W, *et al.* Enhanced astragaloside production and transcriptional responses of biosynthetic genes in *Astragalus membranaceus* hairy root cultures by elicitation with methyl jasmonate [J]. *Biochem Eng J*, 2016, 105: 339-346.
- [37] Wang Y Q, Demirer G S. Synthetic biology for plant genetic engineering and molecular farming [J]. *Trends Biotechnol*, 2023, 41(9): 1182-1198.
- [38] 孙欢欢, 高红, 孙海峰, 等. 基于二代测序技术的黄芪萜类合成酶基因挖掘与生物信息学分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(24): 14-18.
- [39] Han J, Fei Y Y, Zhou F, *et al.* Micellar nanomedicine of novel fatty acid modified *Xenopus* glucagon-like peptide-1: Improved physicochemical characteristics and therapeutic utilities for type 2 diabetes [J]. *Mol Pharm*, 2017, 14(11): 3954-3967.
- [40] Chen J R, Zhong K X, Qin S Q, *et al.* Astragalosin: A food-origin flavonoid with therapeutic effect for multiple diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1265960.
- [41] Kirkman M S, Mahmud H, Korytkowski M T. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2018, 47(1): 81-96.
- [42] Huang X J, Liu G H, Guo J, *et al.* The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes [J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(11): 1483-1496.
- [43] Pitaloka D M I, Ko C H, Lin M T, *et al.* Glutamine administration promotes hepatic glucose homeostasis through regulating the PI3K/Akt pathway in high-fat diet-induced obese mice with limb ischemia [J]. *Nutr Res*, 2019, 68: 45-53.
- [44] Rogacka D, Audzeyenka I, Rychłowski M, *et al.* Metformin overcomes high glucose-induced insulin resistance of podocytes by pleiotropic effects on SIRT1 and AMPK [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(1): 115-125.
- [45] Gong P, Xiao X Y, Wang S, *et al.* Hypoglycemic effect of astragaloside IV via modulating gut microbiota and regulating AMPK/SIRT1 and PI3K/AKT pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 281: 114558.
- [46] Fassatoui M, Saffarian A, Mulet C, *et al.* Gut microbiota profile and the influence of nutritional status on bacterial distribution in diabetic and healthy Tunisian subjects [J]. *Biosci Rep*, 2023, 43(9): BSR20220803.
- [47] Sivaprakasam S, Prasad P D, Singh N. Benefits of short-chain fatty acids and their receptors in inflammation and carcinogenesis [J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 164: 144-151.
- [48] Wang J J, Li W J, Wang C, *et al.* Enterotype *Bacteroides* is associated with a high risk in patients with diabetes: A pilot

- study [J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 6047145.
- [49] Jiang B R, Yang Y, Jin H, *et al.* Astragaloside IV attenuates lipolysis and improves insulin resistance induced by TNF α in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Phytother Res*, 2008, 22(11): 1434-1439.
- [50] Nalbantsoy A, Nesil T, Yılmaz-Dilsiz O, *et al.* Evaluation of the immunomodulatory properties in mice and *in vitro* anti-inflammatory activity of cycloartane type saponins from *Astragalus* species [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 139(2): 574-581.
- [51] Segal B M. The diversity of encephalitogenic CD4⁺ T cells in multiple sclerosis and its animal models [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(1): 120.
- [52] Han X Y, Xu N, Yuan J F, *et al.* Total flavonoids of *Astragalus* inhibit activated CD4⁺ T cells and regulate differentiation of Th17/Th1/treg cells in experimental autoimmune encephalomyelitis mice by JAK/STAT and NF- κ B signaling pathways [J]. *Am J Chin Med*, 2023, 51(5): 1233-1248.
- [53] Yang L, Xing F P, Han X Y, *et al.* Astragaloside IV regulates differentiation and induces apoptosis of activated CD4⁺ T cells in the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 362: 105-115.
- [54] Chang C, Loo C S, Zhao X, *et al.* The nuclear receptor REV-ERB α modulates Th17 cell-mediated autoimmune disease [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(37): 18528-18536.
- [55] Ono M. Control of regulatory T-cell differentiation and function by T-cell receptor signalling and Foxp3 transcription factor complexes [J]. *Immunology*, 2020, 160(1): 24-37.
- [56] Peng Y, Deng X, Yang S S, *et al.* Progress in mechanism of *Astragalus membranaceus* and its chemical constituents on multiple sclerosis [J]. *Chin J Integr Med*, 2023, 29(1): 89-95.
- [57] Hayes M T. Parkinson's disease and Parkinsonism [J]. *Am J Med*, 2019, 132(7): 802-807.
- [58] Gate D. New perspectives on immune involvement in Parkinson's disease pathogenesis [J]. *J Parkinsons Dis*, 2022, 12(S1): S5-S11.
- [59] Blandini F. Neural and immune mechanisms in the pathogenesis of Parkinson's disease [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2013, 8(1): 189-201.
- [60] Brodacki B, Staszewski J, Toczyłowska B, *et al.* Serum interleukin (IL-2, IL-10, IL-6, IL-4), TNF α , and INF γ concentrations are elevated in patients with atypical and idiopathic parkinsonism [J]. *Neurosci Lett*, 2008, 441(2): 158-162.
- [61] Harms A S, Yang Y T, Tansey M G. Central and peripheral innate and adaptive immunity in Parkinson's disease [J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(721): eadk3225.
- [62] Béraud D, Hathaway H A, Trecki J, *et al.* Microglial activation and antioxidant responses induced by the Parkinson's disease protein α -synuclein [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2013, 8(1): 94-117.
- [63] Li Y, Meng T T, Hao N, *et al.* Immune regulation mechanism of astragaloside IV on RAW264.7 cells through activating the NF- κ B/MAPK signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 49: 38-49.
- [64] Xia M L, Xie X H, Ding J H, *et al.* Astragaloside IV inhibits astrocyte senescence: Implication in Parkinson's disease [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 105.
- [65] 刘宏帅, 李文慧, 沈慧, 等. 黄芪皂苷 I 调控 PI3K/Akt/NF- κ B 通路抑制 LPS 诱导 BV-2 细胞激活 [J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(5): 1946-1950.
- [66] Yamaguchi K, Lee S H, Eling T E, *et al.* A novel peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand, MCC-555, induces apoptosis via posttranscriptional regulation of NAG-1 in colorectal cancer cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5(5): 1352-1361.
- [67] 李付平, 靳子明, 刘成松, 等. 黄芪活性成分抗结肠癌作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(10): 3549-3557.
- [68] Guo D D, Guo C J, Fang L, *et al.* Qizhen capsule inhibits colorectal cancer by inducing NAG-1/GDF15 expression that mediated via MAPK/ERK activation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 273: 113964.
- [69] Auyeung K K W, Cho C H, Ko J K S. A novel anticancer effect of *Astragalus* saponins: Transcriptional activation of NSAID-activated gene [J]. *Int J Cancer*, 2009, 125(5): 1082-1091.
- [70] Auyeung K K, Woo P K, Law P C, *et al.* *Astragalus* saponins modulate cell invasiveness and angiogenesis in human gastric adenocarcinoma cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 141(2): 635-641.
- [71] Li Z H, Wang N, Fang J Y, *et al.* Role of PKC-ERK signaling in tamoxifen-induced apoptosis and tamoxifen resistance in human breast cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2012, 27(6): 1879-1886.
- [72] Wang Y Y, Yang H F, Liu H B, *et al.* Effect of staurosporine on the mobility and invasiveness of lung adenocarcinoma A549 cells: An *in vitro* study [J]. *BMC Cancer*, 2009, 9: 174.
- [73] Zhou R X, Guo T K, Li J L. Research progress on the antitumor effects of astragaloside IV [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 938: 175449.

- [74] Liu Y, Li L, Wang Z, *et al.* Myocardial ischemia-reperfusion injury; molecular mechanisms and prevention [J]. *Microvasc Res*, 2023, 149: 104565.
- [75] Chouchani E T, Pell V R, Gaude E, *et al.* Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS [J]. *Nature*, 2014, 515(7527): 431-435.
- [76] Jiang M M, Ni J Y, Cao Y L, *et al.* Astragaloside IV attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury from oxidative stress by regulating succinate, lysophospholipid metabolism, and ROS scavenging system [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 9137654.
- [77] Xiang K F, Qin Z, Zhang H M, *et al.* Energy metabolism in exercise-induced physiologic cardiac hypertrophy [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1133.
- [78] Dong Z W, Zhao P, Xu M, *et al.* Astragaloside IV alleviates heart failure via activating PPAR α to switch glycolysis to fatty acid β -oxidation [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2691.
- [79] Dassanayaka S, Zheng Y T, Gibb A A, *et al.* Cardiac-specific overexpression of aldehyde dehydrogenase 2 exacerbates cardiac remodeling in response to pressure overload [J]. *Redox Biol*, 2018, 17: 440-449.
- [80] Liu Z H, Liu H B, Wang J. Astragaloside IV protects against the pathological cardiac hypertrophy in mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 1468-1478.
- [81] Malektaj H, Nour S, Imani R, *et al.* Angiogenesis induction as a key step in cardiac tissue regeneration: From angiogenic agents to biomaterials [J]. *Int J Pharm*, 2023, 643: 123233.
- [82] Yang L, Liu N, Zhao W, *et al.* Angiogenic function of astragaloside IV in rats with myocardial infarction occurs via the PKD1-HDAC5-VEGF pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(4): 2511-2518.
- [83] Mihaylova R, Shkondrov A, Aluani D, *et al.* *In vitro* antitumour and immunomodulating activity of saponins from *Astragalus glycyphyllos* [J]. *Biotechnol Biotechnol Equip*, 2021, 35(1): 1948-1955.
- [84] Makkar R, Behl T, Bungau S, *et al.* Nutraceuticals in neurological disorders [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4424.
- [85] Wang Y, Ren T J, Zheng L C, *et al.* *Astragalus* saponins inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation in mouse macrophages [J]. *Am J Chin Med*, 2016, 44(3): 579-593.
- [86] Wang P F, Ding X, Kim H, *et al.* Structural effect on adjuvanticity of saponins [J]. *J Med Chem*, 2020, 63(6): 3290-3297.
- [87] Yang Z G, Sun H X, Fang W H. Haemolytic activities and adjuvant effect of *Astragalus membranaceus* saponins (AMS) on the immune responses to ovalbumin in mice [J]. *Vaccine*, 2005, 23(44): 5196-5203.
- [88] Kong X F, Hu Y L, Rui R, *et al.* Effects of Chinese herbal medicinal ingredients on peripheral lymphocyte proliferation and serum antibody titer after vaccination in chicken [J]. *Int Immunopharmacol*, 2004, 4(7): 975-982.
- [89] Zhang X P, Li Y D, Luo L L, *et al.* *Astragalus* saponins and liposome constitute an efficacious adjuvant formulation for cancer vaccines [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2018, 33(1): 25-31.
- [90] Chang C, Wang H Y, Hua T, *et al.* A single dose of *Astragalus* saponins adjuvanted inactivated vaccine for pseudorabies virus protected mice against lethal challenge [J]. *Front Vet Sci*, 2022, 9: 1036161.
- [91] Bezerra K G O, Rufino R D, Luna J M, *et al.* Saponins and microbial biosurfactants: Potential raw materials for the formulation of cosmetics [J]. *Biotechnol Prog*, 2018, 34(6): 1482-1493.
- [92] Hoon S J. Bubble type waterless shampoo composition: US, 201414551482 [P]. 2017-02-14.
- [93] Sevimli-Gür C, Onbaşlar I, Atilla P, *et al.* *In vitro* growth stimulatory and *in vivo* wound healing studies on cycloartane-type saponins of *Astragalus* genus [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 134(3): 844-850.

[责任编辑 潘明佳]