

黄芪甲苷对心脑血管疾病的现代药理作用研究进展

孔祥琳^{1,2}, 吕琴¹, 李运伦¹, 阚东方¹, 裴可¹, 卜庆丰², 张雅琪³, 武继彪^{1*}

(1. 山东中医药大学, 济南 250355; 2. 泰安市中医医院, 泰安 271000;

3. 山东中医药高等专科学校, 烟台 264010)

【摘要】 黄芪有补气固表、利尿托毒、排脓、敛疮生肌之效,不仅用于肺脾气虚、脾虚泄泻等证候,大剂量使用还可用于中风、胸痹等疾病,发挥补气活血功用。由于黄芪化学成分复杂,药理作用多样,其发挥补气活血的主要作用物质基础目前尚未明确。黄芪甲苷是其主要活性成分之一,近几年,国内外对黄芪甲苷的研究越来越多,报道显示,其具有增强机体免疫功能、强心降压、降低血糖、利尿、抗衰老和抗疲劳等药用价值,具有广泛的药理活性。其中,尤其对心脑血管疾病的作用日益受到人们重视。心脑血管疾病是由于血液黏稠、动脉粥样硬化、高血压、高脂血症等导致的心脏、大脑及全身组织发生的缺血性或出血性疾病,包括心血管和脑血管疾病。此类疾病严重威胁人类,是全球主要的病死原因。目前以西药治疗为主,不良反应多,远期效果预后不佳。中医认为气血失衡是该类疾病基本病机,气虚血瘀型较为常见,常采用益气活血之法,气血以流,经络所通。目前,黄芪甲苷在治疗心脑血管疾病方面已进行了多项研究,并取得了一定的成果,本文综述近年黄芪甲苷在治疗心脑血管疾病中发挥的药理活性,为探求黄芪甲苷是否是黄芪补气活血主要作用物质基础寻找理论依据,也为创新中医中药的药物研发奠定理论基础与实践指导。

【关键词】 黄芪甲苷; 心血管; 脑血管; 补气活血; 现代药理作用; 研究进展

【中图分类号】 R2-0;R289;R285.5;R825.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2021)02-0218-06

【doi】 10.13422/j.cnki.syfjx.20210144

【网络出版地址】 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20201124.1057.001.html>

【网络出版日期】 2020-11-24 11:20

Advances in Research on Pharmacological Effect of Astragaloside IV on Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases

KONG Xiang-lin^{1,2}, LYU Qin¹, LI Yun-lun¹, KAN Dong-fang¹, PEI Ke¹, BU Qing-feng²,
ZHANG Ya-qi³, WU Ji-biao^{1*}

(1. *Shandong University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Ji'nan 250355, China;*

2. *Taian TCM Hospital, Taian 271000, China;* 3. *Shandong College of TCM, Yantai 264010, China*)

【Abstract】 Astragalus membranaceus has the effect of tonifying Qi and solid surface, diuretic support poison, discharging pus and astringent sores to produce muscle. It is not only used for syndromes such as deficiency of lung and temper, deficiency of spleen and diarrhea, but also for stroke, chest obstruction and other diseases. Due to the complex chemical composition and diverse pharmacological effect of Astragalus membranaceus, and the main role in invigorating qi and activating blood circulation has not been clarified. Astragaloside IV is one of its main active ingredients. In recent years, more and more studies on Astragaloside IV have been conducted at home and abroad. It has been reported that it has the medicinal value of enhancing immune function, strengthening heart and lowerin blood glucose, diuresis, anti-aging and anti-fatigue, et al, and has extensive pharmacological activity. Among them, the role of cardiovascular and cerebrovascular diseases

【收稿日期】 20200831(018)

【基金项目】 泰山学者建设工程项目(ts201712042)

【第一作者】 孔祥琳,在读博士,从事中西医结合防治心脑血管疾病研究,E-mail:luce001@163.com

【通信作者】 *武继彪,博士,教授,从事中西医结合防治心脑血管疾病研究,E-mail:wujibiao1963@163.com

in particular has attracted increasing attention. Cardiovascular and cerebrovascular diseases are ischemic or hemorrhagic diseases occurring in the heart, brain and systemic tissues due to blood viscosity, atherosclerosis, hypertension, hyperlipidemia, etc., including cardiovascular and cerebrovascular diseases. Such diseases are a serious threat to mankind and are the leading cause of death worldwide. At present, western medicine is the main treatment, with many adverse reactions and poor long-term prognosis. TCM believes that the imbalance of qi and blood is the basic pathogenesis of this kind of disease. Qi deficiency and blood stasis are more common. At present, Astragaloside IV in the treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases in a number of studies, and achieved some results, but this review in recent years, Astragaloside IV in the treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases play the pharmacological activity, in order to explore whether Astragaloside IV is the main role of astragalus qi to find a theoretical basis for material basis, but also for the innovation of traditional Chinese medicine drug research and development of theoretical basis and practical guidance.

[Key words] astragaloside IV ; cardiovascular; cerebrovascular; invigorating Qi and promoting blood circulation modern pharmacological effect; research progress

心脑血管疾病是由于血液黏稠、动脉粥样硬化、高血压、高脂血症等导致的心脏、大脑及全身组织发生的缺血性或出血性疾病,包括心血管和脑血管疾病。此类疾病严重威胁人类,是全球主要的病死原因。目前以西药治疗为主,不良反应多,远期效果预后不佳^[1]。中医认为心血管疾病属“胸痹”“心悸”“心痛”“真心痛”范畴,脑血管疾病属“中风”范畴。《黄帝内经》有云:“心者,君主之官,神明出焉”“脑为元神之府”。心脑血管病证的发生多因阴阳气血亏虚,痰浊、瘀血阻滞,导致血脉运行障碍,神志活动异常,其病证有虚有实。以气虚血瘀型最为常见^[2-3],常采用益气活血,通行血脉之法,气血以流,血脉所通。

黄芪属豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* var. *mongholicus* 或膜荚黄芪 *A. membranaceus* 的干燥根,具有补气生血、活血作用,被誉为补药之长。素有《医林改错》补阳还五汤大剂量使用黄芪治中风、脑缺血等疾病。其主要发挥补气活血作用的物质基础尚未明确。而黄芪甲苷(astragaloside IV)是其主要活性成分之一,具有广泛的药理作用,可增强机体免疫功能、强心降压、降低血糖、利尿、抗衰老和抗疲劳等功能^[4]。尤其在治疗心脑血管疾病方面进行了多项研究,并取得了一定的成果,为探求黄芪甲苷在心脑血管疾病的作用意义。以下从黄芪甲苷的理化性质和药理作用综述了其在治疗心脑血管疾病的分子机制研究,为创新中医中药的药物研发奠定了理论基础与实践指导。

1 对脑部保护作用

1.1 保护脑血管 脑血管疾病泛指脑部血管各种

疾病,基本病机在于气血失衡。临床研究显示黄芪对于脑血栓、脑血管动脉粥样硬化、脑水肿有明显的保护作用。CAO等^[5]用黄芪甲苷和羟基红花黄A治疗气虚血瘀证脑缺血再灌注(IR)模型大鼠,结果表明黄芪甲苷显著降低全血黏度和血浆黏度,再灌注24 h后的神经系统检查梗塞面积显著改善,说明黄芪甲苷是黄芪补气活血作用的潜在物质基础之一。中医认为“气行则血行,气盛则血流滑疾,百脉条达。气止则血止,气虚则血流迟缓,运行涩滞,而黄芪甘温益气,气旺则血行,瘀化脉管畅通”。通过补气,推进脉管中气血运行,从而降低全血瘀滞,同时其补气作用又体现在提高超氧化物歧化酶(SOD),过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)表达,降低了丙二醛(MDA)和活性氧(ROS)表达量,其机制与核因子E2相关因子2(Nrf2)介导的通路相关,有明显的抗血管氧化作用。黄芪甲苷和阿托伐他汀(AV)可显著降低血浆中的脂质含量和氧化型低密度脂蛋白(oxLDL),肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素(IL)-6和IL-18的水平,以及分化簇36(CD36),基质金属蛋白-9(MMP-9),细胞间细胞粘附分子-1(ICAM-1),血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)和核转录因子- κ B(NF- κ B)磷酸化p38(p-p38)的表达,增加了过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)的表达。显著抑制了动脉粥样硬化疾病的发展,认为其机制可能是通过NF- κ B/PPAR γ 途径改善动脉粥样硬化^[6]。若长期动脉血管因炎症、动脉粥样硬化斑块形成或血栓形成导致管腔狭窄,而使血流减少或中断,进而出现急性脑血管缺血与脑梗死,同时继发局限性或广泛性的脑水肿。而黄芪甲苷可下调缝隙连接蛋白Cx43,激活c-

Jun 氨基末端激酶(JNK)和细胞外调节蛋白激酶(ERK)途径减少水通道蛋白4(AQP4),进而缓解脑血管缺血性脑水肿^[7-8]。由此,黄芪甲苷可通过抗炎、抗氧化、抑制基质金属蛋白酶、激活JNK和ERK通路等多种途径保护脑血管,减少血管损伤。

1.2 保护脑神经 中医所言“心藏脉,脉舍神”心脑共主神明。故神明失常易出现某些认知障碍性神经性病变。目前,黄芪甲苷被提议是预防伴随认知障碍的神经性病变的潜力药物^[9]。黄芪甲苷可显著减弱海马中神经元凋亡,SOD和脂质过氧化标记物的水平,包括MDA和4-羟基-2-壬烯醛,降低DNA损伤产生的8-羟基-2-脱氧鸟苷(8-OHdG)的表达,显著抑制海马中的星形胶质细胞和小胶质细胞活化,是神经退行性疾病的有效抗氧化剂^[10]。SUN等^[11]认为黄芪甲苷不仅减少细胞内ROS的生成并减少线粒体超氧化物,还可通过抑制富含 β 淀粉样蛋白1-42($A\beta_{1-42}$)环境中线粒体通透性过渡孔(mPTP)的开放,增加ATP产生和细胞色素C氧化酶的活性,阻止了细胞色素C氧化酶释放,降低了B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)家族的Bcl-2相关X蛋白(Bax)的表达,并切割了半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3),提高了Bcl-2的表达,数据表明黄芪甲苷通过抑制mPTP的开放和ROS的产生来阻止 $A\beta_{1-42}$ 诱导的神经母细胞瘤的细胞凋亡。ZHU等^[12]研究表明黄芪甲苷可显著降低青霉素诱导的癫痫模型大鼠磷酸化丝裂原活化蛋白激酶(p-MAPK)家族蛋白水平的升高,明显逆转下调原发星形胶质细胞活力/细胞增殖,抑制了星形胶质细胞炎症因子,认为其减弱癫痫机制可能与抑制激活MAPK信号传导途径有关。LI等^[13]体外研究证明黄芪甲苷可抑制U251细胞的增殖,甚至细胞的迁移和侵袭能力,体内研究减弱神经胶质瘤的生长,显著降低增殖细胞核抗原(PCNA),增殖细胞的相关抗原(Ki67),基质金属蛋白酶-2(MMP-2),基质金属蛋白酶9(MMP-9)和血管内皮生长因子(VEGF)的水平。其机制与抑制激活MAPK/ERK信号通路有关。不仅如此,黄芪甲苷是天然的PPAR γ 激动剂,可通过促进神经干细胞增殖和分化对基于干细胞疗法的阿尔兹海默症有改善作用^[14]。YIN等^[15]研究表明黄芪甲苷能显著减轻脑缺血再灌注损伤大鼠的神经功能缺损,并减少了脑梗塞和神经元凋亡,抑制Fas,FasL,细胞凋亡执行半胱氨酸蛋白酶-8(Caspase-8)和Bax/Bcl-2的mRNA上调,此外,缺血再灌注后凋亡细胞因子Caspase-8,Bid,Caspase-3和细胞色素C氧化酶

(CytoC)的蛋白水平也受到抑制,这表明黄芪甲苷可能通过抑制死亡受体关键因子的活化来减轻缺血再灌注诱导的细胞凋亡途径和线粒体途径。

2 对心脏的保护作用

2.1 保护心肌细胞 GONG等^[16]建立心肌梗死(MI)的动物模型应用黄芪甲苷后,显著降低了MI大鼠梗塞体积,射血分数,缩短分数和左室收缩压,并显著增加了左心室舒张末期内径,并且,黄芪甲苷还降低了MI大鼠中miR-23a和miR-92a的表达升高,认为其可能通过下调miR-23a和miR-92a以及激活磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)和MAPK/ERK信号通路来保护心肌细胞免受缺氧引起的损伤。除此之外,黄芪甲苷可下调TLR4/NF- κ B信号通路并抑制心肌细胞凋亡,从而减轻MI大鼠损伤,实现抗心肌细胞凋亡这一效果^[17]。并且黄芪甲苷可通过上调Nrf2,血红素加氧酶-1(HO-1),刺激Nrf2/HO-1信号通路部分改善心脏功能并抑制心脏肥大^[18]。对于心肌细胞凋亡,心肌成纤维细胞增殖,电针和黄芪甲苷明显抑制转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)的增加,从而抑制Smad2,Smad3,Smad4的增加,增加Smad7的表达,阻断TGF- β 信号转导途径,减轻心肌纤维化程度,保护心肌细胞^[19]。LU等^[20]研究表明黄芪甲苷可逆转血管紧张素II(Ang II)诱导的血管平滑肌细胞(VSMC)中的线粒体功能障碍,增加了线粒体耗氧率(OCR),三磷酸腺苷(ATP)产生和线粒体DNA(mtDNA)含量,并逆转了在VSMC中发生的线粒体形态变化。通过抑制ROS过度产生以及促进线粒体自噬和线粒体生物发生而介导的,证明了黄芪甲苷通过抗氧化性能保护心肌细胞。黄芪甲苷可抑制H₂O₂诱导的心肌细胞损伤细胞凋亡,乳酸脱氢酶(LDH)和ROS释放减少,促进了心肌细胞的存活,线粒体膜电位稳定,细胞内钙超载降低。而线粒体三磷酸腺苷敏感性钾通道(mitoKATP)抑制剂5-羟基癸酸酯(5-HD)可以部分逆转黄芪甲苷的保护作用,认为mitoKATP的激活可能是这种保护机制的基础^[21]。

2.2 减轻心肌缺血再灌注损伤 在心肌缺血再灌注损伤(MIRI)模型大鼠中,经黄芪甲苷干预后缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)及其下游基因诱导型一氧化氮合酶(iNOS)明显上调,缺血后心脏功能恢复,冠状动脉血流中的LDH释放得到改善,心肌梗死面积减小,心肌细胞凋亡数量减少,逆转了抗凋亡蛋白Bcl-2的上调和促凋亡蛋白Caspase-3的下调。认为激活HIF-1 α 信号减轻了心肌缺血再灌注损伤^[22]。

而且,黄芪甲苷还可增加PI3K/Akt和糖原合酶激酶3 β (GSK3 β)蛋白以及磷酸化形式p-Akt, p-GSK3 β , 调节PI3K/Akt/GSK3 β 信号通路减轻大鼠MIRI^[23]。

2.3 调控能量代谢 心脏能量代谢异常导致心脏肥大,并且缺血早期就参与能量代谢的损伤。黄芪甲苷预处理可显著降低心室肌细胞(NRVM)中的表面积和蛋白质含量,并下调心钠素(ANP)和脑钠素(BNP)mRNA表达,增加ATP/AMP,并降低游离脂肪酸(FFA)的含量。还增加大鼠和NRVM中ATP5D, ATP合酶和PGC-1 α 的亚基的蛋白表达,抑制p65的移位和NF- κ B的亚基核易位,表明黄芪甲苷通过调节NF- κ B/PGC-1 α 信号介导的能量合成来预防异丙肾上腺素诱导的心肌肥大^[24]。同样, TU等^[25]认为黄芪甲苷对能量代谢的有益作用始于缺血阶段,通过建立IRI模型,经预处理黄芪甲苷可降低心肌血流量,心肌细胞凋亡和心肌梗塞,并且ATP/ADP和ATP/AMP增加,ATP5D蛋白和mRNA增加, p-MLC2和血清cTnI降低,说明黄芪甲苷可预防IRI引起的心脏功能障碍,并通过调节能量代谢来维持心肌结构的完整性。

2.4 抑制钙超载 钙敏感受体(CaSR)的激活会导致心脏损伤,黄芪甲苷显著提高细胞活力并减少LDH释放,减弱心肌细胞凋亡,降低[Ca²⁺]_i和CaSR表达,并增加ERK1/2磷酸化水平,通过抑制CaSR/ERK1/2和相关的凋亡信号通路来减轻MIRI损伤^[26]。LU等^[27]研究认为黄芪甲苷不仅减轻了大鼠心肌组织和H9C2细胞中氯化钆(GdCl₃)诱导的心脏肥大和细胞凋亡,同时减轻对心脏功能、线粒体结构和线粒体膜电位(MMP)的损伤。更重要的是,黄芪甲苷预处理同样抑制[Ca²⁺]_i和CaSR表达,其作用类似于CaSR拮抗剂NPS2143。此外,黄芪甲苷治疗可抑制CaSR,钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶II(CaMK II),钙调神经磷酸酶(CaN)活化并抑制T细胞活化核因子3(NFAT3)核易位。使用慢病毒感染的机理分析表明,CaSR过表达激活了CaMK II和CaN信号传导途径,而Iso增强了这种反应。结果表明,CaSR介导的[Ca²⁺]_i和CaMK II和CaN信号通路的变化使得心脏肥大和细胞凋亡,同时参与了黄芪甲苷对心脏损伤的保护作用。

3 对血管内皮的保护作用

3.1 保护内皮细胞 血管内皮细胞充当循环血液和血管壁之间的选择性屏障,并在心血管疾病的发生和发展中起重要作用,作为血液与脑实质之间的第一屏障^[28]。黄芪甲苷还可通过增加Nrf2和HO-1

表达,激活Nrf2通路产生抗氧化应激作用,缓解内皮损伤^[29]。对于糖尿病模型大鼠胸主动脉,黄芪甲苷能增加体内NO的产生和内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的表达,降低氧化应激和钙蛋白酶-1(Calpain-1)来改善内皮功能障碍^[30]。除此之外,还可抑制高糖诱导的人脐静脉内皮细胞(HUVEC)中TNF- α 和IL-1 β 的蛋白和mRNA表达水平,降低磷酸化c-Jun氨基末端蛋白激酶(p-JNK)、磷酸化凋亡信号调节激酶1(p-ASK1),细胞色素C,活化的细胞凋亡执行蛋白半胱氨酸蛋白酶-9(cleaved Caspase-9), cleaved Caspase-3的表达以及相对比例HUVEC中Bax/Bcl-2,保护糖尿病大血管内皮细胞^[31]。对于急性血管内皮细胞损伤的保护,黄芪甲苷可激活TLR4/NF- κ B p65信号通路抑制炎症因子的分泌^[32],或抑制JNK信号通路过度激活,减少细胞炎症反应^[33]。QIAN等^[34]认为黄芪甲苷可通过血凝集素样氧化低密度脂蛋白受体1/NOD样受体热蛋白结构域3(LOX-1/NLRP3)途径保护EPC免受oxLDL诱导的内皮细胞功能障碍。黄芪甲苷通过ERK1/2途径促进EA-hy926细胞增殖和血管生成,并且它也是VEGF的调节剂^[35]。黄芪甲苷还通过活化PI3K/Akt信号通路激活低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α),上调VEGF水平,抑制缺氧诱发的内皮细胞凋亡,促进血管内皮细胞的增殖和体外离体管腔的形成^[36]。黄芪甲苷抑制血管平滑肌细胞中的自噬和矿化与lncRNAH19和DUSP5介导的ERK信号传导的关系^[37-38]。

3.2 调控血管内皮细胞连接 紧密连接(TJ)是血管内皮细胞的主要连接方式。而脑毛细血管内皮细胞间的连接方式与全身其他部位的毛细血管内皮细胞的连接形式不同,几乎都属于TJ^[39]。黄芪甲苷能上调TJ相关蛋白表达,保护屏障完整性。张乐裕等^[40]研究表明黄芪甲苷不仅显著降低体外血脑屏障损伤模型(BBB)中细胞凋亡执行蛋白Caspase-3的表达水平,且BBB内皮细胞间相关连接蛋白闭锁小环蛋白-1(ZO-1),闭合蛋白-5(Claudin-5),咬合蛋白(Occludin)的表达水平显著增加。同样模型, LI等^[41]也得出一样结论,黄芪甲苷能增加ZO-1和Occludin表达水平,并激活小鼠的Nrf2信号通路,保护血脑屏障完整性。血脑屏障一旦恢复,血脑通透性正常,血液循环稳定,脑功能正常执行。

4 结语与讨论

因黄芪味甘、性微温,其气乃升,故补气活血,通行血脉。中医认为血脉是心脑血管相关的内在物质

基础,心、脑、血、脉四者密切相连,构成血液循环系统。《黄帝内经·灵枢·平人绝谷》曰:“血脉合利,精神乃居”“心藏神”,《医学入门》曰:“神者,气血所化生之本也”。而黄芪甲苷是黄芪有效活性成分之一,尤在心脑血管疾病方面具有广泛的药理学作用。可通过影响脑血管、脑神经功能,防治脑部疾病;抑制心肌细胞纤维化、细胞凋亡来改善心肌重塑,保护心肌细胞,还具有抑制钙超载、改善能量代谢作用,保证心肌正常工作的能量需求,对心脏起保护作用。在血管屏障中黄芪甲苷既能保护血管内皮细胞,又能调控血管内皮细胞紧密连接,使得血液在脉道内平滑运行。在预防心脑血管疾病的发生发展中起重要作用。可见,这些药理作用证实了黄芪作为补气之要药,补药之长,不仅生品甘温升发,擅通益上中下三焦之气,且质轻薄善走,又有行血摄血之寓意,并且,其有效活性中的黄芪甲苷似乎更专于这一点。气为血之帅,包含气能生血,气能行血,气能摄血。在脉道中如何生血、行血和摄血,其活性成分黄芪甲苷在各种机制通路内具体行使何种角色,尤在相关补气活血药理学作用方面,是否是黄芪补气活血作用物质基础,还需进一步研究和深入探讨。另外,对于心血管疾病,总属是一个慢性进行性类疾病,其涉及疾病的发病机制均复杂,是多系统、多细胞间分子相互作用的结果。单一层次的技术研究显然是不够的。如今,许多新兴的系统生物学技术,包括代谢组学、基因组学、转录组学、蛋白质组学以及宏基因组学等多种组学,从整体动态性、多层次立体的角度去探寻生命活动轨迹的特点,与中医“整体观念、辨证论治”的观点相似,弥合了目前所需要的研究需求和可用工具来描绘中医药本质内涵的全貌。并且中药与西药最大的区别也在于中药化学成分复杂,共同限制了中医药的发展道路,因此,可从这多种组学方面对中医药治疗心血管疾病进行科学性整体研究。这为未来临床工作者在心脑血管疾病的临床治疗提供更安全可靠的依据,同时也为中医药新药创新研发提供更坚实有力的理论基础。

[参考文献]

- [1] 赵冬. 新中国成立70年来我国人群血脂流行病学研究回顾与进展[J]. 中国医药, 2019, 14(10): 1441-1444.
- [2] 胡皓. 从“络脉空虚”论治缺血性心脑血管病[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(23): 17-19.
- [3] 王燕华. 冠心病不稳定型心绞痛中医证型与冠状动

脉 Gensini 评分、血浆促动脉硬化指数(AIP)相关性研究[D]. 福州:福建中医药大学, 2019.

- [4] 蒋微, 蒋式骊, 刘平. 黄芪甲苷的药理作用研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(9): 2121-2124.
- [5] CAO J Y, CHEN Z Y, ZHU Y R, et al. Huangqi-Honghua combination and its main components ameliorate cerebral infarction with Qi deficiency and blood stasis syndrome by antioxidant action in rats[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 155: 1053-60.
- [6] SUN B, RUI R P, PAN H Y, et al. Effect of combined use of astragaloside IV and Atorvastatin (AV) on expression of PPAR- γ and inflammation-associated cytokines in atherosclerosis rats[J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 6229-6236.
- [7] CHU H L, HUANG C Y, GAO Z D, et al. Reduction of ischemic brain edema by combined use of paeoniflorin and astragaloside IV via down-regulating connexin 43[J]. Phytother Res, 2017, 31: 1410-1418.
- [8] 赵剑, 刘广辉, 梁亮, 等. 黄芪甲苷对大鼠脑出血后脑水肿及水通道蛋白4表达的影响[J]. 宁夏医科大学学报, 2015(8): 4, 27-30, 34.
- [9] ZHENG J, YIN F, JIN G Q, et al. *In vitro* neuroprotection of rat hippocampal neurons by manninotriose and astragaloside IV against corticosterone-induced toxicity[J]. Molecules, 2018, 23: 3329.
- [10] KIM S, KANG I H, NAM J B, et al. Ameliorating the effect of astragaloside IV on learning and memory deficit after chronic cerebral hypoperfusion in rats[J]. Molecules, 2015, 20: 1904-21.
- [11] SUN Q, JIA N, WANG W, et al. Protective effects of astragaloside IV against amyloid beta1-42 neurotoxicity by inhibiting the mitochondrial permeability transition pore opening[J]. PLoS One, 2014, 9: e98866.
- [12] ZHU X M, CHEN Y, DU Y P, et al. Astragaloside IV attenuates penicillin-induced epilepsy via inhibiting activation of the MAPK signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(1): 643-647.
- [13] LI B, WANG F, LIU N T, et al. Astragaloside IV inhibits progression of glioma via blocking MAPK/ERK signaling pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 491: 98-103.
- [14] WANG X, WANG Y, HU J P, et al. Astragaloside IV, a natural PPAR γ agonist, reduces A β production in Alzheimer's disease through inhibition of BACE1[J]. Mol Neurobiol, 2017, 54: 2939-2949.
- [15] YIN F, ZHOU H, FANG Y, et al. Astragaloside IV alleviates ischemia reperfusion-induced apoptosis by inhibiting the activation of key factors in death receptor pathway and mitochondrial pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2019, 248: 112319.
- [16] GONG L, CHANG H, ZHANG J, et al. Astragaloside

- IV protects rat cardiomyocytes from hypoxia-induced injury by down-regulation of miR-23a and miR-92a [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49: 2240-2253.
- [17] LU M, TANG F, ZHANG J, et al. Astragaloside IV attenuates injury caused by myocardial ischemia/reperfusion in rats via regulation of toll-like receptor 4/nuclear factor- κ B signaling pathway [J]. *Phytother Res*, 2015, 29: 99-606.
- [18] NIE P, MENG F, ZHANG J, et al. Astragaloside IV exerts a myocardial protective effect against cardiac hypertrophy in rats, partially via activating the Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, doi:10.1155/2019/4625912.
- [19] 李家深, 朱晓宇, 卢美丽, 等. 电针和黄芪甲苷联合干预对心肌纤维化大鼠心肌肥大和TGF- β_1 /Smad信号的影响[J]. *针刺研究*, 2017, 42: 477-81.
- [20] LU Y, LI S, WU H, et al. Beneficial effects of astragaloside IV against angiotensin II-induced mitochondrial dysfunction in rat vascular smooth muscle cells [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 36: 1223-1232.
- [21] GUAN F Y, YANG S J, LIU J X, et al. Effect of Astragaloside IV against rat myocardial cell apoptosis induced by oxidative stress via mitochondrial ATP-sensitive potassium channels [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12: 371-376.
- [22] SI J, WANG N, WANG H, et al. HIF-1 α signaling activation by post-ischemia treatment with astragaloside IV attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *PLoS One*, 2014, 9: e107832.
- [23] WEI D, XU H, GAI X, et al. Astragaloside IV alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury in rats through regulating PI3K/Akt/GSK-3 β signaling pathways [J]. *Acta Cir Bras*, 2019, 34: e201900708.
- [24] ZHANG S, TANG F, YANG Y, et al. Astragaloside IV protects against isoproterenol-induced cardiac hypertrophy by regulating NF- κ B/PGC-1 α signaling mediated energy biosynthesis [J]. *PLoS One*, 2015, 10: e0118759.
- [25] 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: 736-747.
- [26] YIN B, HOU X W, LU M L, Astragaloside IV attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury in rats via inhibition of calcium-sensing receptor-mediated apoptotic signaling pathways [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40: 599-607.
- [27] LU M, LENG B, HE X, et al. Calcium sensing receptor-related pathway contributes to cardiac injury and the mechanism of astragaloside IV on cardioprotection [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1163.
- [28] 赵晓平. 中西医结合神经外科研究与实践 [M]. 西安: 西安交通大学出版社, 2017: 55.
- [29] ZHU Z S, LI J Y, ZHANG X R. Astragaloside IV protects against oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL)-induced endothelial cell injury by reducing oxidative stress and inflammation [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 2132-2140.
- [30] NIE Q, ZHU L, ZHANG L, et al. Astragaloside IV protects against hyperglycemia-induced vascular endothelial dysfunction by inhibiting oxidative stress and Calpain-1 activation [J]. *Life Sci*, 2019, 232: 116662.
- [31] YOU L Z, FANG Z H, SHEN G M, et al. Astragaloside IV prevents high glucose-induced cell apoptosis and inflammatory reactions through inhibition of the JNK pathway in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19: 1603-1612.
- [32] 战云, 张英杰, 冷彬. 黄芪甲苷通过TLR4/NF- κ B通路改善脂多糖诱导的急性血管内皮损伤 [J]. *中药药理与临床*, 2018(3): 77-80
- [33] 尤良震. 黄芪甲苷通过JNK信号通路对高糖诱导的人脐静脉内皮细胞炎性损伤的保护作用机制研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2017.
- [34] QIAN W B, CAI X R, QIAN Q H, et al. Astragaloside IV protects endothelial progenitor cells from the damage of ox-LDL via the LOX-1/NLRP3 inflammasome pathway [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 2579-2589.
- [35] WANG S, CHEN J, FU Y, et al. Promotion of astragaloside IV for EA-hy926 cell proliferation and angiogenic activity via ERK1/2 pathway [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2015, 15: 4239-4244.
- [36] 司静文. 基于血管新生与成熟的HIF-1 α 信号机制揭示黄芪甲苷IV治疗心肌梗死的新机制 [D]. 西安: 第四军医大学, 2014.
- [37] SONG Z, WEI D, CHEN Y, et al. Association of astragaloside IV-inhibited autophagy and mineralization in vascular smooth muscle cells with lncRNA H19 and DUSP5-mediated ERK signaling [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 364: 45-54.
- [38] LENG B, TANG F, LU M, et al. Astragaloside IV improves vascular endothelial dysfunction by inhibiting the TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. *Life Sci*, 2018, 209: 111-121.
- [39] 曹献英, 琳琳. 应用生理学 [M]. 中国科学技术大学出版社, 2015: 45.
- [40] 张乐裕, 刘晨阳, 于顾然. 黄芪甲苷对A β_{1-42} 诱导的体外血脑屏障模型损伤的影响及机制探究 [J]. *中草药*, 2018, 49(17): 4099-4105.
- [41] LI H L, WANG P, HUANG F, et al. Astragaloside IV protects blood-brain barrier integrity from LPS-induced disruption via activating Nrf2 antioxidant signaling pathway in mice [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 340: 58-66.

[责任编辑 孙丛丛]