

中图分类号: R969.1; R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2026)16-0148-05

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.16.029



黄芪甲苷对神经系统的保护作用研究进展*

刘洪凤¹, 刘琦², 霍楠楠³, 韩智学¹, 李旭¹, 郑天翼¹, 陈玥佟¹, 崔长健^{1△}

(1. 牡丹江医科大学, 黑龙江 牡丹江 157011; 2. 牡丹江医科大学附属红旗医院, 黑龙江 牡丹江 157011; 3. 黑龙江省齐齐哈尔建华医院, 黑龙江 齐齐哈尔 161000)

摘要:目的 探讨黄芪甲苷对神经系统的保护作用及其潜在作用机制。方法 计算机检索 Web of Science、PubMed、中国知网和万方数据库自建库起至 2025 年 1 月关于黄芪甲苷的神经系统保护作用及其潜在机制的相关文献。系统梳理黄芪甲苷在脑缺血损伤、神经退行性疾病(阿尔茨海默病、帕金森病)、脊髓损伤和周围神经病变(糖尿病周围神经病变、化学治疗诱导的周围神经病变)中的相关研究,结合现代药理学成果,归纳其多靶点调控机制。结果 黄芪甲苷通过抗凋亡[如磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)、B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)/Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)]、自噬调节、抗炎[如核因子 κ B(NF- κ B)、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)炎症小体抑制]、抗氧化应激[如核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)/抗氧化反应元件(ARE)激活]、促进神经修复和血管新生、调节神经营养因子[如脑源性神经营养因子(BDNF)/酪氨酸激酶受体 B(TrkB)、神经生长因子(NGF)]等多层次机制,协同维持神经细胞稳态,促进损伤修复。黄芪甲苷对脑缺血损伤、神经退行性疾病、脊髓损伤和周围神经病变均具有显著的保护作用。结论 黄芪甲苷通过多靶点、多通路协同作用在多种神经系统疾病中展现出独特的神经保护优势,具有较高的研究价值和临床应用潜力,有望为神经系统疾病的治疗提供创新药物和解决方案。

关键词: 黄芪甲苷; 神经系统; 保护作用; 作用机制

Research Progress on the Neuroprotective Effects of Astragaloside IV

Liu Hongfeng¹, Liu Qi², Huo Nannan³, Han Zhixue¹, Li Xu¹, Zheng Tianyi¹, Chen Yuetong¹, Cui Changjian^{1△}

(1. Mudanjiang Medical University, Mudanjiang, Heilongjiang 157011, China; 2. Hongqi Hospital Affiliated to Mudanjiang Medical University, Mudanjiang, Heilongjiang 157011, China; 3. Qiqihar Jianhua Hospital, Qiqihar, Heilongjiang 161000, China)

Abstract: Objective To investigate the neuroprotective effects of astragaloside IV and its potential mechanisms of action. **Methods** Literature related to the neuroprotective effects and potential mechanisms of astragaloside IV was retrieved by computer search from Web of Science, PubMed, CNKI, and Wanfang databases from their inception to January 2025. Studies on astragaloside IV in cerebral ischemic injury, neurodegenerative diseases (Alzheimer's disease, Parkinson's disease), spinal cord injury, and peripheral neuropathy (diabetic peripheral neuropathy, chemotherapy-induced peripheral neuropathy) were systematically reviewed. Combined with modern pharmacological findings, its multi-target regulatory mechanisms were summarized. **Results** Astragaloside IV exerts neuroprotective effects through multi-level mechanisms, including anti-apoptosis [such as phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt), B-cell lymphoma-2 (Bcl-2)/Bcl-2-associated X protein (Bax)], autophagy regulation, anti-inflammation [such as nuclear factor kappa B (NF- κ B), NOD-like receptor pyrin domain-containing protein 3 (NLRP3) inflammasome inhibition], anti-oxidative stress [such as nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)/antioxidant response element (ARE) activation], promotion of neural repair and angiogenesis, and regulation of neurotrophic factors [such as brain-derived neurotrophic factor (BDNF)/tropomyosin receptor kinase B (TrkB), nerve growth factor (NGF)]. These mechanisms synergistically maintain neuronal homeostasis and promote injury repair. Astragaloside IV exhibits significant protective effects against cerebral ischemic injury, neurodegenerative diseases, spinal cord injury, and peripheral neuropathy. **Conclusion** Astragaloside IV demonstrates unique neuroprotective advantages in various neurological diseases through multi-target, multi-pathway synergistic actions, showing high research value and clinical application potential. It holds promise as an innovative therapeutic agent for the treatment of neurological disorders.

Key words: astragaloside IV; nervous system; protective effects; mechanism of action

神经系统疾病涵盖脑卒中、阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)、脊髓损伤、周围神经病变等^[1],可导致运动障碍、肌无力等,已成为全球范围内致残和致死的主要病因。黄芪为临床常用的补气类中药,其有效成分主

* 基金项目:黑龙江省省属高等学校基本科研业务费科研项目[2022-KYYWF-0706];黑龙江省卫生健康委员会科研课题[20220202020597];牡丹江医科大学博士科研启动基金项目[2023-MYBSKY-010]。

第一作者:刘洪凤,女,博士研究生,教授,研究方向为物质依赖及中医药现代药理学,(电子信箱)hanliu221911@163.com。

△通信作者:崔长健,男,硕士研究生,助理实验师,研究方向为药理学和毒理学,(电子信箱)473888239@qq.com。

要包括黄芪多糖、皂苷、黄酮等,其中主要活性成分黄芪甲苷多靶点、多通路的作用机制为预防和治疗神经系统疾病提供了新思路。为此,系统梳理了 Web of Science、PubMed、中国知网和万方数据库自建库起至 2025 年 1 月关于黄芪甲苷的神经系统保护作用及其潜在机制的相关文献,旨在为黄芪甲苷的临床转化及新型神经保护药物的研发提供理论依据。现报道如下。

1 对脑缺血损伤的防护作用

1.1 抗细胞凋亡和促神经存活

脑缺血后神经元凋亡是导致神经功能损伤的核心病理环节。研究表明,黄芪甲苷可通过多种途径抑制细胞凋亡^[2]。Yin 等^[3]在大脑中动脉闭塞(MCAO)大鼠模型中发现,黄芪甲苷显著改善了神经功能缺损,减少了脑梗死体积和神经元凋亡,其机制与抑制死亡受体和线粒体凋亡通路关键因子有关。另有研究进一步证实,黄芪甲苷可增加微管相关蛋白 1 轻链 3(LC3) II / LC3 I 比值,通过促进自噬水平下调神经元凋亡^[4]。

1.2 抗炎和抗氧化应激

炎症反应和氧化应激是脑缺血-再灌注损伤的关键病理机制。黄芪甲苷通过双重调控机制发挥保护作用,在抗炎方面,Wu 等^[5]在大脑中动脉闭塞/再灌注(MCAO/R)小鼠模型和脂多糖(LPS)刺激的小鼠小胶质细胞系(BV-2)中发现,黄芪甲苷可显著抑制白细胞介素(IL)-6、IL-1 β 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的 mRNA 表达水平,同时有效上调抗炎细胞因子 IL-10 和精氨酸酶-1(Arg-1)的表达;其作用机制可能为,黄芪甲苷通过刺激磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)信号通路抑制核因子 κ B(NF- κ B)激活,阻断炎症反应,从而发挥神经保护作用。在抗氧化方面,Wang 等^[6]报道,黄芪甲苷可通过激活泛素结合蛋白 P62(P62)/胞质接头蛋白(Keap1)/核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)信号通路抑制铁死亡,从而减轻脑缺血-再灌注损伤。此外,Xiao 等^[7]在 MCAO/R 大鼠模型和氧糖剥夺/复氧(OGD/R)细胞模型中证实,黄芪甲苷可上调 Nrf2 蛋白表达水平并促进其向细胞核转移,加速 Nrf2 激活;同时,黄芪甲苷还能降低 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)、胱天蛋白酶-1(Caspase-1)、IL-1 β 、GSDMD 和 GSDMD-N 蛋白表达水平,抑制 NLRP3 炎性小体介导的细胞焦亡,且该效应部分依赖于 Nrf2 的激活。上述研究结果表明,黄芪甲苷可通过抗炎与抗氧化通路的协同作用,在脑缺血-再灌注损伤中发挥多层次的神经保护效应。

1.3 促进神经修复和血管新生

黄芪甲苷通过调节神经营养因子和血管生成因子,加速脑缺血后神经修复。Ni 等^[8]在 MCAO 大鼠模型

中发现,黄芪甲苷治疗可显著改善神经行为缺陷,并通过上调脑源性神经营养因子(BDNF)-酪氨酸激酶受体 B(TrkB)信号通路促进海马区神经发生。Li 等^[9]的研究证实,黄芪甲苷可通过过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)信号通路促进小胶质细胞/巨噬细胞向 M2 抗炎表型极化,同时增加 BDNF、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)和血管内皮生长因子(VEGF)的蛋白表达,从而增强脑缺血-再灌注损伤后的神经发生与血管新生。在血管新生方面,Shi 等^[10]在远端大脑中动脉闭塞(dMCAO)小鼠模型中发现,黄芪甲苷(20 mg/kg)给药 14 d 后可显著改善模型小鼠长期神经功能,促进脑血流恢复,并增加梗死周围皮质的微血管密度及微血管周围星形胶质细胞和周细胞的覆盖,进一步证实,黄芪甲苷可通过激活 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路上调 VEGF 的表达,从而促进内皮细胞增殖和管腔形成。

2 在神经退行性疾病中的应用

2.1 AD

AD 特征性病理改变包括 β -淀粉样蛋白(A β)沉积和 Tau 蛋白过度磷酸化。研究表明,黄芪甲苷可通过多途径干预 AD 进程,例如,Wang 等^[11]在淀粉样前体蛋白/早老蛋白 1(APP/PS1)小鼠模型中发现,黄芪甲苷作为一种天然 PPAR γ 激动剂,可抑制 β -分泌酶(BACE1)活性,减少 A β 生成,降低脑内 A β 斑块沉积;此外,黄芪甲苷还可通过调节小胶质细胞极化发挥抗炎作用。网络药理学与验证实验表明,黄芪甲苷可逆转 A β 注射大鼠的小胶质细胞极化异常^[12]。Wang 等^[13]在 A β 诱导的 AD 小鼠模型中进一步证实,黄芪甲苷可改善空间记忆能力、减轻焦虑样行为,显著降低海马区 A β 蛋白表达水平并减轻神经元丢失。

2.2 PD

PD 核心病理特征是中脑黑质多巴胺能神经元变性。黄芪甲苷通过抗氧化、抗炎和调节线粒体功能发挥保护作用。在 6-羟基多巴胺(6-OHDA)诱导的 PD 细胞模型中,黄芪甲苷可通过激活 Janus 激酶 2(JAK2)/信号转导及转录激活因子 3(STAT3)信号通路,增强细胞活力,抑制细胞凋亡、炎症和氧化应激^[13]。此外,黄芪甲苷还可调节 α -突触核蛋白(α -Syn)病理。例如,Wang 等^[14]研究发现,黄芪甲苷通过抑制星形胶质细胞中主要组织相容性复合体 II(MHC II)介导的抗原呈递,阻断 α -Syn 特异性 CD4+T 细胞的激活,从而保护多巴胺能神经元。

3 对脊髓损伤的防护作用

脊髓损伤后,黄芪甲苷通过调控炎症微环境和促进神经再生发挥保护效应。研究显示,川芎嗪(TMPZ)

与黄芪甲苷联用可通过影响长链非编码RNA Opa相互作用蛋白5(lncRNA OIP5) - AS1 - 沉默信息调节因子1(Sirt1) - NF - κ B通路,改善脊髓损伤后星形胶质细胞的A1 / A2极化失调,减轻神经炎症^[15]。Lin等^[16]研究发现,黄芪甲苷可通过抑制mTORC1信号通路,同时调控小胶质细胞和神经元:一方面促进小胶质细胞向M2型极化、减轻神经炎症;另一方面通过调节自噬保护神经元免受凋亡,从而促进急性脊髓损伤后的功能恢复。此外,黄芪甲苷还可通过促进转录因子EB(TFEB)表达,调控铁死亡,减轻脊髓损伤后的氧化损伤^[17]。在药物递送方面,有研究者将黄芪甲苷封装于脱铁蛋白(HFn)腔体内,经MnO₂原位生物矿化合成了HFn[®]MnO₂ / AS纳米颗粒,并将其分散于壳聚糖 / 聚乙烯醇 / 戊二醛 / β - 甘油磷酸钠(CGPG)水凝胶中,形成CGPG - HFn[®]MnO₂ / AS可注射温敏水凝胶;该水凝胶能有效清除活性氧(ROS),改善脊髓损伤(SCI)后氧化应激微环境,并通过调节Sirt1信号抑制氧化应激诱导的铁死亡,促进神经细胞迁移和修复^[18]。

4 对周围神经病变的防护作用

4.1 糖尿病周围神经病变(DPN)

DPN是糖尿病常见并发症,其发病与氧化应激、炎症和代谢紊乱密切相关。黄芪甲苷可通过抑制醛糖还原酶活性、减少晚期糖基化终末产物积累,并增强神经组织中Na⁺, K⁺ - 三磷酸腺苷(ATP)酶活性,改善神经功能^[19]。Ben等^[20]在链脲佐菌素(STZ)联合高脂饮食诱导的DPN大鼠模型中证实,黄芪甲苷[60 mg / (kg·d)]连续治疗12周后,可显著改善神经传导速度、减轻机械性异常疼痛,其机制可能为通过上调Sirt1表达、下调乙酰化p53及动力相关蛋白1(Drp1),上调B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2) / Bcl-2相关X蛋白(Bax)比值,抑制背根神经节线粒体依赖性细胞凋亡。Wei等^[21]在高糖培养的雪旺细胞中发现,黄芪甲苷可通过有效缓解氧化应激和线粒体自噬过度激活,维持高糖条件下雪旺细胞的线粒体功能。Yin等^[22]进一步揭示,黄芪甲苷可通过上调miR-155表达,抑制PI3K / Akt / mTOR信号通路激活,增强自噬活性,从而减轻雪旺细胞凋亡和髓鞘损伤。此外,黄芪甲苷与维生素D联合应用于DPN大鼠模型中显示出协同效应,可显著改善感觉和运动神经传导速率,减轻神经纤维髓鞘结构损伤,其机制涉及抗氧化、抗炎及促进细胞修复^[23]。

4.2 化学治疗诱导的周围神经病变(CIPN)

相关药物(如奥沙利铂、紫杉醇、顺铂)常导致周围神经毒性。Yi等^[24]在奥沙利铂诱导的周围神经毒性大鼠模型中发现,黄芪甲苷(5, 10, 20 mg / kg,每日口服,连续4周)可剂量依赖性地减轻机械性异常疼痛和冷异

常性疼痛,改善坐骨神经和背根神经节的病理损伤;机制上,黄芪甲苷可上调神经营养因子NGF水平,同时降低TNF - α 和IL - 6等炎症因子水平,并抑制脊髓前角离子化钙结合适配分子1(Iba-1)的激活。

5 展望

近年来,尽管黄芪甲苷在神经保护领域展现显著潜力,但从基础探索到临床转化仍存在诸多亟待突破的瓶颈,严重制约其应用价值挖掘。黄芪甲苷的脑生物利用度受到血脑屏障(BBB)处P - 糖蛋白(P - gp)介导的外排限制,影响其中枢神经系统疗效^[25],提示黄芪甲苷仍存在药物代谢动力学的局限性。黄芪甲苷的作用机制研究呈“多靶点”表象下的模糊化,现有多数研究仅证实黄芪甲苷与信号通路的关联性,缺乏药物与核心靶点蛋白的直接相互作用验证,详细机制复杂仍需进一步解析。研究模型存在临床转化短板,多数研究仍停留在细胞和动物层面,体外依赖的PC12细胞与中枢神经元生理特性差异显著,动物模型多模拟疾病急性期,难以复现临床患者的并发症共存、病程渐进等复杂特征,缺乏器官芯片、类器官等更接近人体的模型验证。此外,黄芪甲苷实验剂量无统一标准、对照设置不完善等规范性问题,进一步降低了研究结论的可信度和可重复性。

黄芪甲苷对神经保护领域的研究目前缺乏大样本临床试验验证,故临床转化不足。未来研究可聚焦以下几个方面:一是新型制剂的研发,通过纳米颗粒(如脂质体、外泌体)包载提升黄芪甲苷脑靶向性;二是机制深度的探索,利用单细胞测序、空间转录组学技术揭示黄芪甲苷作用的细胞异质性;三是临床研究的推进,开展黄芪甲苷联合标准化治疗的随机对照试验,评估其临床安全性与有效性。

6 小结

黄芪甲苷通过多靶点、多通路协同作用,对脑缺血损伤、神经退行性疾病、脊髓损伤和周围神经病变具有显著保护作用,其核心机制包括抗凋亡通路(如PI3K / Akt、Bcl-2 / Bax),自噬调节^[20,22],抗炎通路(如NF - κ B、NLRP3炎症小体抑制^[26]),抗氧化通路[如Nrf2 / 抗氧化反应元件(ARE)激活^[27]],神经营养调节(如BDNF / TrkB、NGF信号增强^[28-29])。这些机制相互关联,共同维持神经细胞稳态,促进损伤修复。在此基础上深入研究黄芪甲苷的神经保护机制并优化临床应用策略,有望为神经系统疾病治疗提供创新药物和解决方案。

参考文献

- [1] GBD 2022 Neurological Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990 -

- 2022: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2022[J]. *The Lancet Neurology*, 2024, 23(9): 809 – 830.
- [2] 王冠锦, 赵暘. 黄芪甲苷对力竭运动致大鼠骨骼肌损伤及细胞凋亡的影响[J]. *云南农业大学学报(自然科学)*, 2023, 38(1): 80 – 86.
- [3] Yin F, Zhou H F, Fang Y C, et al. Astragaloside IV alleviates ischemia reperfusion – induced apoptosis by inhibiting the activation of key factors in death receptor pathway and mitochondrial pathway [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2020, 248: 112319.
- [4] Zhang Y, Zhang Y, Jin X F, et al. The role of astragaloside IV against cerebral ischemia / reperfusion injury: suppression of apoptosis via promotion of P62 – LC3 – autophagy [J]. *Molecules*, 2019, 24(9): 1838.
- [5] Wu X X, Guo N, Zhang X F, et al. Astragaloside IV suppresses neuroinflammation via PI3K / Akt / NF – κ B to ameliorate cerebral ischemia – reperfusion injury based on network pharmacology analysis and experimental validation [J]. *Frontiers in Immunology*, 2026, 17: 1735000.
- [6] Wang L L, Liu C W, Wang L L, et al. Astragaloside IV mitigates cerebral ischaemia – reperfusion injury via inhibition of P62 / Keap1 / Nrf2 pathway – mediated ferroptosis [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2023, 944: 175516.
- [7] Xiao L, Dai Z W, Tang W J, et al. Astragaloside IV alleviates cerebral ischemia – reperfusion injury through NLRP3 inflammasome – mediated pyroptosis inhibition via activating Nrf2 [J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 2021: 9925561.
- [8] Ni G X, Liang C, Wang J, et al. Astragaloside IV improves neurobehavior and promotes hippocampal neurogenesis in MCAO rats though BDNF – TrkB signaling pathway [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, 130: 110353.
- [9] Li L, Gan H Y, Jin H Q, 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]. *International Immunopharmacology*, 2021, 92: 107335.
- [10] Shi G, Chen J M, 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): e22800.
- [11] 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]. *Molecular Neurobiology*, 2017, 54(4): 2939 – 2949.
- [12] Bao M L, Bade R G, Liu H, et al. Astragaloside IV against Alzheimer's disease via microglia – mediated neuroinflammation using network pharmacology and experimental validation [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2023, 957: 175992.
- [13] Wang W H, Zhao Y D, Li Z Y, et al. Astragaloside IV Improves Cognitive Impairment in Alzheimer's Mice by Alleviating Neuron PANoptosis [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2026, 27(8): 3508.
- [14] Wang M D, Sun F J, Han X F, et al. Astragaloside IV inhibits rotenone – induced α – syn presentation and the CD4 T – cell immuneresponse [J]. *Molecular Neurobiology*, 2024, 61: 252 – 265.
- [15] Rao Y J, Li J J, Qiao R F, et al. Synergistic effects of tetramethylpyrazine and astragaloside IV on spinal cord injury via alteration of astrocyte A1 / A2 polarization through the Sirt1 – NF – κ B pathway [J]. *International Immunopharmacology*, 2024, 131: 111686.
- [16] Lin J L, Pan X X, Huang C G, et al. Dual regulation of microglia and neurons by Astragaloside IV – mediated mTORC1 suppression promotes functional recovery after acute spinal cord injury [J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2019, 24(1): 671 – 685.
- [17] Zhou Y F, Li L, Mao C H, et al. Astragaloside IV ameliorates spinal cord injury through controlling ferroptosis in H₂O₂ – damaged PC12 cells in vitro [J]. *Annals of Translational Medicine*, 2022, 10(21): 1176.
- [18] Sun Y Y, Zhang J L, Gu Y, et al. Biomaterialized MnO₂ nanoparticle – constituted hydrogels promote spinal cord injury repair by modulating redox microenvironment and inhibiting ferroptosis [J]. *Pharmaceutics*, 2024, 16(8): 1057.
- [19] Yu J X, Zhang Y D, Sun S, et al. Inhibitory effects of astragaloside IV on diabetic peripheral neuropathy in rats [J]. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 2006, 84(6): 579 – 587.
- [20] Ben Y, Hao J, Zhang Z H, et al. Astragaloside IV inhibits mitochondrial – dependent apoptosis of the dorsal root ganglion in diabetic peripheral neuropathy rats through modulation of the SIRT1 / p53 signaling pathway [J]. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 2021, 14: 1647 – 1661.
- [21] Wei X Y, Zheng Y L, Li B M, et al. Regulatory effects of astragaloside IV on hyperglycemia – induced mitophagy in Schwann cells [J]. *Evidence – Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022, 2022: 7864308.
- [22] Yin Y D, Qu H, Yang Q Y, et al. Astragaloside IV alleviates Schwann cell injury in diabetic peripheral neuropathy by regulating microRNA – 155 – mediated autophagy [J]. *Phytomedicine*, 2021, 91: 153749.
- [23] Tang F Y, Zhao B, Zhang L, et al. Co – treatment of astragaloside IV with vitamin D in diabetic peripheral neuropathic rats: protective effects and potential mechanisms [J].