

黄芪防治神经退行性疾病的作用及机制研究进展

彭婷^{1a}, 刘圆圆^{1b}, 靳晓杰^{1a,2}, 李越峰^{1a,2}, 姚娟^{1a,2*} (1.甘肃中医药大学, a.药学院, b.基础医学院, 兰州 730000; 2.西北中藏药省部共建协同创新中心, 兰州 730000)

摘要: 神经退行性疾病作为一种以神经元退化与死亡为特征的神经系统疾病, 严重威胁着人类的健康, 因其发病机制复杂, 治疗药物效果不佳, 故长期以来备受关注。现代研究发现, 黄芪具有保护心脑血管, 调节免疫, 抗氧化, 抗衰老等药理作用, 并且黄芪神经保护的作用已被多项科学研究充分证明, 本文综述了黄芪常用复方及制剂、黄芪中活性成分在防治神经退行性疾病方面的主要药理作用及机制, 以期黄芪在神经退行性疾病中的临床应用和基础研究提供参考。

关键词: 黄芪; 神经保护; 黄芪多糖; 黄芪皂苷; 研究进展

中图分类号: R285.6 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2023)23-3308-10

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20223585

引用本文: 彭婷, 刘圆圆, 靳晓杰, 等. 黄芪防治神经退行性疾病的作用及机制研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(23): 3308-3317.

Research Progress on the Effect and Mechanism of Astragali Radix on Neurodegenerative Diseases

PENG Ting^{1a}, LIU Yuanyuan^{1b}, JIN Xiaojie^{1a,2}, LI Yuefeng^{1a,2}, YAO Juan^{1a,2*} (1. Gansu University of Chinese Medicine, a. School of Pharmacy, b. College of Basic Medical, Lanzhou 730000, China; 2. Northwest Collaborative Innovation Center for Traditional Chinese Medicine Co-constructed by Gansu Province & MOE of PRC, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT: As a kind of nervous system disease characterized by neuronal degeneration and death, neurodegenerative diseases pose a serious threat to human health. Due to its complex pathogenesis and poor therapeutic effect, neurodegenerative diseases have long attracted much attention. Modern studies have found that Astragali Radix has pharmacological effects such as cardiovascular and cerebrovascular protection, immune regulation, antioxidant and anti-aging, and its neuroprotective effect has been fully proved by a variety of scientific studies. This paper reviews the main pharmacological effects and mechanisms of commonly used Astragali Radix compounds and preparations and active ingredients of astragalus in the prevention and treatment of neurodegenerative diseases. In order to provide reference for the clinical application and basic research of Astragali Radix in neurodegenerative diseases.

KEYWORDS: Astragali Radix; neuroprotection; astragalus polysaccharides; astragalus saponins; research progress

神经退行性疾病是一类因神经元退化或死亡引起的神经系统疾病, 常见的神经退行性疾病有阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)以及亨廷顿舞蹈病(Huntington's disease, HD)等。随着人口老龄化的加剧, 目前神经退行性疾病已成为继心血管疾病、癌症与脑卒中以外的第四大疾病, 严重影响了患者的生活质量与生命健康^[1]。老年人是神经退行性疾病主要的发病人群, 例如作为最常见的AD, 其患病率随着年龄的增长而显著增加, >85岁的人群患病率较65~74岁增加了15倍以上; PD

在普通人群中的患病率为0.3%, 在>60岁人群中为1%, >80岁人群中发病率则高达3%^[2]; 其较高的致死率和致残率严重危害了患者的身心健康, 对患者及家属的正常生活也造成了极大影响^[3]。目前, 治疗AD的药物有多奈哌齐、利伐他明等乙酰胆碱酯酶抑制剂; 早期PD患者可用三己苯、苯并托品等抗胆碱能药物进行干预; 治疗HD的药物主要为四联酮。这些药物虽然可以缓解典型运动症状、改善认知能力, 但常有体位性低血压、心律失常、增加死亡风险等严重的不良反应, 且不能从根源上解决疾病中潜在的进行性神经变性^[2]。因此, 开发防治神经退行性疾病的药物已成为当今

基金项目: 国家自然科学基金项目(82104370, 81960713, 82160750); 甘肃省自然科学基金项目(21JR1RA270); 甘肃省中医药研究中心开放课题(zyzx-2020-17)

作者简介: 彭婷, 女, 硕士生 E-mail: 2380022080@qq.com

***通信作者:** 姚娟, 女, 博士, 副教授 E-mail: yaojuan05@163.com

药理学及医学的研究热点。

中医药为神经退行性疾病的治疗提供了丰富的临床经验。中医理论认为,AD 属于“痴呆”“健忘”的范畴,《寿世保元·健忘》提到:“脾之官亦主思,……,神不守舍伤脾则胃气衰惫而疾愈深……。”脾气亏虚无法运化,导致气血生成不足,气血不足无法濡养脑神,最终也会导致记忆力衰减的临床表现^[4]。在《素问·六节藏象论篇》中曾有记载“肺藏气,气舍魄”;《灵枢·天年》篇曰:“肺气衰,魄离,故言善忘”,“肺藏魄,虚则魄伤而狂,……,或善悲,善忘,言多误”。由此可知,肺所藏的神志与脑关系密切,肺气衰败也会导致神志的异常,如悲忧、善忘,而善忘是痴呆的主要表现。PD、HD 属“颤证”范畴,其病因病机是气血亏虚,髓海不足,筋脉失养所致,“诸脏亏虚”是 PD 的发病基础。黄芪(*Astragali Radix*)为豆科植物蒙古黄芪或膜荚黄芪的干燥根,最早记载于《五十二病方》,是中医临床应用最多的一味补气药,在《本经》中被称为上品。其味甘,性温,归脾、肺经,具有补气升阳、益卫固表、托毒生肌、利水消肿、息风止痉的功效^[5],能够补益脾肺,对于脾肺气虚导致的认知衰退具有一定的改善和治疗作用。现代研究表明,黄芪复方及黄芪中的多糖、皂苷、黄酮类化合物均具有一定的神经保护作用,因此研究黄芪中具有神经保护作用的各类成分及作用机制有助于潜在神经保护剂的开发与应用,可为临床防治神经退行性疾病提供研究基础。

1 与神经退行性疾病有关的机制概述

神经退行性疾病严重影响了患者的日常生活和生命健康,因此关于其发病机制的研究日趋活跃。有学者研究发现,神经退行性疾病的发病机制与氧化应激、线粒体功能障碍、兴奋性毒素、免疫炎症、Ca²⁺失衡、细胞凋亡等因素有关。

1.1 氧化应激

氧化应激指神经系统中的自由基产生过多或没有及时清除,系统中氧化与抗氧化体系失调,活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平升高,神经细胞和组织受到氧化损伤^[6]。大脑每天需要消耗大量的氧气,巨大的耗氧量会导致 ROS 产生过量,而高浓度、长时间暴露在 ROS 中会损伤细胞中的 DNA、蛋白质、脂质等大分子物质,最终导致神经元坏死和凋亡。此外,脑部脂肪含量十分

丰富,脑细胞膜上还含有大量的多不饱和脂肪酸,这使大脑更易受到氧化应激损伤^[7]。近年来研究表明,氧化应激产生的 ROS 与神经退行性疾病的发生发展密切相关,因此降低 ROS 水平是治疗神经退行性疾病一个重要思路。

抗氧化酶系统和低分子抗氧化剂是大脑对抗氧化应激的 2 种重要的保护机制。抗氧化酶系统主要由超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽还原酶、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)和过氧化氢酶组成, SOD 能够促进超氧自由基自发歧化并生成过氧化氢,而过氧化氢酶和 GSH-Px 可以进一步清除产生的过氧化氢,防止因 H₂O₂ 浓度过高造成细胞损伤^[8]。低分子抗氧化剂主要包括谷胱甘肽、维生素 C、尿酸,可以与铁、铜、锌等氧化还原活性金属络合,而 AD 患者脑部的 A β 蛋白和 Tau 蛋白也能够与金属络合,加速 A β 蛋白的聚集与 Tau 过度磷酸化。低分子抗氧化剂与金属络合越多,则 A β 蛋白、Tau 与金属的结合越少, A β 蛋白的聚集与 Tau 的过度磷酸化就越少,从而降低了毒性蛋白对神经细胞的损伤^[7]。因此可以通过提高低分子抗氧化剂活性与 SOD、GSH-Px 等抗氧化酶水平来减轻氧化应激带来的神经损伤。

1.2 线粒体功能

线粒体参与人体能量的产生及代谢,在细胞的坏死、凋亡与维持钙离子稳态等过程中起着至关重要的作用,也是产生 ROS 的主要来源。细胞凋亡是神经退行性疾病最主要的病理特征,而衰老造成的线粒体功能与结构异常也会导致神经细胞损伤、凋亡,因此,线粒体功能障碍也是神经退行性疾病的一个重要发病机制^[9]。线粒体生长分裂成新的线粒体,进而增加细胞中线粒体质量的过程称为线粒体的生物发生,当线粒体生物发生不足时,ROS 产量增加、清除降低,引起神经元损伤与凋亡^[10]。

线粒体功能障碍发生在多种神经退行性疾病的早期,不仅影响细胞氧化磷酸化过程,使能量的产生和代谢异常,还会造成 ROS 产量增加、钙离子浓度失衡,是神经退行性疾病的一个重要发病机制。对于线粒体功能障碍引起的神经退行性疾病,可以通过改善线粒体的结构、调节线粒体分裂、融合与自噬的平衡实现一定的治疗作用。研究线粒体功能障碍的原因,调节线粒体功能状

态,保护线粒体功能或将为神经退行性疾病提供一个新的治疗思路与方法。

1.3 神经毒素蛋白

神经毒素蛋白主要是指 A β 蛋白与过度磷酸化的 Tau 蛋白, A β 蛋白沉积形成的老年斑与过度磷酸化的 Tau 蛋白形成的神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)是 AD 的主要病理特征。研究表明,可溶性 A β 低聚物和 A β 原纤维可以激活小胶质细胞与星形胶质细胞,释放白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、NO、ROS 等促炎介质,进而抑制小胶质细胞介导的 A β 吞噬,造成 A β 聚集与神经损伤^[11]。此外,作为脑部最重要的兴奋性神经递质,谷氨酸与受体相结合后可参与兴奋性突触传递、调节神经递质的释放等生理活动,但细胞外谷氨酸浓度过高会过量激活 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体与 2-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid, AMPA)受体,引起神经细胞膜去极化,大量 Ca²⁺、Na⁺、Cl⁻和水内流产生兴奋性毒性作用,细胞渗透性肿胀、溶解,造成神经细胞的衰老、损伤与死亡^[6]。

对于神经毒素蛋白聚集引起的神经损伤,可通过抑制 A β 蛋白的聚集与 Tau 蛋白的过度磷酸化、促进谷氨酸摄取等方面实现神经保护作用。A β 蛋白是由淀粉样蛋白前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)成淀粉途径水解产生的,APP 的降解途径有 2 种:成淀粉途径和非成淀粉途径。非成淀粉途径是指 APP 经 α -分泌酶切割产生可溶性的 s APP- α ,具有营养神经的作用;成淀粉途径是由 β -分泌酶(β -site amyloid precursor protein cleavage enzyme, BACE)与 γ -分泌酶共同调控进行的,其最终产物为具有神经毒性的 A β 蛋白^[12]。因此,可以通过抑制 BACE 与 γ -分泌酶活性、促进 α -分泌酶的活性来抑制 A β 的产生与聚集。Tau 蛋白的磷酸化过程受糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β)、蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA)等磷酸激酶的调控,而磷酸丝氨酸/磷酸苏氨酸蛋白磷酸酶 2A(phosphoserine/phosphothreonine protein phosphatase 2A, PP2A)等磷酸酯酶则有对 Tau 蛋白去磷酸化的作用,因此可以通过抑制磷酸激酶的活性、促进磷酸酯酶活性来抑制 Tau 蛋白的过度磷酸化。研究表明,APP 与 Tau 蛋白均可抑制神经细

胞对谷氨酸的摄入^[6],因此促进 APP 的非成淀粉途径,使用谷氨酸受体拮抗剂,使用药物促进谷氨酸的摄取可缓解因谷氨酸浓度过高造成的兴奋性神经毒性。

1.4 免疫炎症

大脑产生的免疫炎症反应是维持脑部稳态的一种保护机制,但持续的神经炎症会使小胶质细胞活性增强并释放出大量炎症因子,对神经细胞造成一定的损伤。正常生理状态下,小胶质细胞可以吞噬入侵病原体、凋亡细胞及碎片,维持中枢神经系统的内环境稳态^[13];当小胶质细胞反复被炎症激活时,神经炎症就会转化成慢性炎症损伤,释放出大量的 IL-6、TNF- α 、白介素-1(interleukin-1, IL-1)等炎症因子,炎症因子的水平激增会加速神经毒性蛋白的产生与聚集,而 A β 蛋白又能激活小胶质细胞,释放大量的炎症因子,进而加重神经元的损伤和死亡,因此神经炎症也是神经退行性疾病的一个关键发病机制^[14]。

小胶质细胞、星形胶质细胞的形态变化与神经炎症反应密切相关,在炎症反应中,小胶质细胞、星形胶质细胞也与 A β 蛋白存在相互作用。小胶质细胞能够通过降解 A β 和 Tau 蛋白起到神经保护作用,而 A β 和 Tau 蛋白诱导的炎症因子又会抑制胶质细胞对神经毒素蛋白的清除作用。许多学者对神经退行性疾病患者进行了抗炎药物的临床试验,包括阿司匹林、布洛芬、塞来昔布等,但多数药物的干预效果并不理想。研究表明,布洛芬对轻中度的 AD 患者具有一定的治疗作用,对 PD 造成的多巴胺能神经元损伤也具有一定的保护作用^[15]。由于胶质细胞既能保护神经细胞又具有促炎作用,作用机制较为复杂,因此抗炎药物对神经退行性疾病的治疗作用仍需大量的临床试验来证明。现阶段针对免疫炎症造成的神经损伤可通过抑制胶质细胞过度活化,降低炎症因子水平,抑制 A β 蛋白的产生与聚集来发挥神经保护作用。

1.5 钙离子失衡

Ca²⁺具有调节细胞生长、分化、代谢、凋亡的生理功能,在神经系统中还有参与神经递质释放、调节神经细胞可塑性的作用。当 Ca²⁺平衡遭到破坏时,细胞的生长发育受到影响,严重的 Ca²⁺失衡还会造成细胞损伤甚至死亡。研究表明,在形成 NFTs 和老年斑之前,患者脑部就表现出明显的钙离子紊乱,因此钙离子失衡导致的代谢紊乱可

能是 AD 的发病机制之一。在 AD 的发病过程中,大量 Ca^{2+} 经过转运体从神经细胞外转运到细胞内,并通过转运依赖机制储存在细胞内质网上,累积的 Ca^{2+} 会增加 A β 蛋白的产生、聚集与 Tau 蛋白的过度磷酸化,从而损伤患者的学习记忆能力^[16]。

此外,细胞中的 Ca^{2+} 浓度过高也会激活细胞凋亡通路、增加能量消耗、加重氧化应激^[17],引起细胞凋亡。对于钙离子超载引起的神经损伤,可以给予患者美金刚等 Ca^{2+} 转运体拮抗剂进行治疗,抑制 Ca^{2+} 内流,维持神经细胞中的 Ca^{2+} 稳态平衡,缓解因 Ca^{2+} 超载引起的神经退行性疾病。

1.6 细胞凋亡

细胞凋亡是以染色质调控、细胞骨架蛋白降解、核膜破裂、DNA 片段化、细胞表面附近产生凋亡小体为特征的一种核形态变化,是维持细胞稳态的关键,但过度诱导凋亡机制也会导致神经元死亡,因此细胞凋亡是神经退行性疾病的一个重要发病机制。神经退行性疾病的主要病理特征是细胞质中存在着错误折叠、聚集的蛋白质,这些错误蛋白会加重神经元的负担,过量累积的异常蛋白还会对细胞器造成损伤,导致神经细胞死亡,打破神经系统的稳态^[18]。自噬和凋亡是降解错误蛋白的 2 种主要机制,能够通过降解异常蛋白控制细胞质量,在应激条件下,自噬降解错误折叠蛋白的能力受到影响,导致异常蛋白积累,诱导细胞凋亡,造成神经元死亡。

研究表明,通过自噬诱导剂上调自噬能够减少错误折叠蛋白的累积进而延缓神经退行性疾病的病程;调控细胞凋亡的蛋白主要有 Bcl-2、Caspases-3 和 Bax,通过给予合成药物或天然小分子增强抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达,抑制 Caspases-3 与促凋亡蛋白 Bax 的表达可以抑制神经细胞的凋亡,对细胞凋亡造成的神经损伤起到保护作用,例如黄芪中的槲皮素能够通过上调 Bcl-2 表达、下调 Bax 的表达来抑制 PC12 细胞的凋亡,发挥神经保护作用^[19]。

除上述保护机制外,机体还能够通过调节血管内皮细胞的生理功能、促进血管生成,恢复脑部供血,减少脑梗死体积,改善因脑缺血再灌注造成的神经损伤^[17];提高神经细胞核转录因子 c-fos、蛋白激酶 PKB、热休克蛋白 HSP70 的表达,提高神经细胞对脑缺血的耐受力与自我保护能力,促进神经细胞的修复^[20],神经损伤的主要机制见图 1。

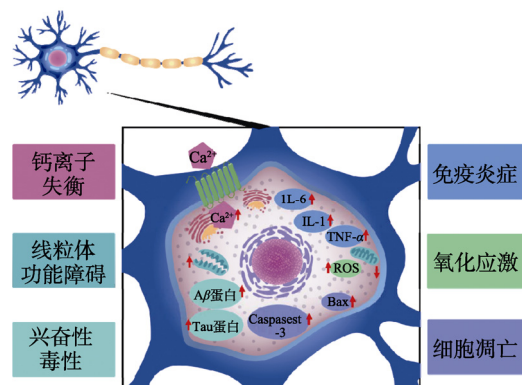


图 1 神经损伤机制

Fig. 1 Nerve injury mechanism

2 黄芪具有防护神经退行性疾病的有效成分及相关机制

2.1 黄芪发挥神经保护的常用复方及制剂

2.1.1 黄芪注射液 黄芪注射液具有免疫调节、抗肿瘤、保护心血管、降血糖、降血脂等药理作用,临床可用来治疗白血病、冠心病、心肌梗死、消化系统和泌尿系统疾病等^[21]。程芳等^[22]对大鼠永久性双侧颈总动脉结扎损伤的体内模型与 PC12 细胞缺氧/复糖复氧(oxygen-glucose deprivation and reintroduction, OGD/R)的体外模型给予黄芪注射液治疗,发现黄芪注射液能够显著改善脑缺血大鼠的空间记忆能力和焦虑情绪,有效抑制 PC12 细胞缺氧缺糖损伤,提升受损 PC12 细胞的存活率,且治疗效果具有一定的剂量依赖性。这说明黄芪注射液对慢性脑缺血引起的情绪与认知功能障碍有较好的治疗效果,还可能通过调控细胞凋亡而实现对受损神经元的保护作用。ALS 是以上、下运动神经元大量丢失为特征的一类神经退行性疾病,患者常在 3~5 年内因呼吸衰竭而死亡。连新福等^[23]对 16 例 ALS 的患者以加味黄芪建中汤联合黄芪注射液治疗,发现治疗后患者的流涎情况得到较为明显的改善,同时患者的行走能力也得到了提升。中医理论认为,黄芪建中汤能够健脾温中,同黄芪注射液联用可提升补气功效,佐以淫羊藿可以增加补肝肾强筋骨的作用,可用于治疗 ALS。现代药理研究发现,黄芪有增强机体免疫功能、抗病毒的作用,淫羊藿能够抑制脊髓灰质炎病毒,因此加味黄芪建中汤同黄芪注射液联用对 ALS 具有一定的治疗作用。

2.1.2 黄芪三仙汤 黄芪三仙汤是由黄芪、仙茅、仙灵脾、三七、淫羊藿、丹参、肉苁蓉等药配伍而成,具有补气升阳、活血通络、补肾的药理作

用。周志昆等^[24]对 AD 大鼠模型给予黄芪三仙汤治疗发现,黄芪三仙汤能够通过减少海马区星状神经胶质细胞数目、降低海马组织 IL-6 水平、抑制中枢神经系统的免疫炎症反应达到治疗 AD 的作用。

2.1.3 补阳还五汤 补阳还五汤源自清代王清任的《医林改错》,由黄芪、当归尾、川芎、赤芍、地龙、红花、桃仁组成,具有活血祛瘀、补气通络的功效,可用来治疗血管与脑神经疾病^[25]。多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是以肢体瘫痪、眩晕复视为主要临床表现的一类中枢神经系统疾病,从中医角度来看属于痿证与眩晕,因此可用补阳还五汤进行治疗。现代药理研究表明,补阳还五汤中的有效成分有抗炎,调节免疫,抗氧化的功能,可以通过抑制炎症因子的表达、提高 SOD 的活性、促进神经再生发挥神经保护作用,能够用来预防和治疗 MS^[26]。

2.1.4 升陷汤 升陷汤源自近代张锡纯的《医学衷中参西录》,由黄芪、柴胡、升麻、知母、桔梗配伍而成,是治疗大气下陷证的代表方,临床应用十分广泛,可用于治疗呼吸系统、消化系统、神经系统等方面的疾病^[27]。陆征宇等^[28]在西医治疗方法的基础上对早期 PD 患者给予升陷汤颗粒治疗,发现患者的 PD 中医气虚症状评分(TTCMQDSSPD)与 PD 自主神经功能评定量表(SCOPA-AUT)总分均有所改善,血清中 GSH-Px 与 SOD 水平上升,这说明升陷汤能够改善气虚型早期 PD 患者的自主神经症状与气虚症状,其作用机制可能与提高抗氧化酶活性、抵御氧化应激有关。

2.1.5 参芪益智颗粒 参芪益智颗粒由黄芪、黄芩、人参等药组成,是王永炎院士在临床基础上提出的经验方,具有安神益智、益气健脾、解毒通络的功效^[29]。秦莉霞等^[30]对 APP/PS1 小鼠与 A β ₂₅₋₃₅ 刺激 BV-2 细胞给予参芪益智颗粒进行干预,发现参芪益智颗粒能够明显改善 APP/PS1 小鼠的学习记忆能力、减轻海马区组织细胞损伤、调节血脑屏障(blood brain barrier, BBB)功能、抑制 A β ₁₋₄₂ 在 BV-2 细胞中的聚集进而起到改善、治疗 AD 的作用。

2.1.6 其他 此外,芎芪醒脑方(川芎、黄芪、党参、熟地、女贞子、丹参、赤芍、田三七、地龙、僵蚕、全蝎、蜈蚣)也能够通过调节促炎细胞因子

与抗炎细胞因子来治疗轻、中度 AD^[31];芪归健脑方(黄芪、当归尾、赤芍、地龙、川芎)能通过降低 AD 大鼠海马组织中的基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的含量来减少闭合蛋白-5(claudin-5)和咬合蛋白(occluding)的降解,保护大鼠 BBB 结构和功能的稳定性,改善和提高 AD 大鼠的行为能力^[32];芪参蛭龙散(黄芪、人参、水蛭、地龙、红花、丹参)则能够降低小鼠脑组织中的乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AchE)的活性、提高 SOD 水平,改善 AD 小鼠的学习记忆能力^[33];怡心健脑颗粒(黄芪、川芎、杜仲、益智仁、石菖蒲、远志)能够通过提高 AD 小鼠的 GSH 含量与 GSH-Px、SOD 活性来提高小鼠的抗氧化能力,改善 AD 小鼠的学习记忆能力^[34];脑血疏口服液(黄芪、川芎、水蛭、牛膝、大黄、牡丹皮、石菖蒲)能够抑制因 PD 小鼠胶质细胞过度活化,进而减少炎症因子的分泌与表达,实现神经保护的作用^[35];近年来有研究发现,尿素的异常堆积可能与 AD 之间存在一定的联系,而健脾益智汤(人参、黄芪、白术、制首乌、石菖蒲、远志、水蛭)能够通过干预 SLC14A1 mRNA 来增加尿素转运蛋白(urea transporter B, UTB)的表达、降低 AD 大鼠脑中尿素的含量来改善大鼠的学习记忆能力^[36]。

2.2 多糖类化合物

黄芪多糖(Astragalus polysaccharides, APS)是黄芪中的有效成分之一,李万才^[37]用分光光度法测得膜荚黄芪根中 APS 的含量为 5.23%~9.13%。现代研究发现,APS 对中枢神经系统具有一定的保护作用,能够通过降低神经炎症因子的释放、抑制神经细胞凋亡以及抗氧化、重建微循环、促进神经修复等方面来治疗神经系统疾病^[38]。

屈文英等^[39]对 AD 大鼠给予 APS 灌胃治疗发现,APS 可缩短大鼠的逃避潜伏期和游泳距离、减轻海马组织神经元的损伤与凋亡,抑制 Cyt-C、Caspase-3、Caspase-9 蛋白及其 mRNA 的表达。这说明 APS 可以改善 AD 大鼠的认知功能,还能通过抑制 Cyt-C 及 Caspase-3/9 通路的表达来减少神经元的损伤与凋亡,对 AD 具有一定的治疗作用。而吴丹等^[40]对 Feeney 氏法制造的脑外伤大鼠模型进行腹腔注射 APS 后观察发现,海马区细胞凋亡减少、NO 的水平降低、c-fos mRNA 及蛋白表达上升,说明 APS 可能通过上调 c-fos 的表达、降低脑组织的 NO 水平来抑制神经细胞凋亡、发挥神经

保护的作用。

2.3 皂苷类化合物

皂苷类化合物也是黄芪的主要有效成分,目前黄芪中已知的皂苷类成分有黄芪皂苷 I-VIII、大豆皂苷、乙酰基黄芪皂苷、异黄芪皂苷等 40 余种。而在神经保护领域研究较多的是黄芪甲苷,其他皂苷类成分暂未见相关报道。黄芪皂苷具有调节免疫、抗氧化、神经保护的作用,在 PD 动物与细胞模型中,能够通过免疫调节、抗氧化、抗炎和抗细胞老化等作用对 PD 起到改善和治疗作用;黄芪总苷能够抑制 $A\beta_{25-35}$ 诱导的细胞与突触毒性,降低 Tau 的磷酸化程度,还可通过调节 PI3K/Akt 通路和 ERK 通路降低 Caspase-3 的表达,从而减缓细胞凋亡,起到治疗 AD 的作用。此外,黄芪皂苷还能促进神经干细胞的增殖与分化、抑制神经毒素蛋白水平与神经元凋亡,对 AD 具有一定的治疗作用^[41]。刘建春等^[42]对多发性硬化实验动物模型(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)小鼠腹腔注射黄芪总皂苷(total saponins of astragalus, AST),发现高剂量的 AST 能够延迟 EAE 小鼠的发病时间、减少 EAE 小鼠脊髓外侧索的炎性细胞、改善髓鞘脱失,降低血清和脾组织中促炎因子 IL-1 β 的水平,升高抗炎因子 IL-10 的含量,增加脑组织中 BDNF、GDNF 和 GAP-43 表达,说明 AST 可能是通过调控抗炎因子与促炎因子的水平,增加脑组织中部分神经营养因子(nerve growth factor, NGF)与神经再生相关蛋白 GAP-43 的表达,实现神经保护与修复作用。

黄芪甲苷(Astragaloside IV, AS-IV)是黄芪皂苷的代表性成分,常作为黄芪的定量和定性指标,中国药典 2020 年版规定,黄芪干燥品中 AS-IV 的含量 $\geq 0.080\%$ ^[43]。谢利霞等^[44]对 PD 小鼠模型以及 MPP⁺处理的 PC12 细胞给予 AS-IV 进行治疗,发现与模型组相比,给药组小鼠的自发活动次数明显增加,且随剂量的增加而呈上升趋势;PC12 细胞的存活率也显著提升,说明 AS-IV 对 PD 有改善和治疗作用,并存在一定的剂量依赖性。

2.4 黄酮类化合物

岳慧英等^[45]采用无水乙醇浸提、结合加热与超声辅助法测得黄芪根中总黄酮含量为 4.89 mg·g⁻¹。黄芪中的黄酮类化合物是发挥抗氧化、清除自由基的有效成分,还有调节免疫功能,抗病毒,抗突变,抗肿瘤,保护肝脏的药理作用,

对心脑血管类的疾病也有较好的治疗效果,能够抑制动脉粥样硬化,降低血压,可用于治疗心律失常、动脉粥样硬化等^[46]。此外,黄芪黄酮还有神经保护的作用。脑缺血时周围神经细胞的死亡以凋亡为主,而 Caspase-3、抗凋亡蛋白 Bcl-2 与促凋亡蛋白 Bax 是调控细胞凋亡的重要蛋白,研究发现对脑缺血再灌注损伤的大鼠给予黄芪总黄酮,Caspase-3 与 Bax mRNA 表达显著下降,而 Bcl-2 mRNA 表达明显升高,这说明黄芪黄酮对大鼠的神经保护作用与其抗凋亡过程有关^[47]。

中国药典 2020 年版将毛蕊异黄酮葡萄糖苷作为黄芪药材质量控制的指标性成分之一,并规定其含量 $\geq 0.020\%$ ^[48]。研究表明,毛蕊异黄酮(calycosin, CA)能够通过增加淀粉样纤维形成的滞后期、缩短纤维生长阶段来降低 Tau 淀粉样纤维的含量、减轻对 SH-SY5Y 细胞的相关细胞毒性。此外,CA 能使 Tau 淀粉样蛋白产生的细胞毒性更小,这说明 CA 对一些神经退行性疾病可能有较好的治疗作用^[49]。

芒柄花素(formononetin, FMN)是植物雌激素的一种,具有雌激素的抗氧化和神经保护作用,在黄芪药材中的含量为 0.040~0.093 mg·g⁻¹^[50]。FMN 对过氧化氢诱导的人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞具有保护作用,能够通过激活 PI3K/Akt-Nrf2 信号通路增强抗氧化基因的表达,降低 ROS 水平,还能通过抑制 MAPKs 的磷酸化来抑制 SH-SY5Y 细胞的凋亡^[51]。作为黄芪中的有效成分,FMN 对 AD 也有较好的治疗作用。Sun 等^[52]以低氧的 N2a-A β PP 细胞作为 AD 样病理的体外模型并给予 FMN 处理,发现 FMN 可以通过刺激 A β PP 分泌酶裂解,增加其可溶形式 sA β PP α 来降低细胞中的 Caspase-3 活性,进而提高细胞存活率,发挥神经保护作用。以上研究表明,FMN 具有较好的神经保护作用,在治疗神经系统疾病领域具有一定的发展潜力。

异鼠李素(isorhamnetin, ISO)药理作用也比较广泛,对心血管疾病与多种肿瘤疾病有较好的治疗作用,具有保护神经的作用,可用于预防治疗 AD、PD 等神经退行性疾病^[53]。另有研究发现,ISO 在培养的 PC12 细胞中有很强的诱导神经丝表达的作用,能够促进 NGF 诱导的神经突起生长和神经丝的表达,是治疗因 NGF 缺乏引起的神经退行性疾病的潜在药物^[54]。

槲皮素(quercetin, Que)在黄芪药材中的含量为 0.10~0.26 mg·g⁻¹^[50], 具有雌激素样作用, 通过与雌激素受体结合、增加初生小鼠神经突触的长度和数量来起到神经保护的作用^[55]。另有研究表明, Que 还可能直接通过抗氧化与诱导 Nrf2-ARE 和诱导抗氧化/抗炎酶对氧磷酶 2 发挥神经保护作用^[56]。

山柰酚(kaempferol, KAE)是一种多羟基黄酮类化合物, 在黄芪药材中的含量为 0.0079~0.034 mg·g⁻¹^[50], 具有抗炎抗菌、抗肿瘤以及神经保护等药理作用^[57]。此外, KAE 在大鼠和人的血脑屏障模型中均具有较高的渗透性^[58], 能够透过 BBB 发挥对神经系统疾病的治疗作用。

异甘草素(isoliquiritigenin, ISL)是一种异黄酮类化合物, 药理作用十分广泛, 能够抗肿瘤, 抗氧

化, 对气管与心血管疾病也有一定的治疗作用^[59]。研究表明, ISL 能够抑制过氧化氢处理的 PC12 细胞中 ROS 的产生, 还可通过改善线粒体膜电位与细胞核的形态来抑制细胞的凋亡, 进而发挥抗氧化和神经保护作用^[60]。

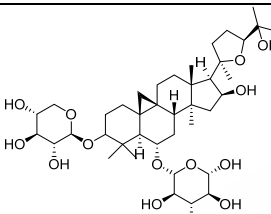
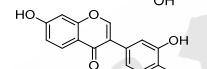
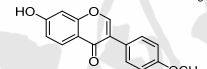
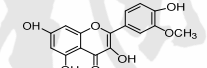
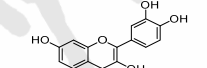
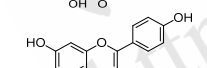
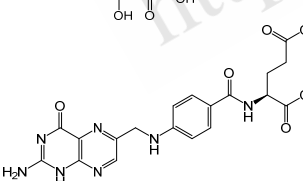
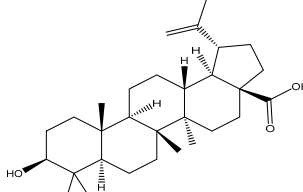
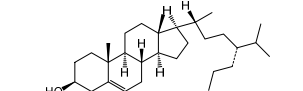
此外, 黄芪中的一些其他类成分如叶酸、白桦脂酸、β-谷甾醇等也具有神经保护的作用, 其作用机制见表 1。

3 总结与展望

黄芪作为一味传统中药, 在中医药领域应用极为广泛, 常与当归、川芎和丹参等具有补血、补气功效的药物配伍使用, 组成方剂如补阳还五汤、升陷汤等, 治疗一些虚症, 作用显著, 至今仍被沿用。神经退行性疾病是一种以神经元退化

表 1 黄芪中具有神经保护作用的成分及作用机制

Tab. 1 Neuroprotective components and mechanism of Astragali Radix

成分	结构	实验模型	作用机制	参考文献
黄芪甲苷		阿尔茨海默病模型小鼠	通过抑制小胶质细胞过度活化介导的神经炎症来降低炎症因子水平, 改善小鼠的学习记忆功能	[61]
毛蕊异黄酮		缺氧缺血/复氧复糖 PC12 细胞	抑制 Caspase-3 的表达、降低 Bax/Bcl-2 比值, 进而发挥神经保护作用	[62]
芒柄花素		XA/XO 诱导的 PC12 细胞	增加 SOD 和 GSH-Px 等内源性抗氧化剂来达到神经保护的作用	[63]
异鼠李素		MPP ⁺ 诱导的 SH-SY5Y 细胞	激活 Sirt1/PGC-1α 信号通路而实现抗氧化、保护神经细胞的作用	[64]
槲皮素		Aβ ₂₅₋₃₅ 诱导的 PC12 细胞	槲皮素通过与雌激素受体 ER 结合发挥雌激素样作用、激活 PI3K/Akt/GSK-3β 通路而起到保护神经的作用	[65]
山柰酚		6-羟多巴胺诱导的 PC12 细胞	山柰酚通过抑制 p38MAPK 通路发挥神经保护作用	[66]
叶酸		SH-SY5Y 细胞	能够加强同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)的代谢, 降低血 Hcy 的含量来减轻其对神经细胞的毒性	[67]
白桦脂酸		异氟醚(Iso)诱导的发育期大鼠神经细胞损伤	能够降低 Iso 诱导的神经细胞内游离 Ca ²⁺ 浓度, 抑制发育期大鼠海马神经细胞氧化损伤和凋亡	[68]
β-谷甾醇		二丁基环腺苷(Bt ₂ cAMP)处理的 PC12 细胞	可以穿过血脑屏障, 还能促进 Bt ₂ cAMP 处理的 PC12 细胞突起的生长活性与 NGF 的活性	[69]

与死亡为特征的神经系统疾病, 中医典籍中虽没有关于“阿尔茨海默病”“肌萎缩侧索硬化症”等神经退行性疾病的记载, 但历代医家根据其症状归为痴呆、健忘、痿病、痹症等范畴, 认为是脾肺亏虚所致, 多以补益虚损的中药进行治疗, 而黄芪性温味甘, 具有补气升阳、息风止痉的功效, 对脾肺气虚造成的健忘、痹症具有一定的治疗作用。近年来的研究表明, 部分黄芪复方与黄芪中 APS、皂苷与黄酮类化合物具有神经保护、改善认知的作用, 其作用机制涉及调控炎症因子的水平, 抑制 $A\beta$ 的聚集, 调控凋亡蛋白与抑凋亡蛋白的表达, 改善能量代谢, 抵御氧化应激等方面, 并且黄芪具有不良反应小, 作用温和的优点, 因此研究黄芪对神经退行性疾病的治疗作用是开发神经保护剂的一个新思路。

中药具有整体性、多成分、多靶点的特点, 因此对中药的药效物质基础研究要注意多成分间的相互作用, 不应局限于单一成分的生物活性。多数研究表明黄芪中的单个活性成分基于某条信号通路或某几个靶点发挥神经保护作用, 而黄芪发挥神经保护作用的多个靶点与机制、各成分间的相互作用依然不够明确。因此, 神经退行性疾病的发病机制与各机制间的相互作用、黄芪中发挥神经保护作用的活性成分仍待进行更加系统、全面的研究。此外, 黄芪有效成分的稳定性、生物利用度也会限制其在临床上的应用。由于 BBB 的存在, 黄芪中的 APS、AST 等多种有效成分也无法透过 BBB 对中枢神经系统疾病发挥治疗作用^[70]。研究表明, 黄芪中的 KAE、 β -谷甾醇能够透过 BBB^[58,69], 且具有较好的生物利用度, 任思冲等^[71]利用 HPLC 检测 Que 对 BBB 体外模型的透过性发现透过率高达 65.54%, 故 KAE、Que、 β -谷甾醇能够穿过 BBB, 对 PD、AD 等神经退行性疾病具有治疗的潜力。因此, 研究人员应对黄芪发挥神经保护作用的有效成分进行充分的构效研究, 以便对其进行结构修饰, 加强各单体成分的稳定性。此外, 随着现代科技与新型给药技术的发展, 研究人员可以利用高效液相色谱串联质谱等技术明确黄芪有效成分在体内的分布与代谢过程, 并将无法透过 BBB 的有效成分制成纳米微粒、脂质体、脑靶向药物或采用鼻腔给药方法, 增加其 BBB 透过率或绕过 BBB, 提高生物利用度, 进而推动黄芪在治疗神经退行性疾病方面的深入开发和利用。

REFERENCES

- [1] XU D J, LIU M Y, CAI B R, et al. Research progress on effect and mechanism of andrographolide on neurodegenerative disease[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2021, 38(11): 1383-1388.
- [2] ERKKINEN M G, KIM M O, GESCHWIND M D. Clinical neurology and epidemiology of the major neurodegenerative diseases[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2018, 10(4): a033118.
- [3] WANG X, DAI Z, FANG J S. Research progress of *Acanthopanax senticosus* in prevention and treatment of neurodegenerative diseases[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2022, 47(16): 4314-4321.
- [4] SUN X Q. Discussion on the occurrence of senile dementia from spleen deficiency and blood stasis[J]. Chin J Inf Tradit Chin Med(中国中医药信息杂志), 2012, 19(4): 92-93.
- [5] GU Z R, GE B, XU A X, et al. Based on textual research of materia Medica, Radix Astragali's efficacy indications and drug taboos mining[J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2018, 40(11): 2524-2530.
- [6] XUE X Y, GUO X H, LI M, et al. Research progress on pathogenesis of neurodegenerative diseases[J]. Chin J Gerontol(中国老年学杂志), 2015, 35(11): 3149-3152.
- [7] SINGH A, KUKRETI R, SASO L, et al. Oxidative stress: A key modulator in neurodegenerative diseases[J]. Molecules, 2019, 24(8): 1583.
- [8] SALIM S. Oxidative stress and the central nervous system[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2017, 360(1): 201-205.
- [9] SHI Y Y, ZHANG L. Mitochondria and neurodegenerative disease[J]. J Biol(生物学杂志), 2022, 39(2): 1-10.
- [10] JOHNSON J, MERCADO-AYON E, MERCADO-AYON Y, et al. Mitochondrial dysfunction in the development and progression of neurodegenerative diseases[J]. Arch Biochem Biophys, 2021(702): 108698.
- [11] PINHEIRO L, FAUSTINO C. Therapeutic strategies targeting amyloid- β in alzheimer's disease[J]. Curr Alzheimer Res, 2019, 16(5): 418-452.
- [12] GUO X L, SUN Y, SHI Z. Research progress of drugs targeting amyloid- β protein in Alzheimer's disease[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2018, 27(12): 1364-1371.
- [13] CAO S N, BAO X Q, SUN H, et al. Microglial phagocytosis in the neurodegenerative diseases[J]. Acta Acad Med Sin(中国医学科学院学报), 2016, 38(2): 228-233.
- [14] QIANG W J, CHEN Y, CAI W Y, et al. Research model of neurodegenerative diseases based on neuroinflammation and its traditional Chinese medicine treatment strategies[J]. Acta Lab Animalis Sci Sin(中国实验动物学报), 2017, 25(4): 461-466.
- [15] KWON H S, KOH S H. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: The roles of microglia and astrocytes[J]. Transl Neurodegener, 2020, 9(1): 1-12.
- [16] GUAN P P, CAO L L, YANG Y, et al. Calcium ions aggravate alzheimer's disease through the aberrant activation of neuronal networks, leading to synaptic and cognitive deficits[J]. Front Mol Neurosci, 2021(14): 757515.
- [17] HE C, XU Y L. Research progress in studies on mechanism of

- traditional Chinese medicine active ingredients with neuroprotective effect[J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2017, 23(3): 229-234.
- [18] GUPTA R, AMBASTA R K, KUMAR P. Autophagy and apoptosis cascade: Which is more prominent in neuronal death?[J]. Cell Mol Life Sci, 2021, 78(24): 8001-8047.
 - [19] BI W, ZHU L H, WANG C M, et al. Inhibitory effect of quercetin on apoptosis of PC12 cells induced by rotenone[J]. Chin J Pathophysiol(中国病理生理杂志), 2011, 27(1): 82-85.
 - [20] XIANG Y X, XIAO L Y, ZHANG J, et al. Recent progress in protective effects and related mechanism of *Astragalus* polysaccharide against neurological diseases[J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2016, 36(8): 687-691.
 - [21] GUO X H. Research progress on pharmacological action and clinical application of *Astragalus* injection[J]. China Pharm(中国药房), 2015, 26(21): 3018-3021.
 - [22] CHENG F, YAN Y M, SHENG Y M, et al. Protective effect of *Astragalus* injection on chronic ischemic cerebral nerve injury[J]. Drugs & Clin(现代药物与临床), 2021, 36(12): 2457-2463.
 - [23] LIAN X F, LUO X D, WU W, et al. Clinical observation on 16 cases of amyotrophic lateral sclerosis treated by Jiawei Huangqi Jianzhong Decoction combined with Huangqi injection[J]. New J Tradit Chin Med(新中医), 2004, 36(3): 28-29.
 - [24] ZHOU Z K, ZENG H B. Effect of Huangqi Sanxian Decoction on immune inflammatory response in hippocampus of Alzheimer model rats[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med(中药药理与临床), 2006, 22(2): 48-49.
 - [25] LIU W Y, ZHANG Y F, ZHOU X, et al. Research progress on the mechanism of Buyang Huanwu Decoction against cerebral ischemia[J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol(中药新药与临床药理), 2022, 33(3): 411-418.
 - [26] LIU J C, ZHANG H Z, GUO W J, et al. Overview of the mechanism of buyanghuanwu decoction in preventing and treating multiple sclerosis[J]. J Tradit Chin Med(中医杂志), 2016, 57(13): 1155-1159.
 - [27] WANG G H, TAO F Z, WANG A X. Clinical application of Shengxiantang: A review[J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2021, 27(17): 203-210.
 - [28] LU Z Y, ZHANG Q R, PAN L Q, et al. Clinical observation of Shengxiantang in treatment of early parkinson's disease with autonomic dysfunction of qi deficiency pattern[J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2023, 29(2): 119-124.
 - [29] QIN L X, WU Q, XIA P, et al. Effects of Shenqi Yizhi Granules on PI3K/AKT signaling pathway in A β 1-42 bilateral injection of AD model rats[J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol(世界科学技术-中医药现代化), 2018, 20(12): 2161-2166.
 - [30] QIN L X, WEI J P, GAO L J, et al. Effect of Shenqi Yizhi Granule on the protein expressions of LRP1 and RAGE in APP/PS1 transgenic mice[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med(中药药理与临床), 2019, 35(5): 96-101.
 - [31] YANG S Q, FAN D H, LU G M, et al. Effects of xiongqi Xingnao recipe clinical efficacy and serum inflammatory factors in mild and moderate alzheimer's disease[J]. J Basic Chin Med(中国中医基础医学杂志), 2021, 27(9): 1405-1408.
 - [32] WANG C X, MA J H, SHAN T Y, et al. Effect of Qigui Jiannao Prescription on expression of MMP-9, claudin-5 and occludin in hippocampus of rats with Alzheimer's disease[J]. Occup Health(职业与健康), 2020, 36(23): 3198-3201.
 - [33] LIU C F, WANG X Y, ZHANG Y L, et al. The Experiment and investigation of QSZLP treating mice with AD[J]. Nei Mongol J Tradit Chin Med(内蒙古中医药), 2013, 32(1): 93-95.
 - [34] SONG M J, YANG Y, YE J J, et al. Pharmacodynamic study of Yixin Jiannao Granule for AD mice induced by D-galactose and β -AP₂₅₋₃₅[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2011, 28(11): 977-980.
 - [35] FEI X C, LIU F, LI G A, et al. The influence of Naoxueshu Oral Liquid on neuroinflammatory reaction of substantia nigra in rats with 6-OHDA-induced Parkinson's disease[J]. Chin J Neuroanat(神经解剖学杂志), 2017, 33(5): 579-585.
 - [36] CHEN S X, FENG K, CHEN Z, et al. Study of Jianpi Yizhi decoction on the effects of behavioral and mechanism of brain urea metabolism of Alzheimer's disease rats[J]. China J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志), 2022, 37(7): 4022-4025.
 - [37] LI W C. Research on extraction process and content determination of *Astragalus* polysaccharides[J]. J Anhui Agric Sci(安徽农业科学), 2009, 37(10): 4493, 4498.
 - [38] ZHOU L Y, TIAN Z R, LIU S F, et al. Review on neuroprotection effect of Astragali Radix on central nervous system and related toxicology[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2018, 49(20): 4935-4944.
 - [39] QU W Y, XIE J G, LIANG A X, et al. Effect of *Astragalus* polysaccharide on neuronal activity, cognitive function and Caspase-9 expression in Alzheimer's disease rats[J]. Stroke Nerv Dis(卒中与神经疾病), 2021, 28(5): 543-549.
 - [40] WU D, ZHAO Y H, ZHANG H B, et al. Effects of *Astragalus* Polysaccharide on hippocampal neuronal apoptosis and cfos and NO contents in brain tissue of rats with brain injury[J]. Prog Anat Sci(解剖科学进展), 2019, 25(5): 579-582.
 - [41] XU N, WU X J. Research advance of pharmacological effects of astragalosides on nervous system diseases[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2021, 46(18): 4674-4682.
 - [42] LIU J C, ZHANG H Z, LI J L, et al. Neuroprotective effect and repair mechanism of total saponins of astragalus on experimental autoimmune encephalomyelitis in mice[J]. China J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志), 2021, 36(11): 6700-6704.
 - [43] ZHAO L G, LV X Z, LIU Y, et al. Research progress of saponins in *Astragalus membranaceus*[J]. J Food Saf & Qual(食品安全质量检测学报), 2021, 12(12): 4937-4946.
 - [44] XIE L X, LIU H L, XIA Z H, et al. Study on protective effect of astragaloside on nerve of *in vitro* and *in vivo* model of parkinson disease[J]. China Pharm(中国药房), 2010, 21(23): 2132-2134.
 - [45] YUE H Y, QIN Y L, LI P, et al. Comparison of the flavonoids contents and antioxidant activities in different parts of *Astragalus membranaceus* var. *mongholicus*[J]. J Chin Med Mater(中药材), 2020, 43(12): 2901-2904.
 - [46] ZHANG D Q, WANG D Q. Progressive studies on biological activity of total flavonoids of *Astragalus*[J]. China J Chin

- Mater Med(中国中药杂志), 2010, 35(2): 253-256.
- [47] MA L L, LI H, SUN L M, et al. Effects of Astragali Radix total flavonoids on oxidative stress, inflammation and apoptosis of rats with cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2019, 41(8): 1811-1815.
- [48] CUI Y, GAO X, HAN L Q, et al. Simultaneous determination of astragaloside IV and calycosin-7-O- β -D-glucopyranoside in astragali Radix by UFLC-MS/MS[J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol(中药新药与临床药理), 2021, 32(12): 1855-1858.
- [49] ZHANG Z X, LIN M, YANG P K, et al. Inhibition of tau aggregation and associated cytotoxicity on neuron-like cells by calycosin[J]. Int J Biol Macromol, 2021(171): 74-81.
- [50] SHI J L, SHAN Y, ZHANG Z Q, et al. HPLC simultaneous determination of quercetin, kaempferol and biochanin B in *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bunge[J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2010, 30(1): 114-116.
- [51] SUGIMOTO M, KO R, GOSHIMA H, et al. Formononetin attenuates H₂O₂-induced cell death through decreasing ROS level by PI3K/Akt-Nrf2-activated antioxidant gene expression and suppressing MAPK-regulated apoptosis in neuronal SH-SY₅Y cells[J]. Neurotoxicology, 2021(85): 186-200.
- [52] SUN M, ZHOU T, ZHOU L, et al. Formononetin protects neurons against hypoxia-induced cytotoxicity through upregulation of ADAM10 and sA β PP α [J]. J Alzheimers Dis, 2012, 28(4): 795-808.
- [53] GONG G, GUAN Y Y, ZHANG Z L, et al. Isorhamnetin: A review of pharmacological effects[J]. Biomedecine Pharmacother, 2020(128): 110301.
- [54] XU S L, CHOI R C, ZHU K Y, et al. Isorhamnetin, A flavonol aglycone from *Ginkgo biloba* L., induces neuronal differentiation of cultured PC12 cells: Potentiating the effect of nerve growth factor[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012(2012): 278273.
- [55] GUO T L, ZHEN Y J, ZHAO Y W, et al. Study on estrogen like neuroprotective effect of quercetin solid lipid nanoparticles on PC12 cells injured by A β ₂₅₋₃₅[J]. Chin Pharmacol Bull(中国药理学通报), 2020, 36(10): 1409-1415.
- [56] COSTA L G, GARRICK J M, ROQUÈ P J, et al. Mechanisms of neuroprotection by quercetin: Counteracting oxidative stress and more[J]. Oxid Med Cell Longev, 2016(2016): 2986796.
- [57] IMRAN M, SALEHI B, SHARIFI-RAD J, et al. Kaempferol: A key emphasis to its anticancer potential[J]. Molecules, 2019, 24(12): 2277.
- [58] MORADI-AFRAPOLI F, OUFIR M, WALTER F R, et al. Validation of UHPLC-MS/MS methods for the determination of kaempferol and its metabolite 4-hydroxyphenyl acetic acid, and application to *in vitro* blood-brain barrier and intestinal drug permeability studies[J]. J Pharm Biomed Anal, 2016(128): 264-274.
- [59] LI D F, WANG Z H, LUO F, et al. Pharmacological activities of isoliquiritigenin[J]. Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药), 2010, 21(2): 362-364.
- [60] SHI D D, YANG J L, JIANG Y M, et al. The antioxidant activity and neuroprotective mechanism of isoliquiritigenin[J]. Free Radic Biol Med, 2020(152): 207-215.
- [61] LI J, CHANG Z S, YAO Y, et al. Effects of astragaloside IV on cognitive function and neuroinflammation in lipopolysaccharide induced alzheimer's mice model[J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med(南京中医药大学学报), 2018, 34(6): 597-601.
- [62] ZHANG X N, JIN X F, ZHOU X H, et al. Effects of calycosin on mitochondrial apoptotic pathway in oxygen-glucose deprivation/reoxygenation PC12 cells[J]. Acta Anat Sin(解剖学报), 2020, 51(3): 332-337.
- [63] YU D H, BAO Y M, AN L J, et al. Protection of PC12 cells against superoxide-induced damage by isoflavonoids from *Astragalus mongholicus*[J]. Biomed Environ Sci, 2009, 22(1): 50-54.
- [64] ZHANG W, SONG J K, ZHU X Y, et al. Isorhamnetin activates Sirt1/PGC-1 α signaling pathway to inhibit MPP⁺-induced SH-SY₅Y cell injury[J]. Acta Pharm Sin(药理学学报), 2019, 54(11): 1976-1981.
- [65] WANG C, GUO T L, SHEN L X. Research on estrogen-like protective effect of quercetin on PC12 cells induced by A β ₂₅₋₃₅ and molecular mechanism[J]. Chin Pharmacol Bull(中国药理学通报), 2019, 35(11): 1558-1564.
- [66] CAI M Y, ZHUANG W X, LYU E, et al. Kaempferol attenuates 6-OHDA-induced inflammatory damage in PC12 cells via inhibiting p38 MAPK signaling pathway[J]. Chin J Cell Mol Immunol(细胞与分子免疫学杂志), 2020, 36(7): 583-589.
- [67] ZHANG J Y, CHEN J, WANG R, et al. Protective effect of folic acid and vitamin B₁₂ on human neuroblastoma cell line SH-SY₅Y cells[J]. J Cap Med Univ(首都医科大学学报), 2012, 33(6): 776-778.
- [68] WANG D W, LIU H P, WANG Q D, et al. Protective effect of betulinic acid against isoflurane induced neuronal damage in developing rats[J]. Chin J Pharmacol Toxicol(中国药理学与毒理学杂志), 2021, 35(6): 438-443.
- [69] KOGA T, SAKAMOTO T, SAKURADANI E, et al. Neurite outgrowth-promoting activity of compounds in PC12 cells from sunflower seeds[J]. Molecules, 2020, 25(20): 4748.
- [70] CHEN Y H, WU H, WEI J J. Research progress in assessment methods and mechanisms of neural disease induced by blood-brain barrier injury[J]. Basic & Clin Med(基础医学与临床), 2019, 39(1): 120-124.
- [71] REN S C, SUO Q F, DU W T, et al. Quercetin permeability across blood-brain barrier and its effect on the viability of U251 cells[J]. J Sichuan Univ Med Sci Ed(四川大学学报: 医学版), 2010, 41(5): 751-754, 759.

收稿日期: 2022-10-19
(本文责编: 陈怡心)