

黄芪甲苷抗凋亡作用机制的研究进展

周芹(上海中医药大学, 上海 201203)

摘要: 黄芪甲苷是黄芪的主要活性成分, 具有众多的生物活性, 如抗神经退行性疾病(阿尔兹海默病、帕金森)、抗应激、抗纤维化、抗病毒、抗炎等。查阅国内外文献发现抗细胞凋亡作用与多种疾病密切相关, 本文从细胞凋亡产生的重要途径如死亡受体途径、线粒体途径、内质网途径、PI3K/Akt 途径、MAPK 途径等多个方面对黄芪甲苷抗凋亡作用机制进行综述, 为黄芪甲苷在抗细胞凋亡的相关研究提供参考。

关键词: 黄芪甲苷; 抗凋亡; 作用机制

中图分类号: R285.5

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2017)05-0783-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.05.035

引用本文: 周芹. 黄芪甲苷抗凋亡作用机制的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(5): 783-788.

Process of the Anti-apoptotic Mechanism of Astragaloside IV

ZHOU Qin(Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

ABSTRACT: Astragaloside IV is a main active constituent of the *Astragalus membranaceus*, it has many biological activities, such as anti-neurodegenerative disease(AD, Parkinson's disease), anti-stress, anti-fibrotic, anti-virus, anti-inflammatory, etc. The anti-apoptosis effect is closely associated with many diseases. In this paper, the mechanisms of Astragaloside IV on anti-apoptosis effect related to many effects, such as death receptor pathway, mitochondrion pathway, endoplasmic reticulum pathway, PI3K/Akt pathway, MAPK pathway were reviewed, aiming at providing a reference about astragaloside IV in anti-apoptosis effect of related research for people in the future.

KEY WORDS: astragaloside IV; anti-apoptosis effect; mechanism

黄芪为豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 或膜荚黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. 的干燥根和根茎^[1], 现代药理研究表明, 黄芪具有免疫调节、抗肿瘤、抗炎、抗氧化、降血糖等多种药理作用^[2]。目前, 已从黄芪中分离出皂苷类、黄酮类和多糖类等多种化学成分, 其中, 黄芪甲苷是黄芪中含量最高且研究最多的活性成分。黄芪甲苷被证实具有广泛的生物学活性, 如抗氧化、抗炎、抗凋亡、抗病毒等作用。查阅国内外文献发现, 其抗细胞凋亡作用与改善心脑血管、糖尿病肾病等多种疾病密切相关。因此, 本文综述了近些年黄芪甲苷抗凋亡作用机制的研究进展, 重点介绍了黄芪甲苷对死亡受体凋亡途径、线粒体凋亡途径、内质网应激途径、PKB/Akt 途径、MAPK 途径及其他信号通路的调节作用和可能的作用靶点, 为该方面进一步深入研究提供基础。

细胞凋亡又称程序性死亡, 它能清除机体内多余细胞和异常细胞, 在机体生长和发育中起着重要的作用。多种生理和病理生理刺激诱导细胞凋亡, 如特异性受体分子-CD95、肿瘤坏死因子、

生长因子、紫外线、辐射、热休克、细胞毒性药物、氧化应激等。凋亡途径的功能障碍导致各种病理状况, 包括癌症、自身免疫、神经退行性疾病^[3]。在凋亡的过程中, 细胞接受特异性信号经历一系列独特的变化。在凋亡初始阶段, caspases 半胱氨酸蛋白酶被激活。caspases 半胱氨酸蛋白酶, 作为细胞死亡的中枢调节剂, 存在于多细胞生物体中, 其中 caspases 可以分为起始者(initiator)和执行者(executioner)。caspases initiator 为 caspases-2、-8、-9、-10, caspases executioner 为 caspases-3、-6、-7, 而 caspases-1、-4、-5、-11、-12、-13、-14 为炎症介质。caspases 激活可以通过调节外源性或内源性信号传导途径。外源性途径包括 Fas 和 TNFR 刺激, 激活 caspase-8。内源性途径在哺乳动物中通过激活凋亡性半胱氨酸蛋白酶的方法, 引起线粒体释放细胞色素 C, 其与 Apaf-1 和 procaspase-9 形成凋亡体复合物。该复合物中 caspase-9 的活化引起 caspase-3 执行细胞凋亡。此外, caspases 半胱氨酸蛋白酶的活化和失活是通过调节各种蛋白质、离子和其他因素, 如 IAP、Bcl-2 家族蛋白、钙蛋白酶(calpain)、Ca²⁺、Gran B 和细

作者简介: 周芹, 女, 硕士生 Tel: 13681836489 E-mail: sweetrumors@163.com

胞因子反应调节剂 A^[4]。

1 死亡受体途径

死亡受体属于肿瘤坏死因子受体 (tumor necrosis factor receptor, TNFR) 基因超家族的一类跨膜蛋白, TNF 受体家族成员有着相似的富含半胱氨酸的胞外结构域, 并有约 80 个氨基酸的胞质域称为“死亡区域”, 其凋亡特征为 FasL/FasR 和 TNF- α /TNFR1 型^[5]。Kim 等^[6]研究发现黄芪甲苷具有防脱发的作用。黄芪甲苷通过阻止 procaspase-8 的断裂, 抑制 caspase-3 和 procaspase-9 的活性, 下调促凋亡蛋白 Bax 和 p53, 上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Bcl-x1, 减少细胞线粒体 C 的释放, 抑制 caspase-3 的活性来发挥抗凋亡的作用。

2 线粒体途径

线粒体是细胞内一种重要的细胞器, 通过氧化磷酸化为细胞生命活动提供能量。许多因素如线粒体内钙离子超载, 活性氧自由基生成量过快等导致线粒体膜通透性转换孔 (membrane permeability transition pore, mPTP) 过度开放, 其细胞色素 C、Smac/DIABLO、丝氨酸蛋白酶 HtrA2/Omi、AIF、核酸内切酶 G(endonuclease G) 和 CAD 等促凋亡因子释放, 通过 Bcl-2 家族的成员控制和调节这些线粒体凋亡事件的发生^[3]。

3 Bcl-2 家族蛋白

Bcl-2 家族蛋白是调节细胞凋亡内在途径的蛋白质。目前, 约 25 种不同类型的 Bcl-2 蛋白质已被鉴定, 其中促凋亡蛋白包括 Bcl-10、Bad、Bax、Bid、Bim、Bik 和 Blk, 抗凋亡蛋白有 Bcl-2、Bcl-XL、Bcl-w 和 Mcl-1。抗凋亡蛋白作为“线粒体守门员”, 通过抑制其促凋亡蛋白来防止细胞凋亡。促凋亡蛋白, 在死亡信号(如生长因子撤除、DNA 损伤、ROS 产生)后才“获得进入”^[7]。梅蒙等建立异丙肾上腺素诱导 H9C2 心肌细胞凋亡, 发现黄芪甲苷通过提高线粒体膜电位及减少细胞色素 C 外流, 抑制 H9C2 心肌细胞凋亡^[8]。大量的研究表明, 黄芪甲苷可以通过上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达下调促凋亡蛋白 Bax 及 caspase-3 的表达, 减少心肌细胞^[9-11]、肾小管上皮细胞^[12]、肝细胞^[13]、A549 细胞^[14]、骨髓间充质干细胞^[15]和神经细胞^[16]的凋亡。黄芪甲苷通过上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Bcl-XL 的表达, 抑制神经元细胞的凋亡^[17]。也可抑制由生长因子匮乏所介导的细胞凋亡^[18]。张召才等采用柯萨奇病毒(CVB3)腹腔无菌注射制作病毒性心肌炎模型, 在 9%黄芪甲苷 0.1 mL 连续灌胃小鼠

7 d, 与心肌炎对照组相比, 黄芪甲苷可以提高心肌炎小鼠生存率, 减少胶原合成和心肌细胞凋亡, 能延缓或逆转病毒性心肌炎心肌纤维化^[19]。

4 Calpain

Calpain 是钙依赖性半胱氨酸蛋白酶家族, 其活性由细胞内的钙浓度调节。抑制 Calpain 减少线粒体的 mPTP 开放; Calpain 负责剪切细胞膜间隙的 AIF, 使细胞内钙浓度超载, 导致细胞凋亡^[20-21]。Mei 等^[22]建立心肌肥厚模型, 黄芪甲苷减少 Calpain-1 蛋白表达和 Calpain 的活性, 下调线粒体 NOX4 的表达, 增加线粒体超氧化物歧化酶和过氧化氢酶的活性, 减少细胞凋亡率, 从而改善线粒体结构的完整度和提高线粒体膜电位。

5 氧化应激

Wu 等^[23]研究过氧化氢引起的 H9C2 细胞凋亡, 黄芪甲苷能增加其细胞抗氧化酶的活性, 清除自由基和减少丙二醛的产生, 增加 Bcl-2 的表达, 减少 Bax 的表达, 发挥抗凋亡作用。Guan 等^[24]采用过氧化氢引起心肌细胞凋亡, 黄芪甲苷通过减少自由基的形成和细胞内钙离子的超载, 抑制 MPTPS 的开放, 减少促凋亡蛋白细胞色素 C、Smac 和 AIF 的释放, 激活线粒体腺苷三磷酸敏感钾通道开放来保护心肌细胞。Zhang 等^[25]研究发现, 黄芪甲苷能保护 SH-SY5Y 细胞免于 1-甲基-4-苯基吡啶离子(MPP⁺)诱导的多巴胺能神经毒性, 其机制通过减少 ROS 的产生, 降低 Bax/Bcl-2 的比率, 减少 caspase-3 的活性, 从而抑制细胞凋亡, 治疗如听觉丧失^[26], 神经退行性疾病^[27-29], 糖尿病肾病^[30]。刘丽^[31]采用 D-GalN/LPS 诱导小鼠急性肝衰竭(ALF)模型, 以低、中、高不同剂量黄芪甲苷对 ALF 小鼠预处理, 发现黄芪甲苷能有效降低 ALF 氧化应激损伤及抗细胞凋亡, 其作用机制是通过调节 Nrf2-ARE 信号通路, 增强抗氧化蛋白 HO-1 等的表达, 从而减轻氧化应激所致急性肝损伤; 上调 Bcl-2/Bax 比值, 下调 caspase-3 表达, 从而抑制肝细胞的凋亡。

一氧化氮(NO)是一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)催化 L-精氨酸产生, 可以抑制或者诱导细胞凋亡。其中, NOS 有 3 种不同的亚型: 神经型 NOS(nNOS)、诱导型 NOS(iNOS)及内皮细胞型 NOS(eNOS)。NO 的抗凋亡机制主要通过抑制 NO/cGMP 途径, 抑制由 S-亚硝基化引起的 caspase 的活性, 调节抗凋亡相关基因的表达来发挥抗凋亡作用。然而其促凋亡机制, 则通过激活

线粒体的凋亡途径,由 NO 诱导 p53 的表达来激活 caspase 信号途径,通过激活 JNK/SAPK 和 p38 激酶,由 NO 介导的神经酰胺产生,从而促进凋亡的产生^[32]。贺永贵等^[33]研究发现黄芪甲苷能通过激活 NOS 产生 NO,抑制 GSK-3 β 的活性,从而阻止线粒体 mPTP 的开放,发挥 H₂O₂ 所致大鼠心肌细胞线粒体损伤的保护作用。有研究报道,常氧的情况下,培养的新生心肌细胞在白介素-1 β 的刺激下能显著诱导 iNOS 蛋白表达,而在缺氧的情况下,则进一步增加其蛋白表达。表明缺氧导致心脏中的心肌细胞 iNOS 表达增加,而 iNOS 的基因表达增加则有赖于 HIF-1^[34]。HIF 是由 α 和 β 亚基组成的异源二聚体,其激活可能涉及调节抗氧化能力、血管发生、细胞死亡途径和抗细胞凋亡途径等^[35]。NO 浓度 <400 nmol·L⁻¹,能防止 HIF-1 α 以线粒体依赖的方式在缺氧中积累,然而高浓度的 NO 能使 HIF-1 α 稳定^[36]。Si 等^[37]研究黄芪甲苷对心肌缺血再灌注损伤的作用,其机制通过抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2 的上调,促凋亡蛋白 caspase-3 的下调,逆转了 HIF-1 α 的上调和 iNOS 的表达,激活 HIF-1 α /iNOS 途径、减轻心肌细胞在心肌缺血再灌注损伤过程中的凋亡,继而保护心肌组织。

6 内质网途径

内质网应激是指细胞能量水平扰乱、钙离子浓度降低、氧化还原状态的改变等会引起未折叠蛋白或错误折叠蛋白在内质网聚集,损伤内质网的正常生理功能。如果损伤太过严重,内环境不能及时恢复,内质网应激可以引起细胞凋亡。PERK、ATF6 以及 IRE-1 信号激活下游的凋亡信号分子,如 CHOP、JNK、caspase 以及 Bcl-2 家族等,将引起细胞凋亡^[38]。Chen 等^[39]建立糖尿病肾病大鼠模型,由于内质网应激诱导大量未折叠蛋白或错误折叠蛋白质发生堆积,抢夺了与 PERK 结合的 GRP78,使 PERK 磷酸化,催化其底物 eIF2 α 蛋白发生磷酸化,ATF4 翻译上调,激活了促凋亡蛋白 CHOP,导致足状突细胞凋亡;CHOP 能激活 TRB3 和降低抗凋亡因子 Bcl-2 的表达,增加促凋亡蛋白 Bax 的表达。黄芪甲苷通过降低 PERK 的活性,降低 eIF2 α 的磷酸化,下调 GRP78、ATF4、CHOP、TRB3 蛋白和 mRNA 的表达,上调抗凋亡蛋白 Bcl-2,下调促凋亡蛋白 Bax,抑制足状突细胞凋亡。简而言之,黄芪甲苷通过抑制 PERK-ATF4-CHOP 信号途径,抑制内质网应激引起的足状突细胞凋亡,为临床治疗糖尿病肾病提供思路。

Wang 等^[40]进一步证明了黄芪甲苷通过抑制 PERK、eIF2 α 、JNK 的磷酸化,抑制 GRP78 和 ORP150 的表达,抑制 TM 诱导足状突细胞,减少 CHOP 的表达和抑制 caspase-3 的活性,由此表明黄芪甲苷通过抑制内质网应激改善糖尿病肾病。除此之外,黄芪甲苷通过抑制内质网应激,减少心肌细胞、肺细胞的凋亡,治疗心肌梗死^[41]、慢性阻塞性肺疾病^[42]和急性肺损伤的疾病^[43]。

7 PKB/Akt 途径

PKB/Akt 是调控细胞生存与凋亡的重要信号物质之一,PKB 能直接或者间接调节细胞凋亡。一种方法是通过其磷酸化作用,或者与死亡细胞因子相结合,如 Bcl-2 家族成员的促凋亡因子 Bad、Bax、AIF、Htra2/Omi、caspase-9、GSK 等;另一种方法是通过促凋亡转录应答间接调节细胞凋亡,如 Forkhead 家族成员、Mdm2、NF- κ B 等^[44]。Jia 等^[45]建立多柔比星诱导心肌细胞凋亡模型,黄芪甲苷通过提高 Akt 和 Bad 磷酸化水平,增加 Bcl-2 蛋白表达,降低细胞色素 C 的释放,减少 caspase-9 和 caspase-3 的蛋白表达,发挥抗凋亡的作用。而这种作用能被 PI3K 信号抑制剂 LY294002 拮抗,可见黄芪甲苷通过激活 PI3K-Akt 信号通路保护心肌细胞。王红梅^[46]研究发现,在 H₂O₂ 诱导的 PC12 细胞中,黄芪甲苷预处理增加 p-Akt 和 p-eNOS 的表达,而这种作用被 PI3K 信号抑制剂 LY294002 所拮抗,进一步证实黄芪甲苷预处理可通过激活 PI3K-Akt-eNOS 信号通路保护 PC12 细胞氧化损伤,达到保护缺血再灌注损伤的作用。

8 MAPK 途径

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路由 4 个不同类级联组成,包括细胞外信号调节激酶(extracellular signal-related kinase, ERK1/2)、Jun 氨基末端激酶(Jun amino-terminal kinase, JNK1/2/3)、p38-MAPK 和 ERK5^[47]。

9 ERK1/2 途径

Ding 等^[48]研究黄芪甲苷对糖尿病视网膜病变 db/db 小鼠的作用。黄芪甲苷下调视网膜醛糖还原酶的活性,通过降低 ERK1/2 磷酸化和 NF- κ B 的活性,减少 db/db 大鼠的视网膜神经节细胞的凋亡,缓解视网膜神经节细胞功能紊乱,为糖尿病视网膜病变的临床治疗提供新思路。Liu 等^[49]建立小鼠盲肠结扎和穿刺模型,其体内实验结果表明,黄芪甲苷减轻其炎症应激,减少胸腺和脾中的淋

巴细胞凋亡；体外实验表明，黄芪甲苷通过抗氧化应激和抑制 NF- κ B 和 ERK1/2 磷酸化，抑制脂多糖引起的巨噬细胞活性。

10 p38MAPK 以及 JNK 途径

Gui 等^[50]建立肾缺血再灌注和顺铂诱导肾损伤 2 个动物模型，黄芪甲苷通过抑制氧化应激和细胞凋亡途径来防治急性肾损害，其机制是通过减少血清和组织中 MDA 水平，增加血清 CAT 和 SOD 的活性，上调抗凋亡蛋白 Bcl-2，下调促凋亡蛋白 Bax，抑制 caspase-3 的活性，降低 p38 MAPK 磷酸化，减少肾小管细胞凋亡。徐维佳^[51]从体内外实验探讨黄芪甲苷对单侧输尿管梗阻(UUO)模型发生肾脏纤维化的干预作用以及对 TGF- β 1 诱导的肾小管上皮细胞损伤的作用，其作用机制是黄芪甲苷通过抑制 p38、JNK MAPK 信号通路活化，减少肾小管上皮细胞的凋亡，进而发挥改善肾小管间质纤维化的作用。Wang 等^[52]研究黄芪甲苷对高糖引起肾小管上皮细胞凋亡的作用，肝细胞因子能抑制高糖引起的 p38 MAPK 磷酸化表达，此外肾纤维化能引起 TGF- β 1 与肝细胞因子的比率不平衡；黄芪甲苷通过增加肾小管上皮细胞的肝细胞因子的产率，从而抑制 p38 MAPK 的活性，抑制高糖引起的 TGF- β 1 的表达，起到防治糖尿病

肾损伤的作用。

11 其他机制

通过活化 TLR/IL-1 受体、NF- κ B、JNK、p38MAPK 的信号通路导致炎症反应。邻近发炎区域的细胞发生细胞凋亡，然而，死亡的细胞发生继发性坏死可能引起炎症反应。因此，TLR/IL-1 受体超家族在炎症和凋亡中起着重要的作用^[53]。Lu 等^[54]研究黄芪甲苷保护心肌缺血再灌注的机制是通过减少 TLR4 和 NF- κ B 的表达，降低 TNF- α 和 IL-1 β 的水平，减少炎症应答；同时上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 抑制 caspase-3 的活性，减少心肌细胞的凋亡。

12 展望

黄芪甲苷防止足状突细胞凋亡和改善糖尿病肾病引起的肾损伤，但是，离子通道效应的影响还少有研究。TRPC6 是足状突细胞中 Ca^{2+} 渗透离子的重要通道，其涉及高糖诱导引起的足细胞凋亡。有文献报道^[55]，黄芪甲苷能保护高糖引起的足状突细胞凋亡，其作用机制是下调 TRPC6 的表达和抑制细胞内 Ca^{2+} 的浓度，抑制 NFAT2 和 Bax 的表达，改善糖尿病肾病。

综上所述，黄芪甲苷能从不同途径对心肌细胞、足状突细胞、肝细胞、肺细胞等多种细胞发挥抗凋亡作用，见图 1。然而，细胞凋亡的发生是

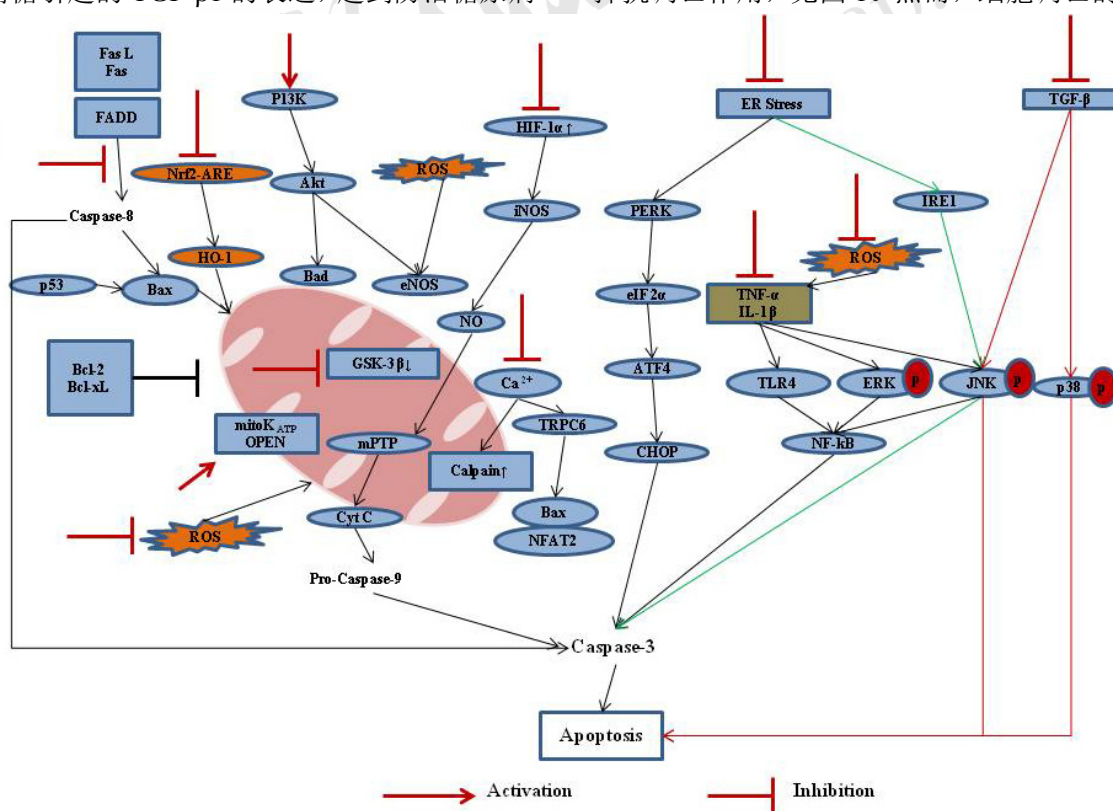


图 1 黄芪甲苷抗细胞凋亡途径示意图

Fig. 1 Anti-apoptotic pathway of Astragaloside IV

多种因素相互作用下的结果,其作用机制较为复杂,而且细胞凋亡伴有氧化应激和炎症发生,因此对三者的研究可结合起来。如 He 等^[56]研究发现,黄芪甲苷以 20 mg·kg⁻¹ 给予小鼠,通过抗氧化应激、抗炎、抗凋亡能显著减轻实验性自身免疫性脑脊髓炎的严重性。其作用机制,黄芪甲苷能抑制 ROS 的增加和抑制促炎性细胞因子的水平,下调中枢神经系统中 SOD 和 GSH-Px 的活性,抑制 iNOS、p53 的活性和 tau 的磷酸化,提高 Bcl-2/Bax 的比率,抑制神经细胞的凋亡,减少由 ROS 引起的神经系统损伤,从而预防及治疗多发性硬化。Sun 等^[57]研究发现,黄芪甲苷通过抗氧化应激和抗炎保护由麻醉引起的神经细胞凋亡,其作用机制是增强海马组织和血清的内在抗氧化酶活性和降低其 RNS 积累;减少 NF-κB 的活性,改善全身促炎性细胞因子的产生;抑制由异氟醚引起的 caspase-3 上调和 Bcl-2 下调,神经细胞内 ERK 和 JNK 的磷酸化水平提高,发挥神经保护的作用。由此可见,黄芪甲苷对于细胞凋亡的抑制作用具有非特异性,有较广泛的应用范围。

REFERENCES

- [1] LIN N, PAN J Q, GUAN N. Diuretic mechanism of astragalus in mice and its material basis [J]. Pharm Today(今日药学), 2014, 24(7): 481-483, 488.
- [2] CHEN G H, HUANG W F. Progress in pharmacological effects of compositions of *Astragalus membranaceus* [J]. Chin J New Drug, 2008, 17(17): 1482-1485.
- [3] OLA M S, NAWAZ M, AHSAN H. Role of Bcl-2 family proteins and caspases in the regulation of apoptosis [J]. Mol Cell Biochem, 2011(351): 41-58.
- [4] FAN T J, HAN L H, CONG R S, et al. Caspase family proteases and apoptosis [J]. Acta Biochimica et Biophysica Sinica, 2005, 37(11): 719-727.
- [5] ELMORE S. Apoptosis: A review of programmed cell death [J]. Toxicol Pathol, 2007, 35(4): 495-516.
- [6] KIM M H, KIM S H, YANG W M. Beneficial effects of astragaloside IV for hair loss via inhibition of fas/fas L-mediated apoptotic signaling [J]. Plos One, 2014, 9(3): 1-7.
- [7] SIDDIQUI W A, AHAD A, AHSAN H. The mystery of BCL2 family: Bcl-2 proteins and apoptosis: an update [J]. Arch Toxicol, 2015, 89(3): 289-317.
- [8] MEI M, WANG H X, TANG F T, et al. Effects of astragaloside IV on isoproterenol induced H9C2 cardiomyocyte apoptosis [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med(中药药理与临床), 2015, 31(5): 37-41.
- [9] HU X M, LIU L. Effect of astragaloside on cardiomyocyte apoptosis of heart failure rats [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med(中国中医药信息杂志), 2014, 21(1): 40-42.
- [10] 马小亮, 王桂敏. 黄芪甲苷灌胃预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(17): 4795-4796.
- [11] LIU H, WANG N, LIANG H L, et al. Effects of astragaloside IV on neonatal rat cardiomyocytes induced by simulated ischemia reperfusion injury [J]. Progr Mod Biomed(现代生物医学进展), 2014, 14(17): 3223-3227.
- [12] WANG W, JIAN Y, WANG W W, et al. Effects of adipose-derived stem cells cultured with astragaloside on cisplatin-induced apoptosis of renal tubular epithelial cells [J]. J Clin Rehabil Tis Eng Res(中国组织工程研究), 2014, 18(28): 4498-4503.
- [13] LI T C, MA B F, LI D S, et al. Protective effect of astragaloside IV against liver ischemia and reperfusion injury in rats [J]. Tianjin J Tradit Chin Med(天津中医药), 2014, 31(10): 621-623.
- [14] SHANG L, QU Z, SUN L, et al. Astragaloside IV inhibits adenovirus replication and apoptosis in A549 cells *in vitro* [J]. J Pharm Pharmacol, 2011, 63(5): 688-694.
- [15] HUANG C, XIAN S X, MA C T. Inhibitive mechanism of astragaloside pretreatment on serum-free and hypoxia-induced MSCs apoptosis [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol(中药新药与临床药理), 2015, 26(6): 754-759.
- [16] SUI L, LI X X, LIU K, et al. Caspase-3 and bcl-2 expression in methamphetamine-dependent rat brain interfered with astragaloside IV [J]. J Apoplexy Nerv Dis(中风与神经疾病杂志), 2015, 32(6): 505-507.
- [17] YIN Y, LIU Y, HUANG L Q, et al. Anti-apoptosis effect of astragaloside IV on Alzheimer's disease rat model via enhancing the expression of Bcl-2 And Bcl-Xl [J]. Scand J Lab Anim Sci, 2010, 37(2): 75-82.
- [18] HUANG C, XIAN S X, MA C T. Astragaloside pretreatment on gene expression of TNF-α and TGF-β1 with serum-free and hypoxia-induced MSCs [J]. J Changchun Univ Tradit Chin Med(长春中医药大学学报), 2016, 32(1): 25-27, 36.
- [19] ZHANG Z C, YANG Y Z, LI S J, et al. Effects of astragaloside on myocardial fibrosis in viral myocarditic mice [J]. Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志), 2003, 22(9): 515-519.
- [20] CHEN Q, LESNEFSKY E J. Heart mitochondria and calpain 1: Location, function, and targets [J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1852(11): 2372-2378.
- [21] ORRENIUS S, GOGVADZE V, ZHIVOTOVSKY B. Calcium and mitochondria in the regulation of cell death [J]. Biochem Biophys Res Communicat, 2015, 460(1): 72-81.
- [22] MEI M, TANG F, LU M, et al. Astragaloside IV attenuates apoptosis of hypertrophic cardiomyocyte through inhibiting oxidative stress and calpain-1 activation [J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2015, 40(3): 764-773.
- [23] WU X, HU J. Pretreatment with astragaloside IV protects H9c2 cells against hydrogen peroxide-induced apoptosis by scavenging of reactive oxygen species and regulation of Bcl-2 and Bax expression [J]. J Med Plants Res, 2011, 5(14): 3304-3311.
- [24] GUAN F Y, YANG S J, LIU J, et al. Effect of astragaloside IV against rat myocardial cell apoptosis induced by oxidative stress via mitochondrial ATP-sensitive potassium channels [J]. Mol Med Report, 2015, 12(1): 371-376.
- [25] ZHANG Z G, WU L, WANG J L, et al. Astragaloside IV prevents MPP+-induced SH-SY5Y cell death via the inhibition of Bax-mediated pathways and ROS production [J]. Mol Cell Biochem, 2012, 364(1/2): 209-216.
- [26] XIONG M, HE Q, LAI H, et al. Astragaloside IV inhibits apoptotic cell death in the guinea pig cochlea exposed to

- impulse noise [J]. *Acta Oto-Laryngologica*, 2012, 132(5): 467-474.
- [27] 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(2): 1904-1921.
 - [28] LIU G H. Study on the influence of Astragaloside IV on mitochondrial pathway of apoptosis around intracerebral hemorrhage in rats [D]. Ningxia: Ningxia Medical University, 2014.
 - [29] 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(6): 1-10.
 - [30] GUI D, GUO Y, WANG F, et al. Astragaloside IV, a novel antioxidant, prevents glucose-induced podocyte apoptosis *in vitro* and *in vivo* [J]. *Plos One*, 2012, 7(6): 1-11.
 - [31] LIU L. Effects of Astragaloside IV on the expression of Nrf2/HO-1 and Bcl-2/Bax of acute liver failure induced by D-GalN/LPS in mice [D]. Hunnan: University of South China, 2014.
 - [32] CHUNG H T, PAE H O, CHOI B M, et al. Nitric oxide as a bioregulator of apoptosis [J]. *Biochem Biophys Res Communicat*, 2001, 285(5): 1075-1079.
 - [33] HE Y G, ZHENG H, ZHANG G B, et al. Effect of astragaloside IV on H₂O₂-induced mitochondrial damage in rat myocardium and its molecular mechanism [J]. *Chin Pharm J(中国药理学杂志)*, 2014, 49(17): 1519-1523.
 - [34] JUNG F, PALMER L A, ZHOU N, et al. Hypoxic regulation of inducible nitric oxide synthase via hypoxia inducible factor-1 in cardiac myocytes [J]. *Circulation Res*, 2000, 86(3): 319-325.
 - [35] LOOR G, SCHUMACKER P T. Role of hypoxia-inducible factor in cell survival during myocardial ischemia-reperfusion [J]. *Cell Death and Differentiation*, 2008, 15(4): 686-690.
 - [36] JESUS MATEO, MARTA GARCIA-LECEA, SUSANA CADENAS, et al. Regulation of hypoxia-inducible factor-1 α by nitric oxide through mitochondria-dependent and -independent pathways [J]. *Biochem J*, 2003(376): 537-544.
 - [37] 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(9): 1-10.
 - [38] GORMAN A M, HEALY S J, JÄGER R, et al. Stress management at the ER: Regulators of ER stress-induced apoptosis [J]. *Pharmacol Ther*, 2012, 134(3): 306-316.
 - [39] CHEN Y, GUI D, CHEN J, et al. Down-regulation of PERK-ATF4-CHOP pathway by astragaloside IV is associated with the inhibition of endoplasmic reticulum stress-induced podocyte apoptosis in diabetic rats [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 33(6): 1975-1987.
 - [40] WANG Z S, XIONG F, XIAO H X, et al. Astragaloside IV attenuates proteinuria in streptozotocin-induced diabetic nephropathy via the inhibition of endoplasmic reticulum stress [J]. *BMC Nephrology*, 2015(16): 44. Doi: 10.1186/s12882-015-0031-7.
 - [41] SUN Y L, XIN Q F, LI C Y, et al. Effect of astragaloside IV decreases non-infarction zone cell apoptosis in aged rats with myocardial infarction by inhibiting endoplasmic reticulum stress-related apoptosis [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med(中药药理与临床)*, 2015, 31(1): 29-32.
 - [42] CHU Q, LI Z, JI K, et al. Effect of Astragalus saponins on caspase-12 expression in rats with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Chin J Public Health(中国公共卫生)*, 2015, 30(11): 1406-1409.
 - [43] ZHANG J, ZANG D Y. Effect of astragaloside IV on endoplasmic reticulum stress in a rat model of acute lung injury [J]. *Chin J Ethnomed Ethnopharm(中国民族民间医药)*, 2014, 23(15): 19-20.
 - [44] PARCELLIER A, TINTIGNAC L A., ZHURAVELEVA E, et al. PKB and the mitochondria: AKTing on apoptosis [J]. *Cell Signal*, 2008, 20(1): 21-30.
 - [45] JIA Y Y, ZUO D Y, LI Z Q. Astragaloside IV inhibits doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis mediated by mitochondrial apoptotic pathway via activating the PI3k/Akt pathway [J]. *Chem Pharm Bull*, 2014, 62(1): 45-53.
 - [46] WANG H M. Protective effect of astragaloside IV on H₂O₂-induced damage in PC12 cells [D]. Hebei: North China University of Science and Technology, 2014.
 - [47] 王文, 任玲, 王健楠. MAPK 信号通路与细胞凋亡的关系[J]. *中国实用医药*, 2010, 5(15): 260-261.
 - [48] DING Y, YUAN S, LIU X, et al. Protective effects of astragaloside IV on db/db mice with diabetic retinopathy [J]. *Plos One*, 2014, 9(11): 1-8.
 - [49] LIU R, JIANG H, TIAN Y, et al. Astragaloside IV protects against polymicrobial sepsis through inhibiting inflammatory response and apoptosis of lymphocytes [J]. *J Surg Res*, 2016, 200(1): 315-323.
 - [50] GUI D, HUANG J, LIU W, et al. Astragaloside IV prevents acute kidney injury in two rodent models by inhibiting oxidative stress and apoptosis pathways [J]. *Apoptosis*, 2013, 18(4): 409-422.
 - [51] XU W J. The effect and mechanism of astragaloside IV on renal tubulointerstitial fibrosis through MAPK signaling pathway [D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University(上海交通大学), 2014.
 - [52] WANG Q, SHAO X, XU W, et al. Astragalosides IV inhibits high glucose-induced cell apoptosis through HGF activation in cultured human tubular epithelial cells [J]. *Ren Fail*, 2014, 36(3): 400-406.
 - [53] NARAYANAN K B, PARK H H. Toll/interleukin-1 receptor (TIR) domain-mediated cellular signaling pathways [J]. *Apoptosis*, 2015, 20(2): 196-209.
 - [54] 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-kb signaling pathway [J]. *Phytother Res*, 2015, 29(4): 599-606.
 - [55] YAO X M, LIU Y J, WANG Y M, et al. Astragaloside IV prevents high glucose-induced podocyte apoptosis via downregulation of TRPC6 [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(6): 5149-5156.
 - [56] HE Y, DU M, GAO Y, et al. Astragaloside IV attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis of mice by counteracting oxidative stress at multiple levels [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): 1-12.
 - [57] SUN J, CHEN X L, ZHENG J Y, et al. Astragaloside IV protects new born rats from anesthesia-induced apoptosis in the developing brain [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(3): 1829-1835.

收稿日期: 2016-09-30

(本文责编: 蔡珊珊)