

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH251032

## 黄芪甲苷防治肝脏疾病的药理作用及其机制

付珂<sup>1</sup>, 代书<sup>2</sup>, 游娟<sup>1</sup>, 杨晨<sup>1</sup>, 李晓莉<sup>1</sup>, 曾莉<sup>1</sup>, 蒲诗云<sup>1</sup>

1 成都市第五人民医院药剂科, 成都 611130

2 成都中医药大学药学院, 成都 611137

通信作者: 蒲诗云, pushiyun@cdutcm.edu.cn (ORCID: 0000-0002-0907-6664)

**摘要:** 黄芪甲苷(AS-IV)是一种来源于黄芪的三萜皂苷类天然化合物,在调控肝脏疾病方面展现出重要潜力。本文系统梳理并总结了AS-IV在肝脏疾病研究领域的国内外最新进展,发现AS-IV可通过调节脂质代谢、抗肿瘤、抗炎、抗纤维化及调节肠道菌群等途径发挥对肝脏的保护作用。其作用机制涉及多条信号传导通路,包括AMPK、NLRP3、NF- $\kappa$ B、JAK2/STAT3和Nrf2等。这些研究成果为基于天然产物AS-IV开发保肝药物或相关功能性食品提供了科学依据。

**关键词:** 肝疾病; 黄芪甲苷; 药理作用分子作用机制

**基金项目:** 国家自然科学基金(82003828); 委校联合创新基金项目(WXLH202402028); 四川省中医药管理局基金项目(2022CP7147)

### Pharmacological action of astragaloside IV in the prevention and treatment of liver diseases and its mechanism

FU Ke<sup>1</sup>, DAI Shu<sup>2</sup>, YOU Juan<sup>1</sup>, YANG Chen<sup>1</sup>, LI Xiaoli<sup>1</sup>, ZENG Li<sup>1</sup>, PU Shiyun<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, The Fifth People's Hospital of Chengdu, Chengdu 611130, China; 2. School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

Corresponding author: PU Shiyun, pushiyun@cdutcm.edu.cn (ORCID: 0000-0002-0907-6664)

**Abstract:** Astragaloside IV (AS-IV) is a natural triterpenoid saponin compound derived from *Astragalus membranaceus* and has shown significant potential in the regulation of liver diseases. This article reviews the latest research advances in AS-IV in the field of liver diseases in China and globally, and it is found that AS-IV exerts a liver-protecting effect by regulating lipid metabolism, exerting an anti-tumor/anti-inflammatory/anti-fibrotic effect, and modulating gut microbiota. Its mechanism of action involves multiple signaling pathways, such as AMPK, NLRP3, NF- $\kappa$ B, JAK2/STAT3, and Nrf2. These research findings provide a scientific basis for the development of liver-protecting drugs or functional foods based on the natural product AS-IV.

**Key words:** Liver Diseases; Astragaloside IV; Molecular Mechanisms of Pharmacological Action

**Research funding:** National Natural Science Foundation of China (82003828); Commission-University Joint Innovation Foundation (WXLH202402028); Sichuan Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine Fund (2022CP7147)

肝脏疾病的主要类型包括代谢相关脂肪性肝病、酒精性肝病、慢性病毒性肝炎、肝硬化及肝癌等<sup>[1]</sup>。流行病学数据显示,全球每年因肝病死亡的人数约为200万,占全球总死亡人数的4%<sup>[2]</sup>。因此,探索新的药物与治疗手段对于解决这一重大公共卫生问题具有重要意义。

黄芪甲苷(astragaloside IV, AS-IV)属于三萜皂苷类天

然化合物,是中药黄芪的主要活性成分。其分子式为 $C_{41}H_{68}O_{14}$ ,相对分子质量为784.97,密度为 $(1.4 \pm 0.1)g/cm^3$ ,熔点为295~296℃。常温下,AS-IV为白色结晶粉末,微溶于水,易溶于甲醇、乙醇和丙酮。现代药理学研究表明,AS-IV具有多种药理活性,包括抗炎<sup>[3]</sup>、抗氧化<sup>[4]</sup>以及对肝脏<sup>[5]</sup>、神经<sup>[6]</sup>和心脏<sup>[7]</sup>的保护作用。目前,国内外学者

已针对 AS-IV 防治肝脏疾病的药理作用及机制开展了大量且广泛的实验研究,本文将重点综述相关研究成果,为基于 AS-IV 研发肝脏疾病治疗的新药或功能性食品提供科学参考。

## 1 多途径调节脂质代谢

**1.1 激活 AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 信号通路** AMPK 作为代谢紊乱相关疾病 (包括脂肪性肝病、肥胖症、糖尿病及癌症等) 的潜在治疗靶点<sup>[8]</sup>, 已受到广泛关注。研究显示, 在 2 型糖尿病合并代谢相关脂肪性肝病的小鼠模型中, AS-IV (30 mg/kg) 可显著逆转 p-AMPK/AMPK 蛋白表达水平的下调, 以及固醇调节元件结合蛋白 1 (sterol regulatory element-binding protein-1, SREBP-1) 和脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, FAS) 蛋白表达水平的上调<sup>[9]</sup>, 从而改善脂质代谢。在游离脂肪酸诱导的人肝癌 HepG2 细胞和原代小鼠肝细胞中, 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  剂量的 AS-IV 可显著抑制肝细胞中的脂质蓄积<sup>[10]</sup>; 同时, 50 ~ 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  剂量的 AS-IV 以浓度依赖方式增强 AMPK、乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase, ACC) 和 SREBP-1c 的磷酸化, 抑制成熟 SREBP-1 的积累与核转位, 从而降低 ACC1、FAS 和硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 等脂肪生成基因 mRNA 的表达水平<sup>[10]</sup>。

**1.2 抑制内质网应激** 当机体受到某些生理或病理因素影响导致稳态紊乱时, 大量未折叠或错误折叠的蛋白质在内质网腔内聚积, 引发内质网应激<sup>[11-12]</sup>。研究表明, 内质网应激与代谢相关脂肪性肝病<sup>[13]</sup>、糖尿病<sup>[14]</sup> 和高脂血症<sup>[15]</sup> 等多种疾病的发生和病理进展密切相关。Zhou 等<sup>[10]</sup> 发现, 在游离脂肪酸诱导的人肝癌 HepG2 细胞和原代小鼠肝细胞中, AS-IV 可通过抑制关键标志物——葡萄糖调节蛋白 78、CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白和磷酸化蛋白激酶 R 样内质网激酶等蛋白的表达, 减轻游离脂肪酸诱导的肝脏内质网应激, 从而有效改善脂质代谢紊乱。

**1.3 诱导自噬** 自噬是通过降解细胞器和蛋白质等细胞组分, 维持细胞存活和功能的重要溶酶体途径<sup>[16]</sup>。已有研究明确自噬在肝脏脂质代谢中的关键作用, 细胞自噬缺失会导致脂滴中甘油三酯 (triglycerides, TG) 储存增加, 进而引发细胞功能障碍或死亡<sup>[17-18]</sup>。在高脂饮食联合低剂量链脲佐菌素诱导的 2 型糖尿病伴肝损伤大鼠模型中, AS-IV (80 mg/kg) 改善了大鼠的肝功能、脂质代谢异常、氧化应激和炎症反应, 该作用与促进 AMPK/雷帕霉素靶蛋白 (mechanistic target of rapamycin, mTOR) 介导的自噬有关<sup>[19]</sup>。在棕榈酸诱导的脂肪肝细胞模型中, 0.25、0.5 和

1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  剂量的 AS-IV 降低了蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 和 mTOR 蛋白的磷酸化水平, 同时增加了自噬体形成及自噬相关蛋白微管相关蛋白轻链 3 (light chain 3, LC3) 和 苜蓿素 1 的表达<sup>[20]</sup>。此外, 研究者通过 LC3B 与 BODIPY493/503 荧光双染色进一步发现, 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  剂量的 AS-IV 可通过增强细胞自噬, 降低细胞内脂质沉积水平<sup>[20]</sup>。

**1.4 调节线粒体活性** 临床证据显示, 在慢性肝病患者中, 线粒体功能受损会导致脂肪生成增加、脂肪酸  $\beta$ -氧化减少, 进而造成肝细胞内 TG 积累, 引发脂质代谢紊乱<sup>[21]</sup>。Luo 等<sup>[22]</sup> 发现, 在代谢相关脂肪性肝病小鼠模型中, 存在脂肪酸  $\beta$ -氧化、酮体生成异常及肝脏线粒体生物合成功能障碍; 采用 AS-IV (30 和 90 mg/kg) 干预后, 可逆转上述病理改变。此外, AS-IV 还降低了模型小鼠血清和肝脏中的 TG 水平, 促进脂肪酸在白色脂肪组织中的动员, 上调了 ACC、肉碱棕榈酰转移酶 1A/1B 及短链烯酰辅酶 A 水合酶等相关酶的表达<sup>[22]</sup>。

## 2 抗肿瘤活性

**2.1 抑制  $\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin)**  $\beta$ -catenin 是一种多功能且进化保守的分子, 可介导细胞间黏附和基因转录调控, 并参与多种恶性肿瘤的发生发展<sup>[23]</sup>。研究显示, 在人肝癌 HepG2 细胞中,  $\beta$ -catenin 的表达异常升高, 而 AS-IV (25、50 和 100 nmol/L) 干预后, 可逆转该蛋白的异常高表达, 同时显著抑制 HepG2 细胞的侵袭和迁移, 并促进细胞凋亡<sup>[24]</sup>。此外, 10、50 和 100 nmol/L 剂量的 AS-IV 以浓度依赖的方式, 上调人肝癌 Huh7 和 MHCC97-H 细胞中上皮型钙黏蛋白的表达, 下调神经型钙黏蛋白的表达, 减少 AKT 和糖原合成酶激酶-3 $\beta$  (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ ) 的磷酸化水平, 并抑制  $\beta$ -catenin 的表达<sup>[25]</sup>。机制方面, AS-IV 通过靶向 AKT/GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin 信号通路, 抑制上皮-间质转化, 从而减弱肝癌细胞的迁移和侵袭能力, 发挥抗肿瘤作用<sup>[25]</sup>。

**2.2 抑制血管生成** 新生血管为肿瘤生长提供必不可少的氧气和营养, 并为癌症扩散提供必要的运输通道, 是癌症发展的关键环节<sup>[26]</sup>, 因此抑制血管生成是癌症治疗的有效手段。在人原位肝癌裸鼠模型中, 与未接种 HepG2 细胞的裸鼠相比, 单独使用 AS-IV (20 mg/kg) 或与姜黄素联合使用, 均能显著降低平均肿瘤质量及肿瘤微血管密度<sup>[27]</sup>; 同时, 两者联合应用还可通过降低成纤维细胞生长因子 2、血管内皮生长因子、肝细胞生长因子和凝血因子 VII 等的表达, 抑制肝癌进展, 并在微血管密度、

血管生成和血栓形成相关因子的表达方面表现出显著的协同作用<sup>[27]</sup>。

**2.3 抑制基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP2)** MMP2属于ATP结合盒转运蛋白家族成员,可介导化疗药物从肿瘤细胞外排,降低化疗药物在肿瘤细胞内的浓度<sup>[28-29]</sup>。研究显示,顺铂能诱导小鼠肿瘤和人肝癌HepG2细胞中MMP2过表达,进而降低顺铂的化疗敏感性,增强肿瘤细胞的耐药性;而AS-IV干预不仅可逆转上述病理改变,还能与顺铂产生协同增效作用。在荷瘤小鼠模型中,50 mg/kg剂量的AS-IV显著抑制了肿瘤体积与质量,促进肿瘤细胞凋亡,并抑制了肿瘤组织中MMP2的表达<sup>[30]</sup>。此外,在人肝癌HepG2细胞中,AS-IV可显著降低细胞活力,增加细胞凋亡并降低MMP2的表达<sup>[30]</sup>。

**2.4 调节microRNA(miRNA)信号通路** miRNA是真核生物细胞中一类高度保守的短链非编码RNA,通常由18~24个核苷酸组成,已有研究证实其与肝癌<sup>[31]</sup>、结直肠癌<sup>[32]</sup>及乳腺癌<sup>[33]</sup>等多种癌症的发生和发展密切相关。近期研究显示,AS-IV(10、20、40和80  $\mu$ g/mL)能够以浓度依赖的方式抑制人肝癌Huh-7和SMMC-7721细胞的增殖<sup>[34]</sup>。在接种人肝癌Huh-7细胞的雄性BALB/c裸鼠中,50、100和150 mg/kg剂量的AS-IV可延缓肿瘤生长并减小肿瘤体积。机制上,AS-IV通过miR-135b-5p/肌肽酶1轴降低细胞表面程序性死亡配体1的表达,从而增强抗肿瘤免疫应答<sup>[34]</sup>。在人肝癌原位移植瘤裸鼠模型中,20 mg/kg剂量的AS-IV可降低平均肿瘤质量,其抗肿瘤作用可能部分源于对miR-122和miR-221表达的调节<sup>[27]</sup>。

### 3 抗炎活性

**3.1 抑制核因子- $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)信号通路** NF- $\kappa$ B是一类关键的转录因子,其激活可促进炎症介质的释放,参与急性和慢性炎症反应<sup>[35]</sup>。在肝移植缺血再灌注损伤大鼠模型中,100 g/mL剂量的AS-IV预处理可下调TNF- $\alpha$ 水平,抑制NF- $\kappa$ B的转录活性,显著提高大鼠存活率,改善肝功能,减轻肝脏炎性损伤<sup>[36]</sup>。在高脂饮食诱导的非酒精性脂肪性肝病大鼠模型中,AS-IV同样可显著抑制高脂饮食引起的肝脏炎症:20、40和80 mg/kg剂量的AS-IV可降低模型大鼠血清AST、ALT、TG、TNF- $\alpha$ 、IL-6和IL-8水平,并下调肝组织中Toll样受体4和NF- $\kappa$ B的基因与蛋白表达<sup>[37]</sup>。上述研究提示,AS-IV通过靶向NF- $\kappa$ B通路抑制炎症级联反应,在多种肝脏疾病动物模型中均展现出显著的抗炎活性。

**3.2 抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体** NLRP3炎症小体是一种多蛋白复合物,可通过识别病原体相关分子模式和损伤相关分子模式,激活含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白酶-1(cysteiny aspartate specific proteinase-1, Caspase-1),促进IL-1 $\beta$ 和IL-18的成熟与分泌,在炎症反应中发挥核心调控作用<sup>[38]</sup>。Wu等<sup>[39]</sup>研究发现,在急性酒精刺激小鼠模型中,50、150和500 mg/kg剂量的AS-IV可改善肝组织的病理改变,并抑制肝脏NLRP3、Caspase-1、IL-1 $\beta$ 和IL-18蛋白的表达,表现出显著的肝脏保护作用。在辐射诱导的肝脏炎症小鼠模型中,NLRP3、Caspase-1和IL-1 $\beta$ 的表达及炎症因子水平显著升高,而AS-IV(20和40 mg/kg)可显著逆转上述变化<sup>[40]</sup>。此外,Qu等<sup>[41]</sup>研究表明,腹腔注射顺铂可诱发急性肝、肾损伤,并激活NLRP3炎症小体;而使用40和80 mg/kg剂量的AS-IV进行干预,能够通过抑制NLRP3的表达,有效逆转顺铂诱导的上述损伤。

**3.3 抑制Janus激酶2/信号转导和转录激活因子3(Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3, JAK2/STAT3)信号通路** JAK2/STAT3通过调控促炎因子的表达和免疫细胞功能参与炎症反应,其异常激活与多种炎症性疾病密切相关<sup>[42]</sup>。因此,抑制JAK2/STAT3信号通路可改善炎症反应。例如,在重症急性胰腺炎肝损伤大鼠模型中,20 mg/kg剂量的AS-IV可改善肝脏病理损伤,降低血清AST、ALT、IL-6、TNF- $\alpha$ 及IL-1 $\beta$ 水平,同时下调肝脏中p-JAK2和p-STAT3的蛋白表达,有效缓解肝损伤。机制上,AS-IV通过抑制JAK2/STAT3信号通路的活化,从而发挥其肝脏保护作用<sup>[43]</sup>。

### 4 抗纤维化活性

Li等<sup>[44]</sup>研究发现,AS-IV可在体外通过氧化应激介导的p38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径,抑制肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的增殖、活化和胶原合成,从而有效改善肝纤维化。在胆管结扎诱导的肝纤维化大鼠模型中,AS-IV(10.8 mg/kg)治疗可减轻模型大鼠的肝纤维化。机制上,AS-IV可诱导核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)在细胞核内积累,通过负调控GSK-3 $\beta$ ,促进抗氧化酶的合成,清除活性氧,进而抑制HSC的活化<sup>[45]</sup>。已有文献表明,HSC在慢性肝损伤过程中被激活转化为肌成纤维细胞,是肝纤维化的重要枢纽<sup>[46]</sup>。AS-IV可通过多种途径阻断HSC的活化,在肝纤维化治疗中展现出较大潜力。

## 5 抗病毒活性

Wang等<sup>[47]</sup>研究表明,在转染HBV的人肝癌细胞株HepG22.2.15中,40、100和200 μg/mL剂量的AS-IV能有效抑制HBV抗原的分泌,其中100 μg/mL浓度作用9天时,对HBsAg和HBeAg的分泌抑制率分别为23.6%和22.9%。在鸭HBV感染的雏鸭模型中,10、40和120 mg/kg剂量的AS-IV处理10天后,对血清中鸭HBV的抑制率分别为41.7%、49.6%和64.0%,且能显著降低血清中鸭HBV DNA水平<sup>[47]</sup>。综上所述,AS-IV在细胞和动物模型中均表现出良好的抗HBV活性,可显著抑制病毒复制及抗原分泌,对病毒性肝炎具有潜在治疗价值。

## 6 调节肠道菌群

Wu等<sup>[39]</sup>研究发现,AS-IV可改善酒精诱导的肝脏病理变化、功能障碍、炎症和氧化损伤,降低血清脂多糖和髓过氧化物酶水平。此外,AS-IV可恢复肠道菌群的稳态,调节 *Butyricoccus*、*Turicibacter*、*Akkermansia*、*Anaerotruncus* 和 *Mucispirillum* 等失调菌群的丰度,使其更接近未用酒精造模的正常小鼠水平<sup>[39]</sup>。更重要的是,这些肠道菌群与潜在生物标志物之间存在较强的相关性。在高脂饮食诱导的代谢相关脂肪性肝病小鼠模型中,12.5、25和50 mg/kg剂量的AS-IV减轻了高脂饮食引起的肝脏病理损伤和代谢异常,尤其是肝脂肪变性<sup>[48]</sup>。机制上,AS-IV通过调节肠道菌群的组成和结构,抑制胆汁酸的解偶联,进而通过肠道法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)信号通路减轻肝脏损伤及脂肪变性<sup>[48]</sup>。需注意,AS-IV口服生物利用度较低,但其药理活性较强,肠道菌群可能是连接两者的关键靶点,值得在后续研究中深入探讨。

## 7 其他药理作用

除了上述已经阐述的药理活性,AS-IV的抗氧化作用也在体内实验中被进行评估<sup>[49-50]</sup>。以对乙酰氨基酚诱导的小鼠肝脏毒性模型为实验对象,结果证实,20和40 mg/kg剂量的AS-IV可改善肝脏病理状态,增强谷胱甘肽和超氧化物歧化酶的活性,并降低丙二醛的含量。机制上,AS-IV通过增强Nrf2的转录激活作用,诱导血红素加氧酶1的表达,进而促进下游抗氧化基因的转录表达。此外,在顺铂诱导的肝损伤小鼠模型中,40和80 mg/kg剂量的AS-IV可通过抑制过氧化物酶体增殖物激活受体α/铁死亡抑制蛋白1信号通路,阻止铁离子积聚,从而有效缓解肝损伤、炎症反应和氧化应激<sup>[5]</sup>。

## 8 小结与展望

AS-IV可通过调节脂质代谢、抗肿瘤、抗炎、抗氧化、抗纤维化、抗病毒及调节肠道菌群等多种途径发挥肝脏保护作用(图1),在代谢相关脂肪性肝病、肝癌、肝纤维化及病毒性肝炎等复杂肝病的防治中具有广阔的应用前景。然而,利用AS-IV治疗肝脏疾病仍存在以下不足。(1)AS-IV因高分子量及低水溶性的理化特性,生物利用度显著受限,口服给药后绝对生物利用度仅为2.2%。为此,可开发以纳米粒、外泌体、脂质体等为载体的新型AS-IV制剂,以提升其生物利用度,增强药理活性并提高肝脏靶向性。(2)现有研究虽证实AS-IV可通过多种途径发挥保肝作用,但各途径间的级联效应尚未明确。因此,可构建代谢组学、转录组学与蛋白质组学的三元整合分析策略,并结合单细胞测序和空间组学技术构建多维度分子互作网络,从更深层次探究AS-IV的肝保护机制。(3)AS-IV的野生植物资源有限,且植物生长周期长、受环境影响较大。同时,直接从植物中提取AS-IV的过程繁琐且效率低下。故可采用合成生物学等更高效的方法,解决AS-IV资源供应不足的问题。总体而言,AS-IV作为一种高效、低毒且价廉的天然产物,具有广阔的临床应用前景,值得进一步深入研究与开发。

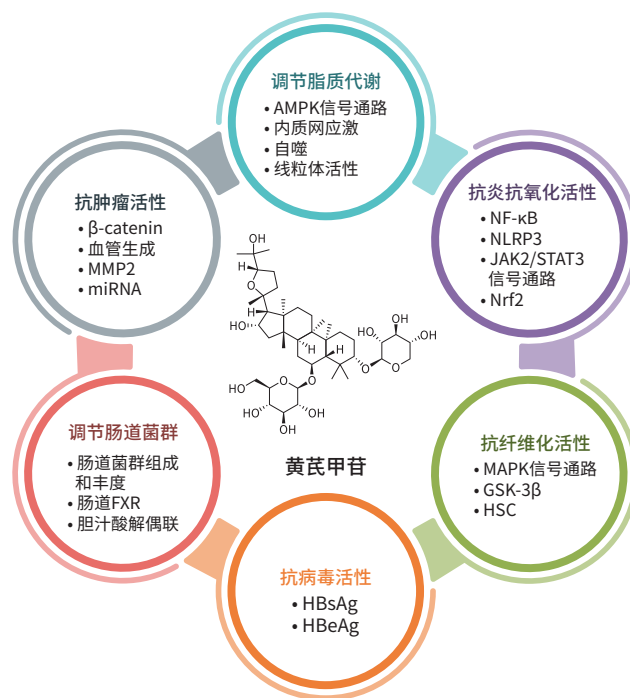


图1 AS-IV治疗肝脏疾病的药理作用及靶点

Figure 1 Pharmacological effects and targets of AS-IV in the treatment of liver diseases

**利益冲突声明:** 本文不存在任何利益冲突。

**作者贡献声明:** 付珂负责课题设计, 撰写论文; 代书、游娟、杨晨、李晓莉参与数据收集与分析; 曾莉、蒲诗云负责修改论文并最后定稿。

### 参考文献:

- [1] WANG FS, FAN JG, ZHANG Z, et al. The global burden of liver disease: The major impact of China[J]. *Hepatology*, 2014, 60(6): 2099-2108. DOI: 10.1002/hep.27406.
- [2] DEVARBHAVI H, ASRANI SK, ARAB JP, et al. Global burden of liver disease: 2023 update[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(2): 516-537. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.017.
- [3] SHI H, ZHOU P, GAO G, et al. Astragaloside IV prevents acute myocardial infarction by inhibiting the TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *J Food Biochem*, 2021, 45(7): e13757. DOI: 10.1111/jfbc.13757.
- [4] SHEN Q, FANG J, GUO H, et al. Astragaloside IV attenuates podocyte apoptosis through ameliorating mitochondrial dysfunction by up-regulated Nrf2-ARE/TFAM signaling in diabetic kidney disease[J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 203: 45-57. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.03.022.
- [5] GUO JN, LE YF, YUAN AN, et al. Astragaloside IV ameliorates cisplatin-induced liver injury by modulating ferroptosis-dependent pathways[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 328: 118080. DOI: 10.1016/j.jep.2024.118080.
- [6] LIU X, DING YP, JIANG CX, et al. Astragaloside IV ameliorates radiation-induced nerve cell damage by activating the BDNF/TrkB signaling pathway[J]. *Phytother Res*, 2023, 37(9): 4102-4116. DOI: 10.1002/ptr.7872.
- [7] WANG JY, PU XY, ZHUANG HW, et al. Astragaloside IV alleviates septal myocardial injury through DUSP1-Prohibitin 2 mediated mitochondrial quality control and ER-autophagy[J]. *J Adv Res*, 2025, 75: 561-580. DOI: 10.1016/j.jare.2024.10.030.
- [8] KIM J, YANG G, KIM Y, et al. AMPK activators: Mechanisms of action and physiological activities[J]. *Exp Mol Med*, 2016, 48(4): e224. DOI: 10.1038/emmm.2016.16.
- [9] ZHOU M, LIU X, WU YJ, et al. Mechanism of astragaloside IV on db/db mice with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease based on AMPK signaling pathway[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2024, 30(5): 72-79. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20232039. 周敏, 刘秀, 吴勇军, 等. 基于AMPK信号通路探讨黄芪甲苷对db/db小鼠2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝病的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(5): 72-79. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20232039.
- [10] ZHOU B, ZHOU DL, WEI XH, et al. Astragaloside IV attenuates free fatty acid-induced ER stress and lipid accumulation in hepatocytes via AMPK activation[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(7): 998-1008. DOI: 10.1038/aps.2016.175.
- [11] AJOOLABADY A, KAPLOWITZ N, LEBEAUPIN C, et al. Endoplasmic reticulum stress in liver diseases[J]. *Hepatology*, 2023, 77(2): 619-639. DOI: 10.1002/hep.32562.
- [12] WANG M, KAUFMAN RJ. Protein misfolding in the endoplasmic reticulum as a conduit to human disease[J]. *Nature*, 2016, 529(7586): 326-335. DOI: 10.1038/nature17041.
- [13] LEBEAUPIN C, VALLÉE D, HAZARI Y, et al. Endoplasmic reticulum stress signalling and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(4): 927-947. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.06.008.
- [14] LEE JH, LEE J. Endoplasmic reticulum (ER) stress and its role in pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction and senescence in type 2 diabetes[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 4843. DOI: 10.3390/ijms23094843.
- [15] JALAL IA, ELKHOELY A, MOHAMED SK, et al. Linagliptin and secoisolariciresinol diglucoside attenuate hyperlipidemia and cardiac hypertrophy induced by a high-methionine diet in rats via suppression of hyperhomocysteinemia-induced endoplasmic reticulum stress[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1275730. DOI: 10.3389/fphar.2023.1275730.
- [16] GLICK D, BARTH S, MACLEOD KF. Autophagy: Cellular and molecular mechanisms[J]. *J Pathol*, 2010, 221(1): 3-12. DOI: 10.1002/path.2697.
- [17] XIAO ZL, LU CX, ZHOU DN, et al. Role of lipophagy in the prevention and treatment of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(7): 1450-1458. DOI: 10.12449/JCH240725. 肖智利, 卢晨霞, 周丹妮, 等. 脂肪自噬在非酒精性脂肪性肝病防治中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(7): 1450-1458. DOI: 10.12449/JCH240725.
- [18] SINHA RA. Autophagy: A cellular guardian against hepatic lipotoxicity[J]. *Genes (Basel)*, 2023, 14(3): 553. DOI: 10.3390/genes14030553.
- [19] ZHU YF, SU Y, ZHANG J, et al. Astragaloside IV alleviates liver injury in type 2 diabetes due to promotion of AMPK/mTOR-mediated autophagy[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(6): 437. DOI: 10.3892/mmr.2021.12076.
- [20] LIU G, WANG YH, ZHANG T, et al. Astragaloside-IV promotes autophagy via the Akt/mTOR pathway to improve cellular lipid deposition[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(16): e37846. DOI: 10.1097/MD.00000000000037846.
- [21] MANSOURI A, GATTOLLIAT CH, ASSELAH T. Mitochondrial dysfunction and signaling in chronic liver diseases[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(3): 629-647. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.06.083.
- [22] LUO ZX, WANG YQ, XUE MZ, et al. Astragaloside IV ameliorates fat metabolism in the liver of ageing mice through targeting mitochondrial activity[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(18): 8863-8876. DOI: 10.1111/jcmm.16847.
- [23] VALENTA T, HAUSMANN G, BASLER K. The many faces and functions of  $\beta$ -catenin[J]. *EMBO J*, 2012, 31(12): 2714-2736. DOI: 10.1038/emboj.2012.150.
- [24] HE T, WANG FF, LIU ZQ, et al. Astragaloside affects HepG-2 cell proliferation and apoptosis through Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J]. *World Chin Med*, 2020, 15(24): 3787-3791. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2020.24.011. 何婷, 王斐斐, 柳仲秋, 等. 黄芪甲苷通过Wnt/ $\beta$ -catenin途径影响HepG-2细胞的增殖和凋亡[J]. *世界中医药*, 2020, 15(24): 3787-3791. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2020.24.011.
- [25] QIN CD, MA DN, REN ZG, et al. Astragaloside IV inhibits metastasis in hepatoma cells through the suppression of epithelial-mesenchymal transition via the Akt/GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin pathway[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(3): 1725-1735. DOI: 10.3892/or.2017.5389.
- [26] FOLKMAN J. Angiogenesis[J]. *Annu Rev Med*, 2006, 57: 1-18. DOI: 10.1146/annurev.med.57.121304.131306.
- [27] ZHANG S, TANG DC, ZANG WH, et al. Synergistic inhibitory effect of traditional Chinese medicine astragaloside IV and curcumin on tumor growth and angiogenesis in an orthotopic nude-mouse model of human hepatocellular carcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(2): 465-473. DOI: 10.21873/anticancer.11338.
- [28] OGIHARA T, MIZOI K, KAMIOKA H, et al. Physiological roles of ERM proteins and transcriptional regulators in supporting membrane expression of efflux transporters as factors of drug resistance in cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(11): 3352. DOI: 10.3390/cancers12113352.
- [29] LESLIE EM, DEELEY RG, COLE SPC. Multidrug resistance proteins: Role of P-glycoprotein, MRP1, MRP2, and BCRP (ABCG2) in tissue defense[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2005, 204(3): 216-237. DOI: 10.1016/j.taap.2004.10.012.
- [30] QU XY, GAO H, ZHAI JH, et al. Astragaloside IV enhances cisplatin chemosensitivity in hepatocellular carcinoma by suppressing MRP2[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020, 148: 105325. DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105325.
- [31] FU YJ, MACKOWIAK B, FENG DC, et al. MicroRNA-223 attenuates hepatocarcinogenesis by blocking hypoxia-driven angiogenesis and immunosuppression[J]. *Gut*, 2023, 72(10): 1942-1958. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327924.
- [32] YUAN ML, ZHANG XS, YUE FX, et al. CircNOLC1 promotes colorec-

- tal cancer liver metastasis by interacting with AZGP1 and sponging miR-212-5p to regulate reprogramming of the oxidative pentose phosphate pathway[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(33): e2205229. DOI: 10.1002/advs.202205229.
- [33] DINAMI R, POMPILI L, PETTI E, et al. MiR-182-3p targets TRF2 and impairs tumor growth of triple-negative breast cancer[J]. *EMBO Mol Med*, 2023, 15(1): e16033. DOI: 10.15252/emmm.202216033.
- [34] MA Y, LI Y, WU TT, et al. Astragaloside IV attenuates programmed death-ligand 1-mediated immunosuppression during liver cancer development via the miR-135b-5p/CNDP1 axis[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(20): 5048. DOI: 10.3390/cancers15205048.
- [35] MIN YQ, LI S, LIU XH, et al. Research advances in the cascade interaction between reactive oxygen species/reactive nitrogen species and the NF- $\kappa$ B signaling pathway in liver fibrosis[J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(6): 1454-1460. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.06.031.
- 闵远赛, 李姗, 刘湘花, 等. 活性氧/活性氮与NF- $\kappa$ B信号通路级联交互在肝纤维化中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(6): 1454-1460. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.06.031.
- [36] CHENG MX, CHEN ZZ, CAI YL, et al. Astragaloside IV protects against ischemia reperfusion in a murine model of orthotopic liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2011, 43(5): 1456-1461. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.02.066.
- [37] LIU YL, ZHANG QZ, WANG YR, et al. Astragaloside IV improves high-fat diet-induced hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease rats by regulating inflammatory factors level via TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 605064. DOI: 10.3389/fphar.2020.605064.
- [38] FU JN, WU H. Structural mechanisms of NLRP3 inflammasome assembly and activation[J]. *Annu Rev Immunol*, 2023, 41: 301-316. DOI: 10.1146/annurev-immunol-081022-021207.
- [39] WU S, WEN F, ZHONG XB, et al. Astragaloside IV ameliorate acute alcohol-induced liver injury in mice via modulating gut microbiota and regulating NLRP3/caspase-1 signaling pathway[J]. *Ann Med*, 2023, 55(1): 2216942. DOI: 10.1080/07853890.2023.2216942.
- [40] DING YP, DONG XQ, YIFAN MA, et al. Astragaloside IV plays a role in reducing radiation-induced liver inflammation in mice by inhibiting thioredoxin-interacting protein/nod-like receptor protein 3 signaling pathway[J]. *J Tradit Chin Med*, 2023, 43(1): 87-94. DOI: 10.19852/j.cnki.jtcm.2023.01.008.
- [41] QU XY, GAO H, TAO LN, et al. Astragaloside IV protects against cisplatin-induced liver and kidney injury via autophagy-mediated inhibition of NLRP3 in rats[J]. *J Toxicol Sci*, 2019, 44(3): 167-175. DOI: 10.2131/jts.44.167.
- [42] YAN Y, ZHANG LB, MA R, et al. Jolkinolide B ameliorates rheumatoid arthritis by regulating the JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *Phyto-medicine*, 2024, 124: 155311. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.155311.
- [43] ZHANG HY, CHANG XR. Astragaloside IV inhibits JAK2/STAT3 signaling pathway and alleviates severe acute pancreatitis-associated acute liver injury in rats[J]. *Chin J Pathophysiol*, 2016, 32(6): 984-989. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2016.06.004.
- 张海云, 常向荣. 黄芪甲苷通过抑制JAK2/STAT3信号通路减轻重症急性胰腺炎大鼠肝损伤[J]. *中国病理生理杂志*, 2016, 32(6): 984-989. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2016.06.004.
- [44] LI XM, WANG XL, HAN CY, et al. Astragaloside IV suppresses collagen production of activated hepatic stellate cells via oxidative stress-mediated p38 MAPK pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 60: 168-176. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.02.027.
- [45] ZHAO XM, ZHANG J, LIANG YN, et al. Astragaloside IV synergizes with ferulic acid to alleviate hepatic fibrosis in bile duct-ligated cirrhotic rats[J]. *Dig Dis Sci*, 2020, 65(10): 2925-2936. DOI: 10.1007/s10620-019-06017-3.
- [46] EZHILARASAN D. Hepatic stellate cells in the injured liver: Perspectives beyond hepatic fibrosis[J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237(1): 436-449. DOI: 10.1002/jcp.30582.
- [47] WANG SG, LI JY, HUANG H, et al. Anti-hepatitis B virus activities of astragaloside IV isolated from *Radix Astragali*[J]. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(1): 132-135. DOI: 10.1248/bpb.32.132.
- [48] ZHAI YY, ZHOU WL, YAN X, et al. Astragaloside IV ameliorates diet-induced hepatic steatosis in obese mice by inhibiting intestinal FXR via intestinal flora remodeling[J]. *Phytomedicine*, 2022, 107: 154444. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154444.
- [49] NIU KQ, CHANG H, LYU GF, et al. Inhibitory effect of astragaloside IV on cisplatin-induced liver injury in mice and its mechanism[J]. *J Jilin Univ (Med Ed)*, 2025, 51(2): 370-377. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20250211.
- 牛凯琦, 昌贺, 律广富, 等. 黄芪甲苷对顺铂所致小鼠肝损伤的抑制作用及其机制[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2025, 51(2): 370-377. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20250211.
- [50] LI L, HUANG WX, WANG SK, et al. Astragaloside IV attenuates acetaminophen-induced liver injuries in mice by activating the Nrf2 signaling pathway[J]. *Molecules*, 2018, 23(8): 2032. DOI: 10.3390/molecules23082032.

收稿日期: 2025-03-17; 录用日期: 2025-04-08

本文编辑: 葛俊

引证本文: FU K, DAI S, YOU J, et al. Pharmacological action of astragaloside IV in the prevention and treatment of liver diseases and its mechanism[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(10): 2174-2179.

付珂, 代书, 游娟, 等. 黄芪甲苷防治肝脏疾病的药理作用及其机制[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(10): 2174-2179.