

## 黄芪甲苷在防治慢性肝病方面的研究进展

黄杰钰, 王百林\*

暨南大学附属广州红十字会医院普通外科 广东广州

**【摘要】**慢性肝病早期可以逆转,但晚期的肝硬化和肝细胞癌严重影响患者生活质量,因此对于防治肝病药物的研究一直是热点。传统中药用于防治肝病历史悠久,具有其独特的优势。黄芪甲苷是传统中药黄芪的主要化学成分和生物活性成分,在防治肝纤维化、非酒精性脂肪性肝病、药物性肝损伤、肝细胞癌等肝病中发挥着重要作用。本综述对黄芪甲苷在防治常见肝病的相关国内外文献进行梳理,以期为该中药单体深入研究和临床应用提供文献依据和研究思路。

**【关键词】**黄芪甲苷;肝病防治;中药单体;综述

**【基金项目】**基于高通量筛选及大数据分析 Mus81 促进肝癌侵袭转移的分子调控机制(81974442)

**【收稿日期】**2024 年 6 月 12 日 **【出刊日期】**2024 年 7 月 15 日 **【DOI】**10.12208/j.ijcr.20240244

### Research progress of astragaloside IV in prevention and treatment of chronic liver diseases

Jieyu Huang, Bailin Wang\*

Department of General Surgery, Guangzhou Red Cross Hospital of Jinan University, Guangzhou, Guangdong

**【Abstract】** While chronic liver disease can be reversed in its early stages, advanced cirrhosis and hepatocellular carcinoma have a serious impact on patients' quality of life, leading to a flurry of research into drugs to combat liver disease. Traditional Chinese medicine has a long history in the prevention and treatment of liver diseases and has its unique advantages. Astragaloside IV is the main chemical and bioactive component of the traditional Chinese medicine Astragalus, which plays an important role in the prevention and treatment of hepatic fibrosis, non-alcoholic fatty liver disease, drug-induced liver injury, hepatocellular carcinoma and other liver diseases. This review summarizes the domestic and international literature on the prevention and treatment of common liver diseases with Astragaloside IV, in order to provide literature basis and research ideas for the in-depth research and clinical application of this traditional Chinese medicine monomer.

**【Keywords】** Astragaloside IV; Prevention and treatment of liver disease; Chinese medicine monomer; Review

#### 前言

慢性肝病是多种肝性疾病的总称,包括非酒精性脂肪性肝病(Nonalcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD)、酒精性肝病(Alcoholic Liver Disease, ALD)、药物性肝损伤(Drug-Induced Liver Injury, DILI)、肝纤维化(Hepatic Fibrosis, HF)、肝硬化和肝细胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)等,其共同病理特征为肝纤维化和肝细胞炎症性坏死<sup>[1]</sup>。慢性肝病早期可以逆转,但晚期的肝硬化和肝细胞癌严重影响患者生活质量,甚至危及生命。中药用于防治肝病历史悠久,凭借其供应稳定、疗效久和毒副作用小等优点,近年来

受到了公众的广泛关注,越来越多的中药产品已用于治疗慢性肝病。

中药黄芪最初记载于《神农本草经》,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,味甘,微温,归脾、肺经,具有益气生血、消肿利尿、排脓收疮、固表敛汗等功效。黄芪甲苷(Astragaloside IV, AS-IV)是黄芪中的主要活性成分之一<sup>[2]</sup>,为环烷型三萜苷类化合物,在《中国药典》2020年版中被当作是黄芪中药饮片、处方、中成药的质量控制指标,有广泛的药

\*通讯作者:王百林,男,博士,主任医师,教授,硕士/博士生导师,暨南大学附属广州红十字会医院普外科主任。

理学作用, 目前研究已经发现其具有抗炎、免疫调节、抗氧化、调节代谢、抗纤维化、抗肿瘤等众多作用<sup>[3]</sup>, AS-IV 在肝脏保护方面也有不少进展<sup>[2]</sup>, 本文就目前对于其在慢性肝病防治作用的研究进展作一综述, 为研究者对于 AS-IV 及肝病防治的深入研究和临床应用提供文献依据和研究思路。

## 1 肝纤维化

肝纤维化是各种原因引起的慢性肝损伤的持续伤口愈合反应的结果, 以细胞外基质 (Extracellular matrix, ECM) 的异常沉积为主要特征<sup>[4]</sup>, 在大部分慢性肝病向肝硬化和肝癌的进展过程中起着决定性作用<sup>[5]</sup>。现已有许多研究表明, AS-IV 可以通过抑制肝星状细胞的增殖和活化、调控 TGF- $\beta$  信号通路以及抑制上皮间质化等抑制肝纤维化的形成。

### 1.1 抑制肝星状细胞活化

肝星状细胞 (Hepatic Stellate Cells, HSCs) 是参与纤维化发生的关键细胞<sup>[6]</sup>, 在慢性肝损伤的刺激下, HSCs 持续活化导致 ECM 蛋白的广泛积累, 肝脏的结构和功能遭到破坏, 继而引发肝脏纤维化<sup>[7]</sup>, 因此, 抑制 HSCs 活化是阻碍肝纤维化进展的关键。Liu 等<sup>[8]</sup>通过猪血清注射诱导建立大鼠肝纤维化实验模型, 使用 AS-IV 灌胃给药 (2.0、4.0 mg/kg) 干预, 发现与对照组比较, 大鼠血清透明质酸 (Hyaluronic acid, HA)、III型前胶原 (Procollagen type III, PCIII) 和肝脏羟脯氨酸 (Hydroxyproline, HYP) 等这些肝纤维化生物标志物含量明显下降, 提示 AS-IV 延缓了肝纤维化的形成; 接着通过掺入实验检测 AS-IV 对原代培养 HSCs 的体外作用, 发现 AS-IV 降低转化生长因子  $\beta$ 1 (Transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1) 刺激的 HSCs 胶原合成, 证明 AS-IV 抗肝纤维化的机制可能与其下调 TGF- $\beta$ 1, 进而抑制 HSCs 活化有关。白等人<sup>[9]</sup>通过用 AS-IV 干预二甲基亚硝胺 (Dimethylnitrosamine, DMN) 诱导的肝纤维化大鼠模型, 发现 AS-IV 可显著抑制 DMN 诱导的肝纤维化大鼠肝组织  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA), 同样提示 AS-IV 可能通过抑制 HSC 细胞活化来实现抗肝纤维化。也有研究表明, 氧化应激是 HSCs 活化和肝纤维化形成的主要因素<sup>[10]</sup>, 降低氧化应激是可能的抗纤维化靶点<sup>[11]</sup>。于是王等人<sup>[12]</sup>模拟肝纤维化患者体内环境中肝星状细胞的氧化应激状态, 利用  $H_2O_2$  建立 HSC 细胞氧化损伤模型, 结果发现 AS-IV 预处理可减轻大鼠 HSC 氧化损伤, 并且发现 AS-IV 作用于 HSC 后, Caspase-3 和 Caspase-9 表达相对于氧化损伤组均降

低, 提示 AS-IV 减轻氧化应激损伤的作用机制可能与抑制 Caspase-3 及 Caspase-9 的表达, 从而抑制细胞凋亡有关。Li 等人<sup>[13]</sup>还发现 AS-IV 可能通过诱导核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid-2-related factor 2, Nrf2) 表达增加还原型谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 含量, 降低 HSCs 氧化应激反应, 同时抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 Mitogen-activated Protein Kinases, p38 MAPK) 活性, 从而抑制 HSC 活化。

### 1.2 调节 TGF- $\beta$ 1/pSmad2/3 通路

TGF- $\beta$ 1 是与肝纤维化密切相关的一种尤为重要的细胞生长因子, 它参与细胞生长、分化、增殖等众多细胞生命活动<sup>[14]</sup>。TGF- $\beta$ 1 在参与肝纤维化发生时通过激活 I 型 TGF- $\beta$  受体, 同时富集 II 型 TGF- $\beta$  受体并促使 Smad2 和 Smad3 磷酸化, 结合 Smad4 入核调控下游靶基因表达进而发挥促纤维化效应<sup>[15]</sup>, 因此 TGF- $\beta$ 1/pSmad2/3 通路在肝纤维化的进程中至关重要。张等人<sup>[16]</sup>利用二乙基亚硝胺 (Diethylnitrosamine, DEN) /CCl<sub>4</sub>/C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH 诱导小鼠, 建立肝纤维化模型, 发现 AS-IV 组的小鼠肝纤维化得到了明显的改善, 之后为进一步阐明 AS-IV 是如何调节小鼠肝纤维化的进程, 该研究分别从动物层面和细胞层面进行实验, 结果发现与模型组对比, AS-IV 干预过后显著增加了 pSmad3C, 并抑制了 pSmad3L、pSmad2C 及 pSmad2L 蛋白的表达, 证明 AS-IV 可能通过抑制 TGF- $\beta$ 1/pSmad2C、pSmad3L、pSmad3L/PAI-1 的表达, 同时促进 pSmad3C 的表达, 进而抑制了肝纤维化的进一步进展, 印证了 AS-IV 在抗肝纤维化中的作用, 也为研究肝纤维化的机制通路提供了宝贵经验。

### 1.3 抑制上皮间质化

上皮间质转化 (Epithelial mesenchymal transition, EMT) 是指贴壁上皮细胞获得间质细胞的特点, 迁移及侵袭能力增强的生物学过程<sup>[17]</sup>。近年来, 有不少学者认为通过调控 EMT 相关的信号通路能够治疗肝纤维化<sup>[17]</sup>。TGF- $\beta$ 1 是肝纤维化中引发 EMT 最重要的细胞因子, TGF $\beta$ 1 与其受体结合, 触发形成 I 型和 II 型丝氨酸/苏氨酸激酶受体的异四聚体复合物, 活化的受体复合物通过其羧基末端的受体激活 Smad2 /3 复合物, 从而介导经典的 TGF- $\beta$ 1 信号传导<sup>[17]</sup>。戴等人<sup>[18]</sup>利用 CCl<sub>4</sub> 诱导肝纤维化模型大鼠, 通过 AS-IV 进行干预后, 发现与模型组比较, AS-IV 组 ALT、AST 含量明显下降, TGF- $\beta$ 1、神经型钙黏蛋白 (N-cadherin)、 $\alpha$ -SMA 蛋白表达水平下降, 上皮型钙黏附蛋白 (E-cadherin) 蛋白表达水平升高, 表明 AS-IV 能抑制肝纤

维组织增生,改善肝功能,且其抗肝纤维化机制可能与下调 N-cadherin、 $\alpha$ -SMA、TGF- $\beta$ 1,上调 E-cadherin 蛋白表达以及抑制细胞 EMT 有关。

## 2 代谢功能障碍相关的脂肪性肝病

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD), 现已更名为代谢功能障碍相关的脂肪性肝病 (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD), 是目前国内外较常见的慢性肝损伤性疾病, 以脂肪在肝细胞内过度沉积为主要病理特征, 经 HE 染色后在光学显微镜下可表现为巨大的脂肪空泡<sup>[19]</sup>, 若未经有效治疗, 可发展为代谢功能障碍相关性脂肪性肝炎 (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH)、肝纤维化, 甚至肝癌, 存在相当大的临床和经济负担<sup>[22]</sup>。有不少相关研究表明 AS-IV 在防治 MASLD 方面发挥着重要作用, 主要表现为以下几个方面: 抑制脂质合成相关基因、提高抗氧化应激能力、减轻内质网应激程度、缓解胰岛素抵抗、减轻炎症反应和抑制细胞凋亡等。

### 2.1 抑制脂质合成相关基因

固醇调节元件结合蛋白 1c (Sterol Regulatory Element Binding Protein 1c, SREBP-1c)<sup>[23]</sup>、叉头框转录因子 O1 (Forkhead transcription factor O1, FoxO1)<sup>[24]</sup> 作为脂质合成相关基因, 在 MASLD 的病情进展中起到关键作用。腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated kinase, AMPK) 是一种目前较为常见的蛋白激酶, 当 AMPK 被激活时, 细胞内分解代谢往往会显著增强, 因此被认为是细胞中的“能量感受器”<sup>[25]</sup>, 并且激活 AMPK 后可能有助于改善 MASLD<sup>[26]</sup>。有研究发现, AS-IV 能够通过激活 AMPK 通路来抑制 SREBP-1c 及其下游靶基因硬脂酰辅酶 A 去饱和酶、乙酰辅酶 A 羧化酶 1 (Acetyl-CoA carboxylase, ACC)、脂肪酸合成酶 (Fatty acid synthase, FAS) 的表达, 从而能够显著缓解肝细胞由于脂肪变性造成细胞不断膨胀甚至破裂的危险情况<sup>[27]</sup>。此外, 研究者还发现 AS-IV 通过激活 AMPK 使 SREBP-1c 在 Ser372 上发生磷酸化, 抑制 SREBP-1c 的蛋白水解和核异位, 从而下调细胞核当中 SREBP-1c 的含量, 有效减少了原本过度积累在肝组织细胞中的脂肪<sup>[28]</sup>, 也有研究发现 AS-IV 通过调控 AMPK/FoxO1 信号通路来抑制 SREBP-1c、FAS、ACC 等与脂肪合成有关因子的表达, 从而缓解肝脏脂肪变性的程度<sup>[27]</sup>。

2.2 提高肝脏抗氧化应激能力, 减轻肝脏内质网应激

在长期的高糖高脂饮食习惯下, 肝脏会摄取过多

存在于循环血液中的可发生异位沉积的游离脂肪酸 (Free fatty acids, FFAs), 从而导致肝脏氧化与抗氧化作用失衡, 线粒体活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 大量堆积, 引起肝脏剧烈的氧化应激反应; 此时, 过量的 ROS 可以使肝脏的线粒体功能发生障碍, 使肝脏脂质相关分子沉积的情况进一步加剧<sup>[29]</sup>。Nrf2 是一种能够体现机体应对氧化损伤能力的标志性物质<sup>[30]</sup>, 有研究表明, AS-IV 通过激活 AMPK/Nrf2 信号通路, 使得肝脏 GSH、超氧化物歧化酶 (Superoxidedismutase, SOD) 增多, 缓解了肝脏氧化应激的程度, 改善脂质相关分子过度沉积的情况<sup>[27, 31]</sup>。进一步研究发现, 肝脏脂质相关分子过度沉积会使内质网原本稳定的状态遭到损害, 从而发生内质网应激 (Endoplasmic reticulum stress, ERS) 相关代偿反应, 造成葡萄糖调节蛋白 78 (Glucose regulated protein 78, GRP78)、C/EBP 同源蛋白 (C/EBP Homologous protein, CHOP) 和磷酸化的蛋白激酶 RNA 样内质网激酶 (Phosphorylated-protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase, p-PERK) 等与 ERS 相关的特征性蛋白表达增强, 使得肝脏脂质相关分子过度积累的不良情况进一步地加剧<sup>[32, 33]</sup>。已经有人发现 AS-IV 可以通过激活 AMPK 通路抑制 ERS 特征性蛋白分子 GRP78、CHOP 和 p-PERK 的基因表达, 从而减轻肝脏 ERS 的程度, 防止肝脏脂质相关分子进一步的异常积累<sup>[27]</sup>, 进而减轻 MASLD。另外, Luo 等人<sup>[34]</sup> 研究发现, AS-IV 还能通过调节小鼠肝脏脂质代谢相关基因和线粒体 FAO 的 mRNA 和蛋白表达水平, 增强衰老小鼠的脂质分解代谢。

### 2.3 缓解胰岛素抵抗

目前, 胰岛素抵抗 (Insulin resistance, IR) 被普遍认为是 MASLD 的“首次打击”, 几乎贯穿 MASLD 的整个过程, 其可以诱发血脂代谢紊乱, 推动 MASLD 的发生和发展<sup>[29]</sup>。胰岛素是人体中最主要的抗脂解作用因子, 磷脂酰肌醇-3-激酶 (Phosphoinositide-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (Protein kinase B, Akt) 信号通路、磷酸二酯酶 3B (Phosphodiesterase, PDE3B)、环磷酸腺苷 (Cyclic adenosine monophosphate, cAMP)/cAMP 依赖的蛋白激酶信号通路等都在脂质分解过程中起着至关重要的作用<sup>[35, 36]</sup>。有研究表明, AS-IV 通过激活 Akt/PDE3B 途径相关分子, 从而减少脂肪组织当中 cAMP 的积累, 抑制 cAMP/PKA 途径的激活, 进而能够有效减轻胞质内脂滴分解的情况<sup>[37]</sup>。Du 等人<sup>[38]</sup> 也同样表明, AS-IV 可以通过调节 Akt/PDE3B 减少 cAMP 的积累, 抑制脂肪分解, 从而限制肝脏脂质沉积, 抑制

肝脏葡萄糖的过度生成。胰岛素受体底物 2 (Insulin receptor substrate 2, IRS2) /PI3K/Akt/FoxO1 是一条已经被广泛认同的经典胰岛素作用途径, 当该信号途径的相关分子被激活时可减轻 IR<sup>[39,40]</sup>。有研究发现, AS-IV 可以通过调控肝脏中 AMPK、SREBP-1c/IRS2 和酪氨酸蛋白激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2) /转录激活因子 3 (Signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 等分子的表达, 从而缓解了肝组织 IR 的情况<sup>[27,41,42]</sup>。此外, AS-IV 还能通过恢复 PI3K/Akt 经典胰岛素作用途径相关分子的水平来缓解 IR 的程度, 并且抑制受 Akt 负调控的 FoxO1 的表达, 从而降低细胞内糖异生相关酶的分子含量, 减少肝脏对外糖输出, 防止血液中葡萄糖水平的非正常升高<sup>[43]</sup>。

#### 2.4 调控炎症因子表达, 控制炎症反应

炎症是许多病理生理过程的基础, 持续的炎症和免疫细胞浸润是疾病进展的重要驱动力<sup>[44]</sup>, Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) 4/髓样分化因子 88 (Myeloid differentiation factor 88, MyD88) /核因子- $\kappa$ B (Nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 作为介导炎症反应的经典通路, 当 MASLD 患者进一步发展为 MASH 时, 该通路在肝组织中显著激活<sup>[45]</sup>。Liu 等人<sup>[46]</sup>通过高脂饮食建立 MASLD 大鼠模型, 用不同剂量 AS-IV 进行干预, 发现经过 AS-IV 干预后, TLR4、MyD88 及 NF- $\kappa$ B 表达明显被下调, 白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-8 (Interleukin-8, IL-8)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (Tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 水平得到抑制, 白细胞介素-10 (Interleukin-10, IL-10) 水平升高, 提示 AS-IV 起到了抗炎保肝作用, 改善了肝组织病理变化, 从而发挥对 MASLD 的保护作用。此外, Liang 等人<sup>[44]</sup>研究发现, 高脂饮食 (High fat diet, HFD) 诱导的 MASLD 小鼠模型中 5-脂氧化酶 (5-Lipoxygenase, 5-LO) 和白三稀 B4 (Leukotrienes B4, LTB4) 的表达显著升高, AS-IV 可显著降低 MASLD 小鼠中 5-LO 和 LTB4 的表达, 这表明 AS-IV 可能通过抑制 5-LO/ LTB4 途径来减轻 NAFLD 小鼠的炎症, 延缓 MASLD 的进程。

#### 2.5 其他

此外, 还有研究表明 AS-IV 可能通过抑制肝细胞凋亡<sup>[47]</sup>、铁死亡<sup>[48]</sup>、改善肠道菌群紊乱<sup>[49]</sup>等途径来发挥其在防治 MASLD 中的作用。

### 3 药物性肝损伤

DILI 又被称做药物性肝病, 是指由各种化学、生物制剂、中药或者膳食补充剂等所致的肝脏功能损伤, 严重者可直接导致肝功能衰竭甚至死亡<sup>[50]</sup>。DILI 发病

机制复杂, 往往是多种机制先后或共同作用的结果, 迄今尚未充分阐明, 通常可概括为药物的直接肝毒性和特异质肝毒性作用。药物的直接肝毒性是指摄入体内的药物和/或其代谢产物对肝脏产生的直接损伤, 往往呈剂量依赖性, 也可进一步引起免疫和炎症应答等其他肝损伤机制。特异质肝毒性的发生机制较为复杂, 但却是最近研究的热点, 涉及多个方面, 如酶或转运蛋白的功能异常、适应性免疫应答敏感性的改变、药物及其活性代谢产物诱导的肝细胞线粒体受损和氧化应激、炎症应答等<sup>[51]</sup>。目前研究表明 AS-IV 可能通过提高肝脏抗氧化能力、抑制炎症反应来改善 DILI。

#### 3.1 提高肝脏抗氧化能力

药物及其活性代谢产物诱导的肝细胞线粒体受损和氧化应激可通过多种分子机制引起肝细胞损伤和死亡<sup>[51]</sup>。刘<sup>[52]</sup>和 Li<sup>[53]</sup>等人采用扑热息痛 (Acetaminophen, APAP) 诱导建立肝损伤模型, 均发现予 AS-IV 进行干预后, 与模型组比较, 肝损伤的程度得到了改善, SOD、GSH 的含量发生了显著的提高, 丙二醛 (Malondialdehyde, MDA) 含量显著降低, 表明 AS-IV 在一定程度上提高了小鼠肝脏的抗氧化的能力, 对于缓解 APAP 造成的小鼠肝脏氧化应激损伤有一定的保护作用。且 Li<sup>[53]</sup>还发现 AS-IV 的保肝作用可能与其通过激活 Nrf2 信号通路而具有的强抗氧化和抗炎特性有关。徐等人<sup>[54]</sup>采用 CCL<sub>4</sub> 建立大鼠肝损伤模型, 予以不同剂量 (40mg/kg、80mg/kg、160mg/kg) AS-IV 干预, 发现 AS-IV 干预后, 肝损伤大鼠肝组织细胞素紊乱、细胞水样变性、炎症细胞浸润等病理学表现得到明显改善, 并且能有效提升鼠肝组织 GSH 和 SOD 活性, 减少 MDA 的生成, 证实 AS-IV 能有效改善肝组织的氧化应激及脂质过氧化损伤的程度, 对肝损伤起到一定的保护作用。

#### 3.2 抑制炎症反应

过度的氧化应激会导致肝组织炎症反应, 过量的活性氧刺激单核细胞与巨噬细胞, 促进各种促炎细胞因子的合成和释放, 其中 TNF- $\alpha$ 、白细胞介素-1 $\beta$  (Interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、IL-6 是早期炎症反应中变化最显著的炎症因子, 参与多种肝脏疾病进程<sup>[55]</sup>。孙等人<sup>[55]</sup>采用 APAP 诱导建立小鼠急性肝损伤模型, 通过给予不同剂量 AS-IV (20mg/kg、40mg/kg) 进行干预, 发现高、低剂量两个组与模型组相比, 炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的水平均显著降低, 并且明显改善 APAP 诱导的肝损伤肝细胞形态, 表明 AS-IV 具有抗炎与治疗 APAP 诱导肝损伤作用。佟等人<sup>[56]</sup>则采用脂多糖诱

导肝损伤, 在体外进行肝细胞培养, 予以不同剂量 AS-IV (16、32、64 $\mu\text{mol/L}$ ) 进行干预, 同样发现 AS-IV 对肝损伤具有一定保护作用, 并且发现其保护作用可能与抑制 NF- $\kappa\text{B}$  信号通路激活、降低炎症因子表达, 进而抑制炎症反应的发生有关。

#### 4 肝细胞癌

HCC 是全球范围内第六大常见癌症, 也是导致癌症相关死亡的第三大原因<sup>[57]</sup>, 正是由于 HCC 发病率高、恶性程度高、强侵袭与转移、预后差的特性而广受大众关注<sup>[58]</sup>。随着中西医结合理念的提出, 中草药在肿瘤防治方面的地位也水涨船高, AS-IV 作为中药黄芪的重要成分, 已有不少研究发现其在对于肝癌的治疗过程中发挥着重要作用。

##### 4.1 调控 pSmad3C/L 和 Nrf2/HO-1 信号通路

Smad3 是 TGF- $\beta$  信号从受体到细胞核传导的关键介质之一<sup>[59,60]</sup>。跨膜蛋白 I 型受体 (TGF- $\beta$  type I receptor, T $\beta$ RI) 和 c-JunN 端激酶 (c-JunN-terminalkinase, JNK) 分别磷酸化 Smad3 的 C 端和连接区 L 端, 产生两种不同的磷酸化异构体: pSmad3C 和 pSmad3L。T $\beta$ RI/pSmad3C 信号能够激活下游基因 p21, 进而抵抗 HCC 的进展<sup>[61]</sup>; JNK/pSmad3L 信号上调下游靶基因骨髓细胞瘤病毒癌基因 (cellular-myelocytomatosis viral oncogene, C-Myc) 发挥促 HCC 作用<sup>[62]</sup>。氧化应激是 HCC 常见的病理生理过程, 其促进了 HCC 的形成与发展<sup>[63]</sup>。Nrf2 作为一种调节多种抗氧化基因的转录因子, 对于维持细胞稳态和体内氧化平衡具有重要作用<sup>[64]</sup>。血红素加氧酶 (Hemeoxygenase1, HO-1) 是受 Nrf2 调节的一种重要的抗氧化酶<sup>[65]</sup>, 目前, Nrf2/HO-1 通路已被指出是抑制各种疾病中氧化应激损伤的重要治疗靶点<sup>[66]</sup>。Li 等人<sup>[67]</sup>通过动物实验与细胞实验共同印证了 AS-IV 可以调控 pSmad3C/L 和 Nrf2/HO-1 信号通路以发挥其抗肝癌作用, Zhang 等人<sup>[68]</sup>在此基础上还发现 Nrf2/HO-1 通路可能是 TGF- $\beta$ 1 介导的, 为 AS-IV 治疗肝癌提供了新的实验证据和分子机制。

##### 4.2 抑制 EMT

EMT 可以赋予细胞更多的迁移和侵袭潜能<sup>[69]</sup>, EMT 过程的激活是肿瘤转移的关键事件<sup>[70]</sup>。AKT 作为一种癌症基因与癌症中的 EMT 有着密切的关系<sup>[71]</sup>, 有许多研究表明 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路在不同的肿瘤中诱导 EMT<sup>[72,73]</sup>, 此外,  $\beta$ -catenin 也受到糖原合酶激酶-3 $\beta$  (Glycogen synthase kinase-3, GSK-3 $\beta$ ) 的调控, 已经证明 GSK-3 $\beta$  诱导  $\beta$ -catenin 磷酸化并迫使其进行泛素/蛋白酶体介导的降解<sup>[74]</sup>。GSK-3 $\beta$  也是 AKT 的一个已

被证实的靶基因, 磷酸化的 Akt 通过磷酸化 GSK-3 $\beta$  的 Ser9 残基诱导其无活性形式<sup>[75]</sup>。Qin 等人<sup>[76]</sup>通过体外实验证实 AS-IV 可能通过调控 Akt/GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin 信号通路来对 EMT 起到抑制作用, 进而发挥其抗肝癌作用。此外 Cui 等人<sup>[77]</sup>还发现 AS-IV 可以通过调控 miR-150-5p/ $\beta$  连环蛋白轴促进肝癌细胞凋亡从而抑制肝癌进展。转化生长因子  $\beta$  激活的长链非编码 RNA (Long non-coding RNA active by TGF- $\beta$ , lncRNA-ATB) 被认为是一种致癌 lncRNA, 其被 TGF- $\beta$  激活, 在肝癌中表达上调, 通过促进肝癌细胞的 EMT 和转移, 并且激活 IL-11/STAT3 信号促进肝癌细胞的存活<sup>[78]</sup>。Li 等<sup>[78]</sup>研究发现, AS-IV 可以抑制肝癌细胞中 lncRNA-ATB 的表达, 从而抑制肝癌细胞的迁移和活力。

##### 4.3 调控细胞凋亡, 干预细胞周期

肿瘤细胞凋亡的逃逸和异常的细胞周期进程有助于肿瘤的进展, 抗凋亡蛋白 X 连锁凋亡抑制蛋白 (X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP)、髓样细胞白血病蛋白-1 (Myeloid cell leukemia 1, MCL-1)、Fas 相关死亡区样白介素 1 转换酶抑制蛋白 (Cellular Fas associated death domain like interleukin 1 converting enzyme inhibitory protein, c-FLIP)、存活蛋白 (Survivin) 的过表达可以通过阻断内源性和外源性途径介导的细胞凋亡来削弱抗癌药物的治疗效果, 已有研究表明 AS-IV 可显著抑制以上几种肿瘤细胞抗凋亡蛋白的表达, 并诱导肝癌细胞 SK-Hep1 和 Hep3B 发生 G1 期阻滞, 从而促进肝癌细胞的凋亡, 发挥抗癌作用。Shung-TeKao<sup>[79]</sup>等同样发现 AS-IV 可能通过抑制肝癌细胞 DNA 合成、诱导 G0/G1 期细胞周期阻滞和细胞凋亡来抑制肿瘤细胞增殖。

##### 4.4 改善肝癌细胞的多药耐药

化学治疗虽然是治疗恶性肿瘤的重要方法, 但是肝细胞癌容易对抗肿瘤药物产生耐药性极大限制了化疗药物的效益。肿瘤细胞的多药耐药 (Multidrugresistance, MDR) 涉及复杂的细胞内机制, P 蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 是多药耐药基因 1 (Multidrugresistancegene1, MDR1) 编码的糖蛋白, 抑制 P-gp 转运体功能或抑制其表达可能逆转 MDR 表型<sup>[80]</sup>。已有研究表明, AS-IV 可能通过下调 MDR1 的 mRNA 表达和 P-gp (7) 的蛋白表达逆转 Bel-7402/FU 细胞的 MDR, 并且发现 AS-IV 下调 MDR1 的表达可能与抑制 JNK/c-jun/AP-1 信号通路相关<sup>[81]</sup>。

##### 4.5 其他

此外, Lili Qin 等人通过研究发现, AS-IV 通过

AMPK/SIRT1 通路缓解阿托伐他汀诱导的肝毒性<sup>[82]</sup>, 以及 AS-IV 对肝癌的防治作用还可能与调节巨噬细胞极化<sup>[83]</sup>、增强树突状细胞抗肝癌免疫<sup>[84]</sup>等有关, 但需要进一步的研究。

### 5 AS-IV 毒副作用

尽管目前多数研究表明 AS-IV 是一种安全的活性成分, 但也有报道 AS-IV 存在一定的细胞毒性。JiangboZ 等<sup>[85]</sup>研究了 AS-IV 对 SD 大鼠及新西兰兔胚胎及胎儿发育的影响, 发现当给药剂量大于 1mg/kg 时, AS-IV 显示出对母体的毒性, 剂量大于 0.5mg/kg 时, 显示出对胎儿的毒性。朱等<sup>[86]</sup>采用标准致畸试验, 同样发现 AS-IV 在 1.0mg/kg 以上剂量时对 SD 大鼠具有一定的母体毒性, 并且发现 SD 大鼠在 1.0mg/kg 以上剂量时出现活胎率降低死胎率增高现象, 因此建议孕妇谨慎使用 AS-IV。曹等<sup>[87]</sup>通过研究芪甲苷对小鼠成纤维细胞 L929 的毒性及影响机制, 发现当 AS-IV 浓度大于 30 $\mu$ mol/L 时, 能抑制小鼠成纤维细胞 L929 的增殖、迁移并诱导其凋亡, 说明其对 L929 细胞存在细胞毒性, 提示 AS-IV 的临床应用需要严格控制剂量。

### 6 结语

以 AS-IV 这一中药单体为桥梁, 传统中药对于慢性肝病的保护作用得到更加细化的展现。随着 AS-IV 抗慢性肝病的研究进展, AS-IV 多层次、多靶点的肝保护作用逐渐显露, 在肝脏纤维化、非酒精性脂肪性肝病、药物性肝损伤、肝细胞癌等肝病的防治中均发挥重要作用, 使其有望成为治疗肝脏疾病的潜在临床候选药物。不过在临床用药时, 也需注意其毒副作用及使用剂量。

然而, 目前对 AS-IV 的大多数研究主要集中在药理作用上, 对其毒理作用以及在体内吸收、代谢、分布、排泄过程等药代动力学的研究相对较少。因此, 更多的关于 AS-IV 的毒理及人体内代谢的研究是必要的。我们相信, 随着对黄芪甲苷更加全面的研究, 它在防治肝病的新药研究和开发领域将具有广阔的应用前景。

### 参考文献

[1] 徐灿丽, 何文星, 郑洋, 等. 铁死亡调控慢性肝病的研究进展[J]. 生理科学进展, 2022, 53(6): 440-446.

[2] Zhang J, Wu C, Gao L, et al. Astragaloside IV derived from *Astragalus membranaceus*: A research review on the pharmacological effects[J]. *Advances in Pharmacology* (San Diego, Calif.), 2020, 87: 89-112.

[3] Zhang C-H, Yang X, Wei J-R, et al. *Ethnopharmacology, Phytochemistry, Pharmacology, Toxicology and Clinical Applications of Radix Astragali*[J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 2021, 27(3): 229-240.

[4] Hernandez-Gea V, Friedman S L. Pathogenesis of liver fibrosis[J]. *Annual Review of Pathology*, 2011, 6: 425-456.

[5] Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues[J]. *Molecular Aspects of Medicine*, 2019, 65: 37-55.

[6] Tsuchida T, Friedman S L. Mechanisms of hepatic stellate cell activation[J]. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 2017, 14(7): 397-411.

[7] Trivedi P, Wang S, Friedman S L. The Power of Plasticity- Metabolic Regulation of Hepatic Stellate Cells[J]. *Cell Metabolism*, 2021, 33(2): 242-257.

[8] Liu H, Wei W, Sun W, et al. Protective effects of astragaloside IV on porcine-serum-induced hepatic fibrosis in rats and in vitro effects on hepatic stellate cells[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2009, 122(3): 502-508.

[9] 白雪, 陆璐, 刘振权, 等. 黄芪甲苷抗二甲基亚硝胺诱导肝纤维化大鼠效应研究[J]. *湖南中医药大学学报*, 2020, 40(01): 22-27.

[10] Abhilash P A, Harikrishnan R, Indira M. Ascorbic acid supplementation down-regulates the alcohol induced oxidative stress, hepatic stellate cell activation, cytotoxicity and mRNA levels of selected fibrotic genes in guinea pigs[J]. *Free Radical Research*, 2012, 46(2): 204-213.

[11] Ghatak S, Biswas A, Dhali G K, et al. Oxidative stress and hepatic stellate cell activation are key events in arsenic induced liver fibrosis in mice[J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2011, 251(1): 59-69.

[12] 王键, 宋瑞鹏, 孙丹. 黄芪甲苷对大鼠肝星状细胞氧化损伤的作用研究[J]. *解放军医药杂志*, 2018, 30(09): 1-4.

[13] Li X, Wang X, Han C, et al. Astragaloside IV suppresses collagen production of activated hepatic stellate cells via oxidative stress-mediated p38 MAPK pathway[J]. *Free Radical Biology*, 2013, 60: 168-176.

[14] Kim K K, Sheppard D, Chapman H A. TGF- $\beta$ 1 Signaling

- and Tissue Fibrosis[J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2018, 10(4): a022293.
- [15] Matsuzaki K. Smad phospho-isoforms direct context-dependent TGF- $\beta$  signaling[J]. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2013, 24(4): 385-399.
- [16] 张冲. 黄芪甲苷调控 pSmad3C/3L 抗小鼠肝纤维化作用机制研究[D]. 安徽医科大学, 2021.
- [17] 王永娟, 谢肖立, 姜慧卿. 肝纤维化中上皮间质转化的调控及靶向治疗的研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(1): 165-168.
- [18] 戴鸿志, 安祯祥, 黄丹, 等. 黄芪甲苷对肝纤维化模型大鼠的改善作用机制研究[J]. *中国现代应用药学*, 2022, 39(10): 1268-1274.
- [19] Bessone F, Razori M V, Roma M G. Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression[J]. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 2019, 76(1): 99-128.
- [20] 丁棋柯, 戴玮, 吴媛媛, 等. 黄芪甲苷抗实验性非酒精性脂肪肝病的研究进展[J]. *中成药*, 2021, 43(08): 2135-2141.
- [21] Pappachan J M, Babu S, Krishnan B, et al. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Update[J]. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 2017, 5(4): 384-393.
- [22] Chalasani N, Younossi Z, Lavine J E, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 2018, 67(1): 328-357.
- [23] Hu J, Hong W, Yao K-N, et al. Ursodeoxycholic acid ameliorates hepatic lipid metabolism in LO2 cells by regulating the AKT/mTOR/SREBP-1 signaling pathway[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2019, 25(12): 1492-1501.
- [24] Xie X, Yan D, Li H, et al. Enhancement of Adiponectin Ameliorates Nonalcoholic Fatty Liver Disease via Inhibition of FoxO1 in Type I Diabetic Rats[J]. *Journal of Diabetes Research*, 2018, 2018: 6254340.
- [25] Carling D. AMPK signalling in health and disease[J]. *Current Opinion in Cell Biology*, 2017, 45: 31-37.
- [26] 韦晓虹, 杨小颖, 胡芳, 等. 黄芪甲苷激活 AMPK 改善非酒精性脂肪肝病小鼠肝脏脂质沉积[J]. *药品评价*, 2021, 18(20): 1230-1234.
- [27] Zhou B, Zhou D-L, Wei X-H, et al. Astragaloside IV attenuates free fatty acid-induced ER stress and lipid accumulation in hepatocytes via AMPK activation[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2017, 38(7): 998-1008.
- [28] Wang C, Li Y, Hao M, et al. Astragaloside IV Inhibits Triglyceride Accumulation in Insulin-Resistant HepG2 Cells via AMPK-Induced SREBP-1c Phosphorylation[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2018, 9: 345.
- [29] Rains J L, Jain S K. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes[J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2011, 50(5): 567-575.
- [30] Vomund S, Schäfer A, Parnham M J, et al. Nrf2, the Master Regulator of Anti-Oxidative Responses[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18(12): 2772.
- [31] Li L, Huang W, Wang S, et al. Astragaloside IV Attenuates Acetaminophen-Induced Liver Injuries in Mice by Activating the Nrf2 Signaling Pathway[J]. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 2018, 23(8): 2032.
- [32] González-Rodríguez A, Mayoral R, Agra N, et al. Impaired autophagic flux is associated with increased endoplasmic reticulum stress during the development of NAFLD[J]. *Cell Death & Disease*, 2014, 5(4): e1179.
- [33] Basseri S, Austin R C. ER stress and lipogenesis: a slippery slope toward hepatic steatosis[J]. *Developmental Cell*, 2008, 15(6): 795-796.
- [34] Luo Z, Wang Y, Xue M, et al. Astragaloside IV ameliorates fat metabolism in the liver of ageing mice through targeting mitochondrial activity[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2021, 25(18): 8863-8876.
- [35] Ding L, Zhang F, Zhao M-X, et al. Reduced lipolysis response to adipose afferent reflex involved in impaired activation of adrenoceptor-cAMP-PKA-hormone sensitive lipase pathway in obesity[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 34374.

- [36] Morigny P, Houssier M, Mouisel E, et al. Adipocyte lipolysis and insulin resistance[J]. *Biochimie*, 2016, 125: 259-266.
- [37] Du Q, Zhang S, Li A, et al. Astragaloside IV Inhibits Adipose Lipolysis and Reduces Hepatic Glucose Production via Akt Dependent PDE3B Expression in HFD-Fed Mice[J]. *Frontiers in Physiology*, 2018, 9: 15.
- [38] Du Q, Zhang S, Li A, et al. Astragaloside IV Inhibits Adipose Lipolysis and Reduces Hepatic Glucose Production via Akt Dependent PDE3B Expression in HFD-Fed Mice[J]. *Frontiers in Physiology*, 2018, 9: 15.
- [39] Zhang H, Ge Z, Tang S, et al. Erythropoietin ameliorates PA-induced insulin resistance through the IRS/AKT/FOXO1 and GSK-3 $\beta$  signaling pathway, and inhibits the inflammatory response in HepG2 cells[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2017, 16(2): 2295-2301.
- [40] Hou N, Mai Y, Qiu X, et al. Carvacrol Attenuates Diabetic Cardiomyopathy by Modulating the PI3K/AKT/GLUT4 Pathway in Diabetic Mice. *Front Pharmacol*. 2019, 12: 10-998.
- [41] 张海云, 常香荣. 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.
- [42] 徐源, 黄存东, 李竹青, 等. 黄芪甲苷对糖尿病大鼠肝损伤保护作用及其机制研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2017, 52(12): 1823-1829.
- [43] 季天娇, 王中元, 朱云峰, 等. 黄芪甲苷调节 PI3K/Akt/FoxO1 通路抑制糖尿病大鼠肝糖异生[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(1): 78-86.
- [44] 梁小愉. 黄芪甲苷通过抑制肝脏炎症、氧化应激和细胞凋亡防治非酒精性脂肪肝的实验研究[D]. 南昌大学, 2021.
- [45] Ham J R, Lee H-I, Choi R-Y, et al. Anti-steatotic and anti-inflammatory roles of syringic acid in high-fat diet-induced obese mice[J]. *Food & Function*, 2016, 7(2): 689-697.
- [46] 张秋瓚. 黄芪甲苷基于 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路对非酒精性脂肪性肝病作用机制研究[D]. 天津医科大学, 2019.
- [47] Liang X-Y, Hong F-F, Yang S-L. Astragaloside IV Alleviates Liver Inflammation, Oxidative Stress and Apoptosis to Protect Against Experimental Non-Alcoholic Fatty Liver Disease[J]. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 2021, 14: 1871-1883.
- [48] 张新. 铁死亡引发小鼠非酒精性脂肪肝病的分子机制及黄芪甲苷的调控作用研究[D]. 辽宁中医药大学, 2022.
- [49] Zhai Y, Zhou W, Yan X, et al. Astragaloside IV ameliorates diet-induced hepatic steatosis in obese mice by inhibiting intestinal FXR via intestinal flora remodeling[J]. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 2022, 107: 154444.
- [50] 于乐成, 茅益民, 陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(11): 1752-1769.
- [51] 于乐成, 茅益民, 陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南[J]. *实用肝脏病杂志*, 2017, 20(2): 257-274.
- [52] 刘畅, 张乐, 朱耀辉, 等. 黄芪甲苷缓解对乙酰氨基酚诱导的肝脏氧化应激损伤[J]. *安徽科技学院学报*, 2019, 33(05): 34-39.
- [53] Li L, Huang W, Wang S, et al. Astragaloside IV Attenuates Acetaminophen-Induced Liver Injuries in Mice by Activating the Nrf2 Signaling Pathway[J]. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 2018, 23(8): 2032.
- [54] 徐飞, 李伟荣. 黄芪甲苷对 CCL<sub>4</sub> 所致肝损伤大鼠的保护作用[J]. *实用肝脏病杂志*, 2019, 22(06): 808-811.
- [55] 孙克诚, 何亚兰, 张乐, 等. 黄芪甲苷对扑热息痛诱导肝损伤小鼠炎症因子表达的影响[J]. *安徽科技学院学报*, 2019, 33(06): 33-37.
- [56] 佟宇, 王晶. 黄芪甲苷对脂多糖诱导肝细胞损伤保护作用[J]. *中国公共卫生*, 2014, 30(06): 753-755.
- [57] Siegel R L, Miller K D, Fuchs H E, et al. *Cancer Statistics, 2021*[J]. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2021, 71(1): 7-33.
- [58] Khemlina G, Ikeda S, Kurzrock R. The biology of Hepatocellular carcinoma: implications for genomic and immune therapies[J]. *Molecular Cancer*, 2017, 16(1): 149.
- [59] Suwa K, Yamaguchi T, Yoshida K, et al. Smad Phospho-Isoforms for Hepatocellular Carcinoma Risk Assessment in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis[J]. *Cancers*,



- 2020, 12(2): 286.
- [60] Yoshida K, Matsuzaki K, Murata M, et al. Clinico-Pathological Importance of TGF- $\beta$ /Phospho-Smad Signaling during Human Hepatic Fibrocarcinogenesis[J]. *Cancers*, 2018, 10(6): 183.
- [61] Gong Y, Li D, Li L, et al. Smad3 C-terminal phosphorylation site mutation attenuates the hepatoprotective effect of salvianolic acid B against hepatocarcinogenesis[J]. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 2021, 147: 111912.
- [62] Murata M, Yoshida K, Yamaguchi T, et al. Linker phosphorylation of Smad3 promotes fibro-carcinogenesis in chronic viral hepatitis of hepatocellular carcinoma[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, 20(41): 15018-15027.
- [63] Brahma M K, Gilgioni E H, Zhou L, et al. Oxidative stress in obesity-associated hepatocellular carcinoma: sources, signaling and therapeutic challenges[J]. *Oncogene*, 2021, 40(33): 5155-5167.
- [64] Keleku-Lukwete N, Suzuki M, Yamamoto M. An Overview of the Advantages of KEAP1-NRF2 System Activation During Inflammatory Disease Treatment[J]. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2018, 29(17): 1746-1755.
- [65] Medina M V, Sapochnik D, Garcia Solá M, et al. Regulation of the Expression of Heme Oxygenase-1: Signal Transduction, Gene Promoter Activation, and Beyond[J]. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2020, 32(14): 1033-1044.
- [66] Loboda A, Damulewicz M, Pyza E, et al. Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism[J]. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 2016, 73(17): 3221-3247.
- [67] 李利利. 黄芪甲苷抗肝癌作用及调控 pSmad3C/L 和 Nrf2/HO-1 信号通路的探究[D]. 安徽医科大学, 2022.
- [68] Zhang C, Li L, Hou S, et al. Astragaloside IV inhibits hepatocellular carcinoma by continually suppressing the development of fibrosis and regulating pSmad3C/3L and Nrf2/HO-1 pathways[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2021, 279: 114350.
- [69] Nieto M A. Context-specific roles of EMT programmes in cancer cell dissemination[J]. *Nature Cell Biology*, 2017, 19(5): 416-418.
- [70] Puisieux A, Brabletz T, Caramel J. Oncogenic roles of EMT-inducing transcription factors[J]. *Nature Cell Biology*, 2014, 16(6): 488-494.
- [71] Hsu C-Y, Lin C-H, Jan Y-H, et al. Huntingtin-Interacting Protein-1 Is an Early-Stage Prognostic Biomarker of Lung Adenocarcinoma and Suppresses Metastasis via Akt-mediated Epithelial-Mesenchymal Transition[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2016, 193(8): 869-880.
- [72] Lee S C, Kim O-H, Lee S K, et al. IWR-1 inhibits epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer cells through suppressing Wnt/ $\beta$ -catenin signaling as well as survivin expression[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(29): 27146-27159.
- [73] Gu Y, Wang Q, Guo K, et al. TUSC3 promotes colorectal cancer progression and epithelial-mesenchymal transition (EMT) through WNT/ $\beta$ -catenin and MAPK signalling[J]. *The Journal of Pathology*, 2016, 239(1): 60-71.
- [74] Larue L, Bellacosa A. Epithelial-mesenchymal transition in development and cancer: role of phosphatidylinositol 3' kinase/AKT pathways[J]. *Oncogene*, 2005, 24(50): 7443-7454.
- [75] Soutto M, Peng D, Katsha A, et al. Activation of  $\beta$ -catenin signalling by TFF1 loss promotes cell proliferation and gastric tumorigenesis[J]. *Gut*, 2015, 64(7): 1028-1039.
- [76] Qin C-D, Ma D-N, Ren Z-G, 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]. *Oncology Reports*, 2017, 37(3): 1725-1735.
- [77] Cui X, Jiang X, Wei C, et al. Astragaloside IV suppresses development of hepatocellular carcinoma by regulating miR-150-5p/ $\beta$ -catenin axis[J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2020, 78: 103397.
- [78] Li Y, Ye Y, Chen H. Astragaloside IV inhibits cell migration and viability of hepatocellular carcinoma cells via

- suppressing long noncoding RNA ATB[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 2018, 99: 134-141.
- [79] Kao S T, Yeh C C, Hsieh C C, et al. The Chinese medicine Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang inhibited proliferation of hepatoma cell lines by inducing apoptosis via G0/G1 arrest[J]. *Life Sciences*, 2001, 69(13): 1485-1496.
- [80] Zhou J, Liu M, Aneja R, et al. Reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance in cancer cells by the c-Jun NH2-terminal kinase[J]. *Cancer Research*, 2006, 66(1): 445-452.
- [81] Wang P-P, Luan J-J, Xu W-K, et al. Astragaloside IV downregulates the expression of MDR1 in Bel-7402/FU human hepatic cancer cells by inhibiting the JNK/c-Jun/AP-1 signaling pathway[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2017, 16(3): 2761-2766.
- [82] Lili Qin, Yanxia Wang, Yingying Liang, Qiang Li, Xuerong Xie, Honglian Zhang. Astragaloside IV Alleviates Atorvastatin-Induced Hepatotoxicity via AMPK/SIRT1 Pathway. *Pharmacology*. 2023;108(1):74-82.
- [83] Min L, Wang H, Qi H. Astragaloside IV inhibits the progression of liver cancer by modulating macrophage polarization through the TLR4/NF- $\kappa$ B/STAT3 signaling pathway[J]. *American Journal of Translational Research*, 2022, 14(3): 1551-1566.
- [84] Guo H, Zhao J, Wu C. Astragaloside IV-enhanced anti-hepatocarcinoma immunity of dendritic cells[J]. *Asian Journal of Surgery*, 2022, 45(5): 1216-1218.
- [85] Jiangbo Z, Xuying W, Yuping Z, et al. Effect of astragaloside IV on the embryo-fetal development of Sprague-Dawley rats and New Zealand White rabbits[J]. *Journal of applied toxicology: JAT*, 2009, 29(5): 381-385.
- [86] 朱玉平, 张天宝, 万旭英, 等. 中药黄芪甲苷对SD大鼠致畸性的研究[J]. *中成药*, 2010, 32(10): 1783-1785.
- [87] 曹静, 罗时成, 谈笑, 等. 黄芪甲苷对成纤维细胞的毒性研究[J]. *蚌埠医学院学报*, 2021, 46(11): 1500-1506.

**版权声明:** ©2024 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。  
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**OPEN ACCESS**