

黄芪甲昔对神经炎症的改善作用及机制研究[△]

王咪咪^{1*}, 冯永岗¹, 韩云¹, 单凯欣¹, 刘福宇^{1,2}, 苗明三^{1,3}, 方晓艳^{1,3#}(1. 河南中医药大学药学院, 郑州 450046; 2. 驻马店市中心医院药学部, 河南驻马店 463000; 3. 豫药全产业链研发河南省协同创新中心, 郑州 450046)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)01-0030-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.01.06



摘要 目的 探讨黄芪甲昔对脂多糖(LPS)诱导的神经炎症的改善作用及机制。**方法** 将BV2细胞分为对照组、LPS组和黄芪甲昔20、40 $\mu\text{mol/L}$ 组以及地塞米松组(2 $\mu\text{mol/L}$)，给药处理后，除对照组外其余各组加入1 $\mu\text{g/mL}$ 的LPS以诱导神经炎症细胞模型，再检测各组细胞上清液中炎症因子[白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、一氧化氮(NO)]水平。将小鼠随机分为正常组、模型组、阳性对照组(阿司匹林肠溶片, 20 mg/kg)和黄芪甲昔低、高剂量组(10, 20 mg/kg)，每组6只。各组小鼠灌胃/腹腔注射相应药物/生理盐水，每天1次，连续14 d。除正常组外，其余各组小鼠每天给药/生理盐水1 h后，腹腔注射LPS(250 $\mu\text{g/kg}$)建立神经炎症动物模型。末次注射LPS 2 h后，检测小鼠血清中IL-6、TNF- α 水平；观察小鼠脑组织病理学形态；观察小鼠脑皮质区诱导型一氧化氮合酶(iNOS)/离子化钙结合衔接分子1(Iba1)和CD206/Iba1的共定位情况；检测小鼠脑组织中核因子 κ B(NF- κ B)/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路相关蛋白[NF- κ B p65、磷酸化NF- κ B p65(p-NF- κ B p65)、p38 MAPK、磷酸化p38 MAPK(p-p38 MAPK)、胞外信号调节激酶(ERK)、磷酸化ERK(p-ERK)]表达水平。**结果** 在细胞实验中，与对照组比较，LPS组细胞上清液中IL-6、TNF- α 、NO水平均显著升高($P<0.05$)；与LPS组比较，各给药组细胞上清液中IL-6、TNF- α 、NO水平均显著降低($P<0.05$)。在动物实验中，与正常组比较，模型组小鼠血清中IL-6、TNF- α 水平和脑皮质区iNOS/Iba1共定位阳性细胞数以及脑组织中p38 MAPK、NF- κ B p65、ERK蛋白的磷酸化水平均显著升高/增多($P<0.05$)，脑皮质区CD206/Iba1共定位阳性细胞数显著减少($P<0.05$)，脑皮质区和海马CA3区神经元细胞排列紊乱；与模型组比较，各给药组小鼠上述定量指标均显著逆转($P<0.05$)，脑皮质区和海马CA3区神经元细胞排列较为整齐。**结论** 黄芪甲昔可能通过抑制NF- κ B/MAPK信号通路激活，促进小胶质细胞发生M2型极化，进而抑制神经炎症反应。

关键词 黄芪甲昔；小胶质细胞；炎症；表型极化；神经保护

Improvement effects and mechanism of astragaloside IV on neuroinflammation

WANG Mimi¹, FENG Yonggang¹, HAN Yun¹, SHAN Kaixin¹, LIU Fuyu^{1,2}, MIAO Mingsan^{1,3}, FANG Xiaoyan^{1,3}(1. School of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 2. Dept. of Pharmacy, Zhumadian Central Hospital, Henan Zhumadian 463000, China; 3. Henan Collaborative Innovation Center for the Whole Industry Chain Research and Development of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

ABSTRACT OBJECTIVE To investigate the improvement effects and mechanism of astragaloside IV (AS-IV) on lipopolysaccharide (LPS)-induced neuroinflammation. **METHODS** BV2 cells were divided into control group, LPS group, AS-IV groups at concentrations of 20 and 40 $\mu\text{mol/L}$, and dexamethasone group (2 $\mu\text{mol/L}$). Except for control group, neuroinflammation model was established with LPS (1 $\mu\text{g/mL}$) in other groups after medication. The levels of inflammatory factors [interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and nitric oxide (NO)] in cell supernatant were measured in each group. Mice were randomly divided into normal group, model group, positive control group (Aspirin enteric-coated tablet, 20 mg/kg), AS-IV low- and high-dose groups (10, 20 mg/kg), with 6 mice in each group. Mice in each group were administered the corresponding drug/normal saline via gavage/intraperitoneal injection, once a day, for 14 consecutive days. Except for normal group, other groups were intraperitoneally injected with LPS (250 $\mu\text{g/kg}$) 1 hour after daily administration of the drug/normal saline to establish neuroinflammation model. Serum levels of IL-6 and TNF- α were measured 2 h after the last medication; histopathological morphology of cerebral tissue in mice were observed; the co-localization of inducible nitric oxide synthase

(iNOS)/ionized calcium binding adapter molecule 1 (Iba1) and CD206/Iba1 in the cerebral cortex region of mice was observed; the expressions of proteins related to the nuclear factor- κ B (NF- κ B)/mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway in brain tissue of mice were also determined, including NF- κ B p65, phosphorylated NF- κ B p65 (p-NF- κ B p65), p38 MAPK, phosphorylated p38 MAPK (p-

△ 基金项目 国家自然科学基金项目(No.82274119); 河南省重点研发专项(No.251111314100); 河南省科技研发计划联合基金项目(No.222301420091)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向: 中药药理学。E-mail: 15039101896@163.com

通信作者 教授, 硕士生导师。研究方向: 中药药理学。E-mail: fxylele@yeah.net

p38 MAPK), extracellular signal-regulated kinase (ERK), and phosphorylated ERK (p-ERK). **RESULTS** In the cell experiments, compared with control group, the levels of IL-6, TNF- α and NO in the cell supernatant of the LPS group were increased significantly ($P<0.05$); compared with LPS group, the levels of IL-6, TNF- α and NO were decreased significantly in the administration groups ($P<0.05$). In the animal experiments, compared with the normal group, the serum levels of IL-6 and TNF- α , the number of iNOS/Iba1 co-localization positive cells in the cerebral cortex, and the phosphorylation levels of p38 MAPK, NF- κ B p65 and ERK proteins in brain tissue were all significantly increased/elevated in model group ($P<0.05$); the number of CD206/Iba1 co-localization positive cells in the cerebral cortex region significantly decreased ($P<0.05$). The neurons in the cerebral cortex and the CA3 region of the hippocampus displayed a disordered arrangement. Compared with model group, above quantitative indexes of mice were all reversed significantly in administration groups ($P<0.05$); the neuronal cells in the cerebral cortex and the CA3 region of the hippocampus exhibited a relatively orderly arrangement. **CONCLUSIONS** AS-IV may inhibit the activation of the NF- κ B/MAPK signaling pathway, promote the M2-type polarization of microglia, and thereby suppress neuroinflammatory responses.

KEYWORDS astragaloside IV; microglia; inflammation; phenotypic polarization; neuroprotection

神经退行性疾病是一类以中枢神经系统神经元或髓鞘的丧失为特征的疾病,主要包括阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病等,随着该类疾病的发展患者会表现出明显的运动、认知功能障碍^[1]。目前,该类疾病的发病率逐渐升高,且临床缺乏有效的治疗方法^[2]。因此,寻找有效治疗方法具有重要意义。

现代医学认为,神经退行性疾病的发病机制与神经炎症反应、线粒体功能障碍等有关^[3];其中,神经炎症反应多发于神经退行性疾病的早期,被认为是该疾病的主要病理特征^[4]。小胶质细胞是中枢神经系统的免疫监测器,可响应大脑炎症微环境的改变:当其在炎症刺激下,可极化为促炎的M1型,分泌促炎因子[如白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等];当其在抗炎刺激下,可极化为M2型,分泌抗炎因子[如IL-10、IL-4等]^[5]。核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)/丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路在神经退行性疾病中起着关键作用,该通路的异常激活与神经炎症、氧化应激、细胞凋亡等多种病理过程密切相关^[6]。黄芪是豆科植物蒙古黄芪*Astragalus membranaceus*(Fisch.)Bge. var. *mongolicus*(Bge.)Hsiao或膜荚黄芪*A. membranaceus*(Fisch.)Bge.的干燥根,黄芪甲苷是其主要的活性成分,具有调节免疫、抗炎、抗细胞凋亡和抗氧化应激等作用^[7]。研究发现,黄芪甲苷可通过调控NF- κ B/MAPK信号通路,减轻脑缺血后的炎症反应^[8]。然而,黄芪甲苷是否可改善神经退行性疾病引起的炎症反应尚不清楚。基于此,本研究采用脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导BV2小胶质细胞或小鼠发生炎症反应,以建立神经炎症细胞/动物模型,从而探究黄芪甲苷对神经炎症的改善作用及机制,以期为黄芪在临床治疗或预防神经退行性疾病提供实验依据。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器有XS205DU型电子分析天平(瑞士Mettler-Toledo公司)、552BR型转膜仪(美国Bio-

Rad公司)、BX61型荧光显微镜(日本Olympus公司)、CYT3MFVDG型酶标仪(美国Bio-Tek公司)、RM2016型病理切片机(上海徕卡仪器有限公司)、SCG-W3000型化学发光成像仪(武汉赛维尔生物科技有限公司)。

1.2 主要药品与试剂

黄芪甲苷对照品(货号MUST-23033111,纯度99.99%)购自成都曼斯特生物科技有限公司;地塞米松对照品(dexamethasone, DEX;货号HY-14648)购自美国MedChemExpress公司;LPS(货号L2880-100MG)购自美国Sigma公司;阿司匹林肠溶片(批号23031611,规格25 mg/片)购自神威药业集团有限公司;鼠抗CD206抗体(批号SC-58986)购自美国Santa Cruz公司;兔抗NF- κ B p65、磷酸化NF- κ B p65(p-NF- κ B p65)、胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)、磷酸化ERK(p-ERK)、离子化钙结合衔接分子1(ionized calcium binding adapter molecule 1, Iba1)、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)抗体和Alexa Fluor[®]488偶联抗鼠免疫球蛋白G(IgG)、Alexa Fluor[®]555偶联抗兔IgG二抗(批号分别为8242、3033、4695、4370、17198、13120S、4408S、4413S)均购自美国Cell Signaling Technology公司;兔抗p38 MAPK、磷酸化p38 MAPK(p-p38 MAPK)、GAPDH抗体和鼠抗Iba1抗体以及辣根过氧化物酶标记的山羊抗小鼠IgG和山羊抗兔IgG二抗(批号分别为AC240509094、AC240509069、GB15002、GB12105、GB23301、GB23303)均购自武汉赛维尔生物科技有限公司;CCK-8试剂盒(货号ATXD03131)购自美国Abbkine公司;IL-6、TNF- α 酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(货号分别为305671-002、306473-001)均购自美国Invitrogen公司;一氧化氮(nitric oxide, NO)试剂盒(货号S0021S)购自上海碧云天生物科技有限公司;DMEM培养基(批号AK30783939)购自美国HyClone公司;胎牛血清(批号C04001)购自以色列BI公司。

1.3 细胞与实验动物

小鼠BV2小胶质细胞株(货号STCC2009P)购自武汉赛维尔生物科技有限公司。实验动物为SPF级雄性

KM小鼠,体重(20 ± 2)g,购自山东朋悦实验动物繁殖有限公司,动物生产许可证号为SCXK(鲁)20220006。本研究通过河南中医药大学实验动物福利伦理委员会批准(伦理号为DWLL202103162)。小鼠适用性饲养1周后开始实验,自由饮水和摄食,实验环境温度为22~24℃、相对湿度为40%~60%。

2 方法

2.1 细胞实验

2.1.1 细胞培养

将BV2细胞培养于含10%胎牛血清和1%青链霉素的DMEM培养基中,并置于37℃、5%CO₂培养箱中,每隔1d更换1次培养基。当细胞融合度达80%时进行传代。

2.1.2 细胞上清液中IL-6、TNF-α、NO水平检测

将BV2细胞以 1×10^4 个/孔的密度接种于96孔板,待细胞贴壁后进行换液处理,然后分为对照组、LPS组和黄芪甲苷20、40 μmol/L组以及DEX组(2 μmol/L),各给药组浓度参考本课题组前期研究结果设置^[9],每组设置6个复孔;饥饿处理4 h后,各给药组加入相应浓度药液,对照组、LPS组加入等体积培养基;干预1 h后,除对照组外其余各组均加入质量浓度为1 μg/mL的LPS溶液,继续培养24 h后收集上清液;根据相应试剂盒说明书方法操作,检测各组细胞上清液中炎症因子IL-6、TNF-α、NO水平。

2.2 动物实验

2.2.1 分组、给药、造模与取材

将30只小鼠随机分为正常组、模型组、阳性对照组(阿司匹林肠溶片,20 mg/kg,剂量约为成人临床等效剂量的8倍)和黄芪甲苷低、高剂量组^[10](10、20 mg/kg,剂量根据文献[12]设置),每组6只。根据文献报道方法^[11]进行造模,黄芪甲苷各剂量组小鼠腹腔注射相应药物,阳性对照组小鼠灌胃相应药物,正常组、模型组小鼠灌胃并注射等体积生理盐水,每天1次,连续14 d。除正常组外,其余各组小鼠每天给药/生理盐水1 h后,腹腔注射LPS(250 μg/kg)以建立神经炎症模型。末次注射LPS 2 h后,小鼠经眼眦取血适量,置于-80℃冰箱保存备用。另外,各组处死3只小鼠,剖取脑组织,取一半脑组织用4%多聚甲醛溶液固定,用于病理学形态观察和免疫荧光染色观察,其余脑组织置于-80℃冰箱保存,用于相关蛋白表达检测。

2.2.2 小鼠血清中IL-6、TNF-α水平检测

取“2.2.1”项下血样,离心处理后取血清适量,根据ELISA试剂盒说明书方法操作,检测小鼠血清中IL-6、TNF-α水平。

2.2.3 小鼠脑组织病理学形态观察

取“2.2.1”项下于4%多聚甲醛溶液中固定的脑组织适量,经乙醇梯度脱水后进行石蜡包埋、切片;取部分切片用二甲苯脱蜡至水,再进行苏木素-伊红(HE)染色,经梯度乙醇脱水、二甲苯透明后,以中性树胶封片;采用显微镜观察小鼠脑组织病理学形态,并拍照。

2.2.4 小鼠脑皮质区CD206/Iba1和iNOS/Iba1共定位观察

采用免疫荧光双染法观察。取“2.2.3”项下剩余部分切片,经脱蜡、水化处理后进行抗原热修复处理;待切片冷却后,用封闭液封闭90 min,再分别加入CD206(稀释度为1:500)与Iba1(兔抗,稀释度为1:200)抗体混合液、iNOS(稀释度为1:800)与Iba1(鼠抗,稀释度为1:1 000)抗体混合液,于4℃条件下孵育过夜。次日,以磷酸盐缓冲液清洗后,加入相应二抗(稀释度为1:500),避光孵育90 min,以DAPI封片剂封片后,采用荧光显微镜观察小鼠脑皮质区CD206/Iba1和iNOS/Iba1的共定位情况。每张切片随机选取3个视野,通过Image J软件定量分析共定位阳性细胞数;iNOS/Iba1共定位阳性细胞数越多表示小胶质细胞发生M1型极化,CD206/Iba1共定位阳性细胞数越多表示小胶质细胞发生M2型极化。

2.2.5 小鼠脑组织中NF-κB/MAPK信号通路相关蛋白表达检测

采用Western blot法检测。取各组小鼠脑组织适量,经RIPA裂解液裂解后离心收集上清液,采用BCA法定量蛋白浓度。蛋白经变性处理后,进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳,经转膜、封闭后,加入p38 MAPK、p-p38 MAPK、ERK、p-ERK、NF-κB p65、p-NF-κB p65、GAPDH一抗(稀释度分别为1:1 500、1:800、1:2 000、1:2 000、1:1 000、1:1 000),于4℃下孵育过夜。次日,加入相应二抗(稀释度为1:3 000),于室温下孵育1 h,以ECL化学发光试剂显影,凝胶成像系统成像,采用Image J软件分析蛋白灰度值。以目标蛋白与内参(GAPDH)的灰度值比值表示目标蛋白的表达水平;以p-p38 MAPK与p38 MAPK、p-NF-κB p65与NF-κB p65、p-ERK与ERK表达水平的比值,表示p38 MAPK、NF-κB p65、ERK蛋白的磷酸化水平。

2.2.6 统计学方法

采用SPSS 26.0软件进行统计分析。计量数据满足正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示。若方差齐,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD-t检验;若方差不齐,采用Tamhane's T2法进行分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

3 结果

3.1 黄芪甲苷对BV2细胞上清液中IL-6、TNF-α、NO水平的影响

与对照组比较,LPS组细胞上清液中IL-6、TNF-α、NO水平平均显著升高($P<0.05$);与LPS组比较,各给药组细胞上清液中IL-6、TNF-α、NO水平均显著降低($P<0.05$);与DEX组比较,黄芪甲苷各浓度组细胞上清液中IL-6、TNF-α、NO(黄芪甲苷40 μmol/L组NO除外)水平均显著升高($P<0.05$)。结果见表1。

3.2 黄芪甲苷对模型小鼠血清中IL-6、TNF-α水平的影响

与正常组比较,模型组小鼠血清中IL-6、TNF-α水平平均显著升高($P<0.05$);与模型组比较,各给药组小鼠

表1 各组细胞上清液中 IL-6、TNF- α 、NO 水平比较
($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	IL-6/(pg/mL)	TNF- α /(pg/mL)	NO/(μ mol/L)
对照组	56.84 \pm 8.94	925.60 \pm 63.73	1.73 \pm 0.68
LPS组	6269.06 \pm 611.67 ^a	4141.98 \pm 220.85 ^a	11.78 \pm 1.33 ^a
DEX组	1568.07 \pm 332.45 ^b	2842.79 \pm 152.10 ^b	6.80 \pm 1.61 ^b
黄芪甲苷20 μ mol/L组	2394.56 \pm 392.63 ^{bc}	3437.93 \pm 300.19 ^{bc}	9.39 \pm 1.17 ^{bc}
黄芪甲苷40 μ mol/L组	2515.31 \pm 514.05 ^{bc}	3376.71 \pm 336.20 ^{bc}	8.63 \pm 1.33 ^{bc}

a:与对照组比较, $P<0.05$; b:与LPS组比较, $P<0.05$; c:与DEX组比较, $P<0.05$ 。

血清中 IL-6、TNF- α 水平均显著降低($P<0.05$)；与阳性对照组比较, 黄芪甲苷高剂量组小鼠血清中 IL-6 水平显著降低($P<0.05$)。结果见表2。

表2 各组小鼠血清中 IL-6、TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s, n=6, \text{pg/mL}$)

组别	IL-6	TNF- α
正常组	18.74 \pm 2.65	61.83 \pm 7.29
模型组	62.92 \pm 3.82 ^a	323.95 \pm 68.59 ^a
阳性对照组	44.95 \pm 4.20 ^b	141.21 \pm 47.14 ^b
黄芪甲苷低剂量组	38.65 \pm 11.87 ^b	129.51 \pm 23.32 ^b
黄芪甲苷高剂量组	28.40 \pm 3.01 ^{bc}	106.70 \pm 15.36 ^{bc}

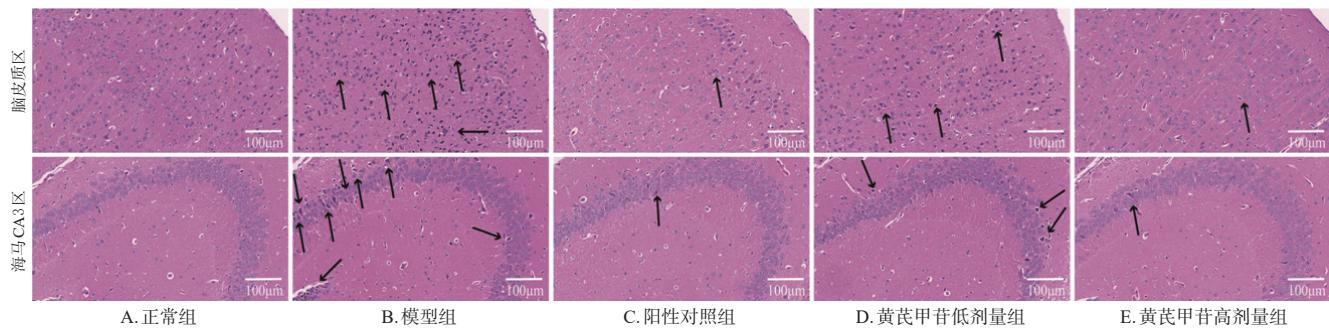
a:与正常组比较, $P<0.05$; b:与模型组比较, $P<0.05$; c:与阳性对照组比较, $P<0.05$ 。

3.3 黄芪甲苷对模型小鼠脑组织病理学形态的影响

正常组小鼠脑皮质区和海马 CA3 区神经元细胞边缘清晰、排列紧密整齐, 细胞核染色均一且形态饱满。与正常组比较, 模型组小鼠脑皮质区和海马 CA3 区神经元细胞排列紊乱、部分变性坏死, 细胞核固缩严重。与模型组比较, 各给药组小鼠脑皮质区和海马 CA3 区神经元细胞排列较为整齐, 细胞核固缩减轻。结果见图1。

3.4 黄芪甲苷对模型小鼠脑皮质区 CD206/Iba1 和 iNOS/Iba1 共定位的影响

与正常组比较, 模型组小鼠脑皮质区 iNOS/Iba1 共定位阳性细胞数显著增多($P<0.05$), CD206/Iba1 共定位阳性细胞数显著减少($P<0.05$);与模型组比较, 各给药组小鼠脑皮质区 iNOS/Iba1 共定位阳性细胞数均显著减少($P<0.05$), CD206/Iba1 共定位阳性细胞数均显著增多($P<0.05$);与阳性对照组比较, 黄芪甲苷低剂量组小鼠脑皮质区 iNOS/Iba1 共定位阳性细胞数显著增多($P<0.05$), CD206/Iba1 共定位阳性细胞数显著减少



注:黑色箭头指向神经元细胞核固缩。

图1 各组小鼠脑组织病理学形态观察结果(HE染色)

($P<0.05$)。结果见图2、图3、表3。

3.5 黄芪甲苷对模型小鼠脑组织中 NF- κ B/MAPK 信号通路相关蛋白表达的影响

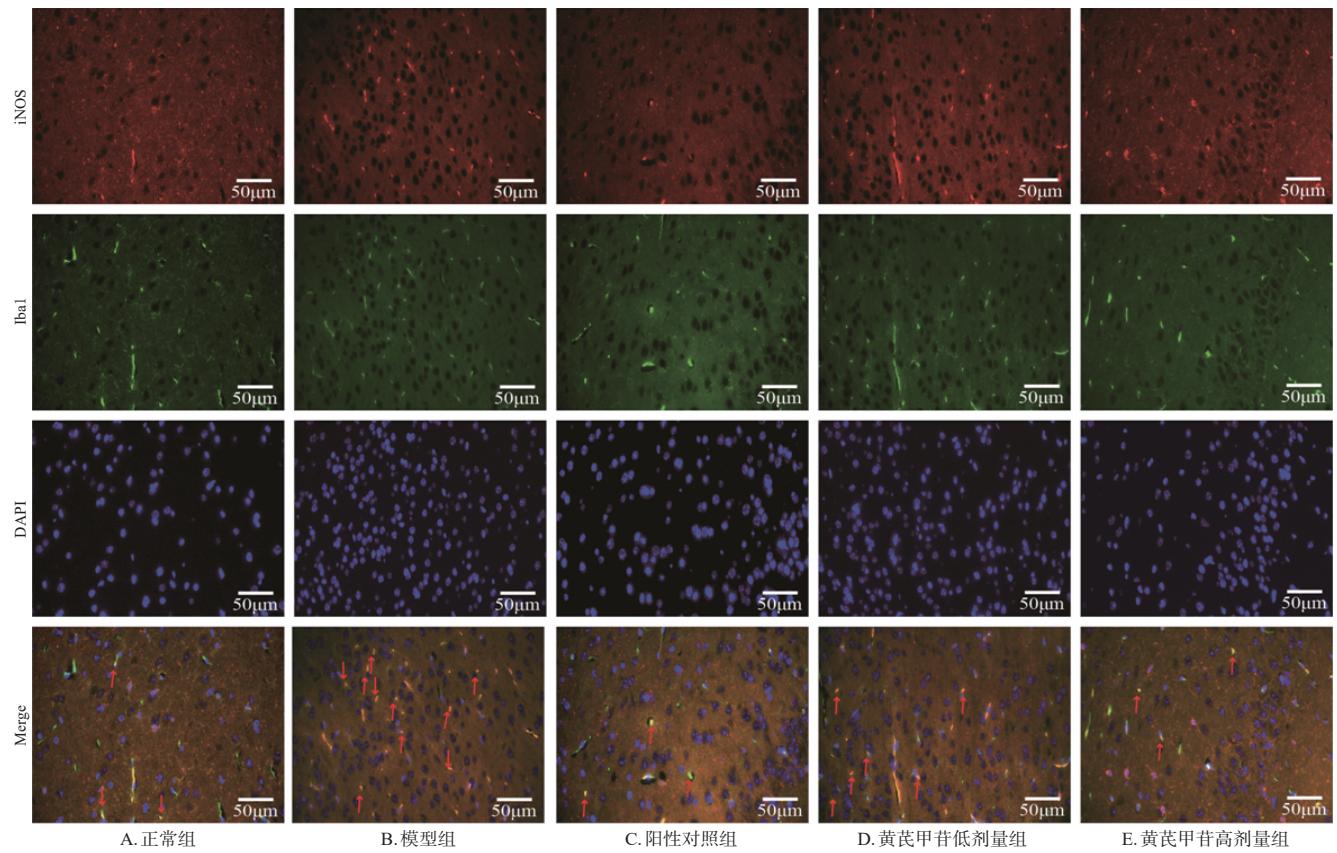
与正常组比较, 模型组小鼠脑组织中 p38 MAPK、NF- κ B p65、ERK 蛋白的磷酸化水平均显著升高($P<0.05$)；与模型组比较, 各给药组小鼠脑组织中 p38 MAPK、NF- κ B p65、ERK 蛋白的磷酸化水平均显著降低($P<0.05$)；与阳性对照组比较, 黄芪甲苷各剂量组小鼠脑组织中 p38 MAPK 蛋白的磷酸化水平均显著降低($P<0.05$)。结果见图4、表4。

4 讨论

目前, 神经退行性疾病仍缺乏有效干预手段^[12]。神经炎症是多种神经退行性疾病的核心病理机制, 表现为小胶质细胞异常激活、促炎因子释放及神经元损伤^[13]。因此, 抑制小胶质细胞激活和神经炎症反应可能是治疗神经退行性疾病的有效方法。

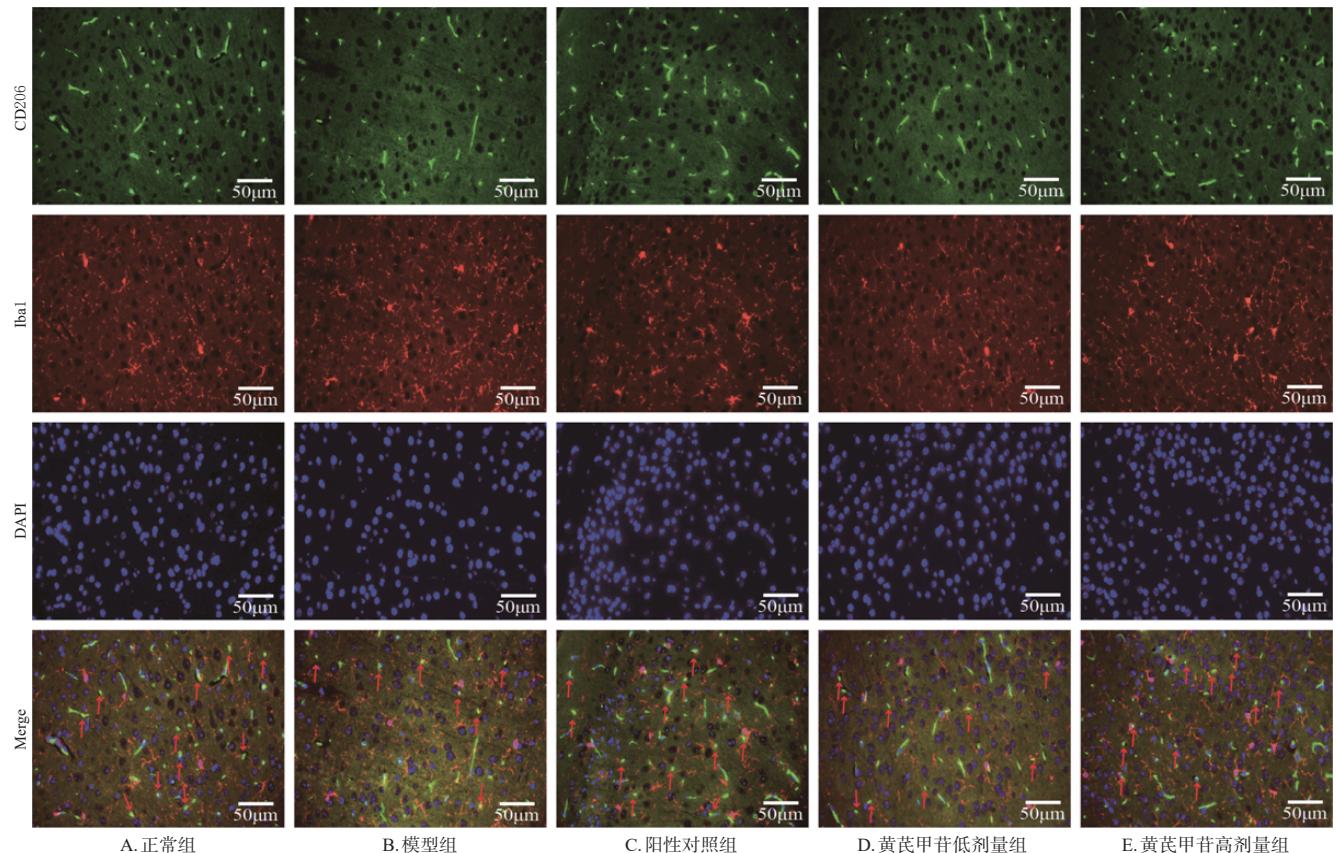
LPS 是一种高效的炎症诱导剂, 可诱导小胶质细胞表型发生改变并促进 IL-6、TNF- α 等炎症因子的分泌^[14]。因此, LPS 诱导的神经炎症反应常被用来模拟神经退行性疾病的炎症过程^[15]。黄芪甲苷是黄芪的主要活性成分, 具有抗炎、调节免疫等作用^[3]。本研究通过体内外实验探究了黄芪甲苷对神经炎症的改善作用及机制。细胞实验结果显示, 经黄芪甲苷干预后, BV2 神经炎症细胞中 IL-6、TNF- α 、NO 水平均降低, 表明黄芪甲苷可抑制神经炎症。动物实验发现, 与正常组比较, 模型组小鼠血清中 IL-6、TNF- α 水平升高; 脑皮质区和海马 CA3 区神经元细胞排列紊乱, 且部分变性坏死。这表明神经炎症模型复制成功。进一步经黄芪甲苷干预后发现, 小鼠血清中 IL-6、TNF- α 水平降低, 脑组织病理学损伤减轻, 脑皮质区 iNOS/Iba1 共定位阳性细胞数减少, CD206/Iba1 共定位阳性细胞数增多, 这提示黄芪甲苷可促进模型小鼠脑组织中小胶质细胞发生 M2 型极化, 进而发挥抑制神经炎症反应的作用。

NF- κ B/MAPK 是神经退行性疾病的关键炎症信号通路^[16], 该通路的激活可促进小胶质细胞发生 M1 型极化, 从而上调下游炎症因子的转录和表达, 进而加剧神经炎症反应^[17]。本研究结果显示, 经黄芪甲苷干预后, 模型小鼠脑组织中 p38 MAPK、NF- κ B p65、ERK 蛋白的



注:红色箭头表示阳性细胞。

图2 各组小鼠脑皮质区iNOS/Iba1共定位情况观察结果



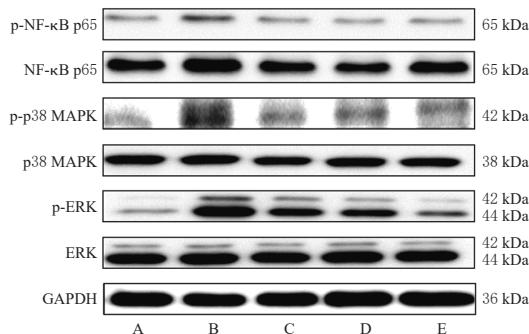
注:红色箭头表示阳性细胞。

图3 各组小鼠脑皮质区CD206/Iba1共定位情况观察结果

表3 各组小鼠脑皮质区iNOS/Iba1和CD206/Iba1阳性细胞数比较($\bar{x} \pm s, n=3$,个)

组别	iNOS/Iba1阳性细胞数	CD206/Iba1阳性细胞数
正常组	10.00±2.00	35.00±1.94
模型组	25.67±3.35 ^a	20.33±1.80 ^a
阳性对照组	11.89±2.15 ^b	30.89±1.45 ^b
黄芪甲苷低剂量组	19.67±2.18 ^{bc}	24.67±1.80 ^{bc}
黄芪甲苷高剂量组	12.56±1.94 ^b	33.56±4.75 ^b

a:与正常组比较, $P<0.05$; b:与模型组比较, $P<0.05$; c:与阳性对照组比较, $P<0.05$ 。



A:正常组;B:模型组;C:阳性对照组;D:黄芪甲苷低剂量组;E:黄芪甲苷高剂量组。

图4 各组小鼠脑组织中NF-κB/MAPK信号通路相关蛋白表达的电泳图

表4 各组小鼠脑组织中NF-κB/MAPK信号通路相关蛋白磷酸化水平比较($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	p-NF-κB p65/NF-κB p65	p-p38 MAPK/p38 MAPK	p-ERK/ERK
正常组	1.00±0.27	1.00±0.34	1.00±0.08
模型组	1.83±0.14 ^a	2.03±0.09 ^a	1.85±0.37 ^a
阳性对照组	0.84±0.33 ^b	1.62±0.15 ^b	1.07±0.08 ^b
黄芪甲苷低剂量组	1.19±0.09 ^{bc}	1.12±0.11 ^{bc}	1.41±0.14 ^{bc}
黄芪甲苷高剂量组	1.02±0.29 ^b	0.92±0.19 ^{bc}	1.05±0.21 ^b

a:与正常组比较, $P<0.05$; b:与模型组比较, $P<0.05$; c:与阳性对照组比较, $P<0.05$ 。

磷酸化水平均降低,这提示黄芪甲苷发挥抑制神经炎症反应的作用,可能与抑制NF-κB/MAPK信号通路激活有关。

综上所述,黄芪甲苷可能通过抑制NF-κB/MAPK信号通路激活,促进小胶质细胞发生M2型极化,进而抑制神经炎症反应。该研究结果可为黄芪在临幊上治疗帕金森病、阿尔茨海默病等神经退行性疾病提供实验依据。

参考文献

- ARMSTRONG R. What causes neurodegenerative disease? [J]. *Folia Neuropathol*, 2020, 58(2):93-112.
- ONOHUEAN H, AKIYODE A O, AKIYODE O, et al. Epidemiology of neurodegenerative diseases in the east African region: a meta-analysis [J]. *Front Neurol*, 2022, 13:1024004.
- 吴卉,靳翠红. 神经退行性疾病发病机制的研究进展 [J]. *毒理学杂志*, 2018, 32(6):484-488.
- SILVA D F, EMPADINHAS N, CARDOSO S M, et al. Neurodegenerative microbially-shaped diseases: oxidative

stress meets neuroinflammation [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(11):2141.

- [5] SIERRA A, PAOLICELLI R C, KETTENMANN H. Cien Años de Microglía: milestones in a century of microglial research [J]. *Trends Neurosci*, 2019, 42 (11) : 778-792.
- [6] ZHAO J H, ZHANG R X, WANG W, et al. Low-dose ketamine inhibits neuronal apoptosis and neuroinflammation in PC12 cells via α 7nAChR mediated TLR4/MAPK/NF-κB signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 117:109880.
- [7] GUI D K, HUANG J H, GUO Y P, et al. Astragaloside IV ameliorates renal injury in streptozotocin-induced diabetic rats through inhibiting NF-κB-mediated inflammatory genes expression [J]. *Cytokine*, 2013, 61(3):970-977.
- [8] 毕芳芳,史敏,程微微,等. 黄芪甲苷对缺血性卒中小鼠神经功能保护作用及机制研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2023, 38(1):89-93.
- [9] 冯永岗,韩云,王咪咪,等. 羟基红花黄色素A通过PI3K/AKT/FOXO1通路减轻LPS诱导的神经炎症 [J]. *中药药理与临床*, 2025, 41 (9):59-64.
- [10] LI M, LI H Y, FANG F, et al. Astragaloside IV attenuates cognitive impairments induced by transient cerebral ischemia and reperfusion in mice via anti-inflammatory mechanisms [J]. *Neurosci Lett*, 2017, 639:114-119.
- [11] DA SILVA A A F, FIADEIRO M B, BERNARDINO L I, et al. Lipopolysaccharide-induced animal models for neuroinflammation: an overview [J]. *J Neuroimmunol*, 2024, 387:578273.
- [12] NAHAR L, CHAROENSUP R, KALIEVA K, et al. Natural products in neurodegenerative diseases: recent advances and future outlook [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1529194.
- [13] MATHER M. Autonomic dysfunction in neurodegenerative disease [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2025, 26(5):276-292.
- [14] FUKE N, NAGATA N, SUGANUMA H, et al. Regulation of gut microbiota and metabolic endotoxemia with dietary factors [J]. *Nutrients*, 2019, 11(10):2277.
- [15] JU I G, HUH E, KIM N, et al. *Artemisia iwayomogii* herba inhibits lipopolysaccharide-induced neuroinflammation by regulating NF-κB and MAPK signaling pathways [J]. *Phytomedicine*, 2021, 84:153501.
- [16] BATISTA C R A, GOMES G F, CANDELARIO-JALIL E, et al. Lipopolysaccharide-induced neuroinflammation as a bridge to understand neurodegeneration [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9):2293.
- [17] 单佳铃,魏荣锐,王陆,等. 基于TLR2/MyD88/NF-κB和NLRP3信号通路探讨藏族药短穗兔耳草提取物抗慢性酒精性肝损伤大鼠的作用机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(2):80-85.

(收稿日期:2025-08-06 修回日期:2025-11-06)

(编辑:唐晓莲)