

黄芪甲苷治疗新生儿缺氧缺血性脑病的研究进展

段文静 王显鹤*

(佳木斯大学 佳木斯市 154000)

【摘要】新生儿缺氧缺血性脑病 (Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy HIE) 是有围产期窒息所致的脑损伤疾病。具有潜在的永久性脑损伤, 影响新生儿大脑发育, 是新生儿神经功能障碍和死亡的最常见原因。低温性治疗作为 HIE 有效的治疗, 虽可发病率和死亡率, 但仍有长期预后不良。基于 HIE 特异性治疗方案不足及预后不良表现, 迫切需要寻求积极有效的 HIE 治疗策略。AS-IV 含有多化合物和植物化学物质, 具有抗炎、抗氧化、抗凋亡等药理活性, 对神经系统具有潜在保护作用。本综述简要探讨了 AS-IV 对 HIE 保护作用的研究机制, 为 HIE 治疗提供新的治疗靶点, 探究 AS-IV 对治疗新生儿 HIE 潜在的治疗靶点及应用价值, 以期今后 HIE 治疗提供新的研究方向研。

【关键词】新生儿缺氧缺血性脑病; 黄芪甲苷; 神经系统; 抗炎; 抗氧化应激; 抗凋亡。

Research Progress on the Treatment of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy with Astragaloside IV

Duan Wenjing Wang Xianhe*

(Department of Pediatrics, Jiamusi University, Jiamusi 154000)

[Abstract] Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) is a brain injury disease caused by perinatal asphyxia. It has the potential for permanent brain damage, affects the development of the neonatal brain, and is the most common cause of neonatal neurological dysfunction and death. Hypothermia treatment, as an effective treatment for HIE, can reduce the incidence and mortality rate, but still has a poor long-term prognosis. Due to the lack of specific treatment options for HIE and its poor prognosis, there is an urgent need to seek active and effective treatment strategies for HIE. Astragaloside IV (AS-IV) contains multiple compounds and phytochemicals, and has pharmacological activities such as anti-inflammation, anti-oxidation, and anti-apoptosis, which have potential protective effects on the nervous system. This review briefly discusses the research mechanisms of the protective effect of AS-IV on HIE, providing new therapeutic targets for HIE treatment, exploring the potential therapeutic targets and application value of AS-IV in the treatment of neonatal HIE, and aiming to provide new research directions for the future treatment of HIE.

[Key words] Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy; Astragaloside IV; Nervous system; Anti-inflammation; Anti-oxidative stress; Anti-apoptosis.

1、前言

新生儿缺氧缺血性脑病 (Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy HIE) 是因围产期窒息导致脑血流减少或暂停引起胎儿和新生儿脑功能障碍性疾病。脑血液供应不足及氧水平降低, 引发脑细胞级联酶促反应, 神经元细胞变性坏死, 髓鞘形成延迟, 随后引发一系列中枢神经系统病理性变化, 可导致脑瘫、癫痫、认知障碍等慢性神经损伤, 现已成为新生儿窒息的严重并发症^{[1][2][3]}。缺氧缺血后的脑损伤程度与皮质下体积相关, 特别是基底神经节, 表明这些区域可能是 HIE 中重要生物标志物。通过观察儿童幸存者发现, 脑发育不良普遍存在, 影响多个功能区域, 皮层下结构也参与其中, 与皮质区域广泛连接。除了潜在的永久性脑损伤外, 初始低氧损伤的生化及组织病理学改变还会持续存在, 并在数周甚至数月后影响新生儿大脑发育^[4]。纵观以往研究发现, 出生时已被确诊为 HIE 的婴儿和儿童会长长期遭受神经系统损伤的不良影响^[5]。脑损伤类型主要取决于新生儿缺氧程度、缺

氧持续时间以及脑成熟度。新生足月儿与新生早产儿的影像学表现不同。颅脑超声价格低廉、便携且无辐射暴露常作为 HIE 首选的初查方法, 对检测颅内出血、脑积水高度敏感。因其对皮质病变检测灵敏度低而具有局限性^[6]。包含 DWI 在内的脑 MRI 是评估 HIE 脑损伤的金标准。损伤类型及程度取决于缺氧缺血损的持续时间和脑损伤的程度。如果在 24 小时内进行检查 DWI 可能产生假阴性结果。因此, 足月新生儿在出生后 24 小时内进行 1H-MRS 检查对脑损伤程度极为敏感, 可提供代谢相关变化的补充信息, 亦可预测不良结局。现已被证明是 HIE 预后最可靠的生物标志物。HIE 治疗时间窗约 2~6 小时, 在此期间内干预可有减脑损伤程度^{[7][8]}。临床基于患儿体征、血 pH 值、Apgar 评分及脑电图等筛查 HIE 并不总是可靠, 临床系统分级更是在 HIE 6 小时时间窗后最准确^[9]。因此, 早诊断和及时干预是管理 HIE 新生儿的主要目标。

目前, 治疗性低温是临床上治疗 HIE 的有效方法, 可以降低死亡率和发病率^[10]。据推测, 治疗性低温可通过降低脑能量代谢、降低兴奋性递质释放、维持血脑屏障稳定以及

降低炎症因子、自由基通透性来减轻脑水肿。尽管,治疗性低温作用机制不甚清晰,但其已被证明对于急性围产期损伤的婴儿是一种有价值的治疗方法,对胎龄 ≥ 36 周且 ≤ 6 小时的足月儿和晚期早产儿最为有效^[11]。治疗性低温可有效减缓患儿神经系统后遗症,并改善长期预后。治疗性低温的有效性受 HIE 严重程度影响。在严重 HIE 的患儿中神经保护效果较差,可能与基底神经节、丘脑的能量衰竭,神经元坏死加速,白质损伤等因素相关。低温性治疗虽可显著降低窒息新生儿的发病率和死亡率。但在长期随访中发现,某些患儿仍然死亡或存活并伴有不同程度的神经系统后遗症^[12]。因此,基于 HIE 特异性治疗方案不足及预后不良表现,迫切需要寻求积极有效的 HIE 治疗策略。

黄芪甲苷(AS-IV,也称黄芪皂苷)是黄芪的主要活性成分之一,是存在于黄芪根部的三萜皂苷的一种植物治疗剂。在中国药典中作为黄芪的质量控制标志物,而且没有毒性。近年来,科学研究表明具 AS-IV 有广泛的药理活性,特别是在抗炎、抗纤维化、抗氧化应激等方面^{[13][14][15]}。AS-IV 含有多种化合物和植物化学物质,具有潜在的神经保护作用。因此,有利于促进神经退行性疾病(阿尔兹海默症、帕金森病等)恢复^[16]。大量研究表明,AS-IV 能够穿过血脑屏障通过抑制氧化应激、抗炎和抑制细胞凋亡等多种机制治疗缺血性脑卒中。更是通过大量体外实验证实了其促进血管生成的作用^[17]。AS-IV 可以改善脑缺血再灌注损伤诱导大鼠海马组织的神经功能和突触结构损伤,促进神经发生^[18]。AS-IV 通过调节 PTEN/AKT 通路来增强神经元活性及轴突再生,改善脑缺血再灌注损伤的预后^[19]。AS-IV 除了具有神经保护活性外,还对动物的神经再生及其功能恢复起保护作用。由此可见,其对神经系统疾病的防治具有潜在的应用效果。本综述旨在为 HIE 治疗提供新的治疗靶点,探究 AS-IV 对治疗新生儿 HIE 潜在的治疗靶点及应用价值,以期为今后 HIE 治疗提供新的研究方向。

2、黄芪甲苷对神经系统作用机制

2.1 黄芪甲苷对神经系统抗炎机制

新研究发现,AS-IV 可降低海马神经元中 NF- κ B、TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 水平,从而抑制神经炎症。AS-IV 的强大的抗炎活性体现在抑制脑中的 TLR4 通路及 NLRP3 炎性小体活性,改善双侧颈总动脉闭塞诱导的短暂性脑缺血及缺血-再灌注损伤的认知障碍^[20]。AS-IV 以 PPAR γ 依赖性方式将小胶质细胞(巨噬细胞)从 M1 转换为 M2,减缓脑缺血-再灌注损伤,并使神经发生及血管生成增多,促进神经功能恢复;其还可通过激活 Nrf2 信号通路维持血脑屏障的完整性^[21]。现认为抗神经炎症级联反应是治疗阿尔兹海默病(AD)重要措施。AS-IV 可抑制小胶质细胞的增殖活性,抑制 I κ B 和 p65 的磷酸化来减少炎症因子的分泌,减少 A β 斑块的形成和积累,并改善 AD 小鼠的认知障碍^[22]。

2.2 黄芪甲苷对神经系统抗氧化应激机制

氧化应激在脑缺血再灌注损伤中具有重要意义。当大脑发生缺血再灌注后脑组织产生的大量的氧自由基对神经细胞产生损伤。因此,抑制氧化应激是预防脑缺血再灌注性损伤的重要手段^[23]。AS-IV 通过激活 Nrf2/HO-1 通路,增加 HO-1 的达,抑制脑缺血再灌注后氧化损伤,对脑细胞具有保护作用^[24]。AS-IV 可抑制钙蛋白酶-1 合成及释放,减少活性氧生成,抑制氧化应激,来改善海马神经元缺氧性损伤及记忆功能,对缺氧性脑损伤具有保护作用^[25]。研究发现,氧化应激对神经系统退行性病变的发生发展起关键作用。现已证明,AS-IV 作为一种抗氧化剂可用于治疗神经退行性疾病^[26]。给予 AS-IV 治疗不仅可以提高抗氧化酶活性,抑制细胞及线粒体氧化应激;还可减少蛋白质聚集及突变共济失调蛋白-3 表达,对延缓 3 型脊髓小脑性共济失调进展具有潜在的应用价值^[27]。给予帕金森小鼠 AS-IV,可使脑黑质中 JAK2 及 STAT3 磷酸化水提高,缓解小鼠运动功能障碍及多巴胺神经元变性^[28]。AS-IV 在蛛网膜下腔出血后 24 小时显著抑制氧化应激,减少神经元凋亡,减轻脑细胞水肿,改善神经功能损伤^[29]。

2.3 黄芪甲苷对神经系统抗凋亡机制

大量研究发现,AS-IV 还能通过阻止活性氧产生和抑制 Bax 介导的细胞凋亡通路,致使神经细胞免受 1-甲基-4-苯基吡啶离子诱导的神经毒性损伤。还可通过抑制线粒体通透性转换孔蛋白开口来降低淀粉样蛋白 β -1-42 诱导的神经毒性^[30]。AS-IV 可减少脑梗死面积和脑组织水肿程度以及抑制神经元细胞凋亡,改善神经细胞功能损伤,对大鼠局灶性脑缺血具有保护及治疗作用。AS-IV 可通过抑制 PERK/eIF2 α /CHOP 信号通路,减少血管内皮细胞凋亡来保护血脑屏障。可以通过抑制内质网应激来维持血脑屏障完整,并减少脑梗死面积^[31]。研究发现,脑出血小鼠经 AS-IV 治疗后, NLRP3 启动子区域转录受到抑制,小鼠脑细胞焦亡得到缓解,减轻脑出血后小鼠神经损伤^[32]。Ben 等研究发现,AS-IV 可以通过 SIRT1/p53 信号通路,显著减少线粒体的结构损伤,强化线粒体电子传递链复合物的活性,保护和维持线粒体膜电位及功能稳定,从而减少细胞凋亡,防治糖尿病大鼠周围神经病变^[33]。Sun 等研究结果显示,AS-IV 通过抑制海马区及全身氧化应激及炎症反应,从而减少发育神经元的异常凋亡,对异氟醚诱导的发育中的大鼠的大脑神经元变性具有保护作用^[34]。

3、黄芪甲苷治疗 HIE 的潜在机制

3.1 HIE 病理机制

当患儿缺氧窒息时,脑血管痉挛,脑血流量急剧减少,此时发生缺血缺氧性脑损伤,免疫 T 细胞(CD3+、CD4+)和免疫球蛋白 IgM 降低。此外,释放过量的 TNF- α 会加速脑细胞膜磷脂中磷脂酶 A2 的降解,炎症趋化因子(IL-1 β 、

IL-8)的过度产生导致炎症侵袭。由于新生儿自我调节能力较弱。在病理情况下,脑灌注压和脑血流量可能降低。总之,脑缺氧的程度越严重,脑动脉血流速度就越慢^[35]。严重的缺氧缺血损伤会启动多种细胞通路,致使发育中的大脑受到损伤。炎症、兴奋性毒性、氧化应激、细胞凋亡或程序性死亡在缺氧缺血后导致急性和慢性脑损伤。HIE是一个级联反应过程,炎症、氧化应激、线粒体损伤等疾病在HIE的基础上再次发生神经细胞死亡。在围产期发生缺氧缺血损伤后,按损伤可分为四期:初级能量衰竭阶段(损伤后0~6小时)、潜伏期(损伤后6~12小时)、二次能量衰竭阶段(损伤后12~72小时)以及体内平衡没有有效恢复的第三阶段,神经细胞死亡可能在初始损伤后持续数天至数月^[36]。

在初级能量衰竭阶段的数分钟至数小时内,缺血缺氧及血葡萄糖水平降低,有氧代谢中断,三磷酸腺苷生成减少,乳酸增加,细胞膜通透性增加。细胞外谷氨酸升高及钙内流介导细胞兴奋性毒性增强,导致线粒体功能障碍、磷脂酶激活、一氧化氮合酶生成增多以及活性氧增多等一连串事件发生,以上发种种皆可导致细胞坏死及凋亡。此外,缺血缺氧及细胞坏死可释放细胞炎症因子,都会对大脑产生额外的损伤^[37]。

初级能量衰竭的短暂潜伏期之后,二次能量衰竭阶段会在数小时至数天内发展(损伤后的6~72小时)。二次能量衰竭阶段,细胞凋亡或死亡占主导地位,并在数小时至数天内迅速演变。与成人脑相比,新生儿发育中的大脑更易发生细胞凋亡。细胞坏死性凋亡、铁死亡和自噬,也发生二次能量衰竭阶段,说明了细胞凋亡和死亡的连续性^[38]。

在第三阶段是一个持续数周至数年的慢性过程,由于神经退行性和恢复机制间的复杂机制,脑损伤继续发展的机制尚不完全清楚。缺氧缺血导致神经胶质细胞增生,星形胶质细胞和小胶质细胞的激活,有助于炎症损伤,从而阻碍大脑

发育并进一步削弱大脑对抗损伤的能力^[39]。

3.2 黄芪甲苷治疗 HIE 潜在的应用价值

AS-IV因强大的抗氧化、抗炎、改善微循环等作用用于各种脑缺血性疾病的治疗。研究发现,AS-IV可通过增加神经营养因子及血管内皮生长因子受体2的活性来抑制细胞凋亡,发挥对HIBD大鼠脑组织保护作用^[40]。刘春辉等研究发现给予HIBD小鼠AS-IV治疗后,NF- κ B表达下降,神经元细胞变性、坏死程度减轻,细胞形态明显发生改变,说明AS-IV对新生大鼠HIBD具有一定的保护作用^[41]。李娜研究发现,AS-IV能抑制NLRP3、Caspase-1表达,明显下调GSDMD,说明AS-IV通过抑制HIBD后NLRP3炎性小体的表达起到神经保护作用,还可通过调控MMP-9介导NLRP3/Caspase-1信号通路,减轻HIBD新生大鼠脑损伤,并抑制缺氧缺血脑组织及HT22海马神经元细胞炎症反应,表明AS-IV可以抑制HIBD新生大鼠脑细胞炎症反应^[42]。

4、总结

HIE是新生儿神经功能障碍和死亡的最常见原因。由于其特异性治疗方案不足及预后不良表现,迫切需要寻求积极有效的HIE治疗策略。AS-IV作为黄芪的有效成分,除了具有神经保护活性外,还对动物的神经再生及其功能恢复起保护作用,也因其强大的药理机制应用于各种脑血管疾病的治疗,且没有毒性。实验研究显示,通过抑制细胞凋亡及抗炎特性对HIE具有强大潜在应用价值。然而,AS-IV保护HIE的研究机制仍然停留在动物实验中,在临床上缺乏更深层次的研究,大大阻碍AS-IV在HIE临床治疗上的应用,值得进一步深入探索,为今后HIE治疗提供新的研究方向。

参考文献:

- [1]Luo L, Deng L, Chen Y, et al. Identification of Lipocalin 2 as a Ferroptosis-Related Key Gene Associated with Hypoxic-Ischemic Brain Damage via STAT3/NF- κ B Signaling Pathway. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Jan 12; 12(1): 186. doi: 10.3390/antiox12010186. PMID: 36671050; PMCID: PMC9854551.
- [2]Yang M, Wang K, Liu B, et al. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Pathogenesis and Promising Therapies. *Mol Neurobiol*. 2025 Feb; 62(2): 2105-2122. doi: 10.1007/s12035-024-04398-9. Epub 2024 Jul 29. Erratum in: *Mol Neurobiol*. 2025 Feb; 62(2): 2123. doi: 10.1007/s12035-024-04441-9. PMID: 39073530.
- [3]Mo Y, Zeng Y, Huo L, et al. Early-stage effect of HIBD on neuro-motor function and organic composition of neurovascular units in neonatal rats. *Front Neurosci*. 2023 Nov 21; 17: 1242936. doi: 10.3389/fnins.2023.1242936. PMID: 38075277; PMCID: PMC10702602
- [4]Babbo CC, Mellet J, van Rensburg J, et al., Coetzee M, Masemola MYK, Ballot DE, Pepper MS. Neonatal encephalopathy due to suspected hypoxic ischemic encephalopathy: pathophysiology, current, and emerging treatments. *World J Pediatr*. 2024 Nov; 20(11): 1105-1114. doi: 10.1007/s12519-024-00836-9. Epub 2024 Sep 6. PMID: 39237728; PMCID: PMC11582131.
- [5]Ramirez A, Peyvandi S, Cox S, et al. Neonatal brain injury influences structural connectivity and childhood functional outcomes. *PLoS One*. 2022 Jan 5; 17(1): e0262310. doi: 10.1371/journal.pone.0262310. PMID: 34986206; PMCID: PMC8730412.
- [6]Benson JE, Bishop MR, Cohen HL. Intracranial neonatal neurosonography: An update. *Ultrasound Q*. 2002; 18: 89-114. doi:

10.1097/00013644-200206000-00003.

[7]Bano S, Chaudhary V, Garga UC. Neonatal Hypoxic-ischemic Encephalopathy: A Radiological Review. *J Pediatr Neurosci*. 2017 Jan-Mar; 12 (1): 1-6. doi: 10.4103/1817-1745.205646. PMID: 28553370; PMCID: PMC5437770.

[8]Parmentier CEJ, de Vries LS, Groenendaal F. Magnetic Resonance Imaging in (Near-) Term Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Mar 6; 12 (3): 645. doi: 10.3390/diagnostics12030645. PMID: 35328199; PMCID: PMC8947468.

[9]Toorell H, Carlsson Y, Hallberg B, et al. Neuro-Specific and Immuno-Inflammatory Biomarkers in Umbilical Cord Blood in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Neonatology*. 2024; 121 (1): 25-33. doi: 10.1159/000533473. Epub 2023 Sep 29. PMID: 37778335.

[10]Bao R, Song Y, et al. BOston Neonatal Brain Injury Dataset for Hypoxic Ischemic Encephalopathy(BONBID-HIE); Part I. MRI and Manual Lesion Annotation. *bioRxiv [Preprint]*. 2023 Jul 3: 2023.06.30.546841. doi: 10.1101/2023.06.30.546841. Update in: *Sci Data*. 2025 Jan 11; 12 (1): 53. doi: 10.1038/s41597-024-03986-7. PMID: 37461570; PMCID: PMC10350009.

[11]Ranjan AK, Gulati A. Advances in Therapies to Treat Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Clin Med*. 2023 Oct 20; 12 (20): 6653. doi: 10.3390/jcm12206653. PMID: 37892791; PMCID: PMC10607511.

[12]Silveira RC, Procianoy RS. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Pediatr (Rio J)*. 2015 Nov-Dec; 91 (6 Suppl 1): S78-83. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.07.004. Epub 2015 Sep 4. PMID: 26354871.

[13]Zhang J, Wu C, Gao L, et al.. Astragaloside IV derived from Astragalus membranaceus: A research review on the pharmacological effects. *Adv Pharmacol*. 2020; 87: 89-112. doi: 10.1016/bs.apha.2019.08.002. Epub 2019 Dec 18. PMID: 32089240.

[14]Liang Y, Chen B, Liang D, et al. Pharmacological Effects of Astragaloside IV: A Review. *Molecules*. 2023 Aug 18; 28 (16): 6118. doi: 10.3390/molecules28166118. PMID: 37630371; PMCID: PMC10458270.

[15]Ren S., Zhang H., Mu Y., et al.. Pharmacological effects of Astragaloside IV: a literature review. *J. Tradit. Chin. Med*. 2013; 33 (3): 413 - 416. doi: 10.1016/s0254-6272 (13) 60189-2.

[16]Costa IM, Lima FOV, et al. Astragaloside IV Supplementation Promotes A Neuroprotective Effect in Experimental Models o f Neurological Disorders: A Systematic Review. *Curr Neuropharmacol*. 2019; 17 (7): 648-665. doi: 10.2174/1570159X1666618091123341. PMID: 30207235; PMCID: PMC6712289.

[17]Shi G, Chen J, Zhang C, et al. Astragaloside IV promotes cerebral angiogenesis and neurological recovery after focal ischemic stroke in mice via activating PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Heliyon*. 2023 Nov 24; 9 (12): e22800. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e22800. PMID: 38089988; PMCID: PMC10711175.

[18]Ding Y, Jie K, Xin L, et al. Astragaloside IV plays a neuroprotective role by promoting PPAR γ in cerebral ischemia-reperfusion rats. *Behav Brain Res*. 2025 Jan 5; 476: 115267. doi: 10.1016/j.bbr.2024.115267. Epub 2024 Sep 26. PMID: 39341463.

[19]Lin L, Zhao C, Lv H, et al.. Astragaloside IV promotes neuronal axon regeneration by inhibiting the PTEN/AKT pathway. *Brain Res*. 2025 Mar 1; 1850: 149451. doi: 10.1016/j.brainres.2025.149451. Epub 2025 Jan 8. PMID: 39793915.

[20]Li M, Li H, Fang F, et al.. Astragaloside IV attenuates cognitive impairments induced by transient cerebral ischemia and reperfusion in mice via anti-inflammatory mechanisms. *Neurosci Lett*. 2017 Feb 3; 639: 114-119. doi: 10.1016/j.neulet.2016.12.046. Epub 2016 Dec 21. PMID: 28011393.

[21]Zhang C, Shi Z, Xu Q, et al.. Astragaloside IV alleviates stroke-triggered early brain injury by modulating neuroinflammation and ferroptosis via the Nrf2/HO-1 signaling pathway. *Acta Cir Bras*. 2023 Mar 24; 38: e380723. doi: 10.1590/ach380723. PMID: 36995819; PMCID: PMC10041803.

[22]He L, Sun J, Miao Z, et al. Astragaloside IV attenuates neuroinflammation and ameliorates cognitive impairment in Alzheimer's disease via inhibiting NF- κ B signaling pathway. *Heliyon*. 2023 Feb 3; 9 (2): e13411. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e13411. PMID: 36820018; PMCID: PMC9937980.

[23]Rodrigo J, Fern á ndez AP, Serrano J, et al.. The role of free radicals in cerebral hypoxia and ischemia. *Free Radic Biol Med*. 2005; 39: 26 - 50. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.02.010.

[24]Huang XP, Qiu YY, Wang B, et al. Effects of Astragaloside IV combined with the active components of Panax notoginseng on oxidative stress injury and nuclear factor-erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase-1 signaling pathway after cerebral ischemia-reperfusion in mice. *Pharmacogn Mag*. 2014 Oct; 10 (40): 402-9. doi: 10.4103/0973-1296.141765. PMID: 25422538; PMCID: PMC4239715.

- [25]Meng Y, Yu S, Zhao F, et al. Astragaloside IV Alleviates Brain Injury Induced by Hypoxia via the Calpain-1 Signaling Pathway. *Neural Plast.* 2022 Dec 3; 2022: 6509981. doi: 10.1155/2022/6509981. PMID: 36510594; PMCID: PMC9741538.
- [26]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. *PLoS One* 9: e98866. 10.1371/journal.pone.0098866
- [27]Lin Y, Cheng W, Chang J, et al. Astragaloside IV reduces mutant Ataxin-3 levels and supports mitochondrial function in Spinocerebellar Ataxia Type 3. *Sci Rep.* 2024 Oct 29; 14(1): 25979. doi: 10.1038/s41598-024-77763-2. PMID: 39472629; PMCID: PMC11522510.
- [28]Xu Z, Yang D, Huang X, et al.. Astragaloside IV Protects 6-Hydroxydopamine-Induced SH-SY5Y Cell Model of Parkinson's Disease via Activating the JAK2/STAT3 Pathway. *Front Neurosci.* 2021 Mar 23; 15: 631501. doi: 10.3389/fnins.2021.631501. PMID: 33833662; PMCID: PMC8021720.
- [29]Shao A, Guo S, Tu S, et al.. Astragaloside IV alleviates early brain injury following experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *Int J Med Sci.* 2014 Aug 8; 11 (10): 1073-81. doi: 10.7150/ijms.9282. PMID: 25136262; PMCID: PMC4135229.
- [30]Zhang ZG, Wu L, Wang JL, et al.. Astragaloside IV prevents MPP+-induced SH-SY5Y cell death via the inhibition of Bax-mediated pathways and ROS production. *Mol Cell Biochem.* 2012; 364: 209 - 216. doi: 10.1007/s11010-011-1219-1.
- [31]Hou B, Liu R, Wu Y, et al.. Astragaloside IV Reduces Cerebral Ischemia/Reperfusion-Induced Blood-Brain Barrier Permeability in Rats by Inhibiting ER Stress-Mediated Apoptosis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020 Oct 26; 2020: 9087873. doi: 10.1155/2020/9087873. PMID: 33193803; PMCID: PMC7641265.
- [32]Wu H, Chen S, You G, et al.. The Mechanism of Astragaloside IV in NOD-like Receptor Family Pyrin Domain Containing 3 Inflammasome-mediated Pyroptosis after Intracerebral Hemorrhage. *Curr Neurovasc Res.* 2024; 21 (1): 74-85. doi: 10.2174/0115672026295640240212095049. PMID: 38409729.
- [33]Ben Y, Hao J, Zhang Z, et al.. Astragaloside IV Inhibits Mitochondrial-Dependent Apoptosis of the Dorsal Root Ganglion in Diabetic Peripheral Neuropathy Rats Through Modulation of the SIRT1/p53 Signaling Pathway. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021 Apr 14; 14: 1647-1661. doi: 10.2147/DMSO.S301068. PMID: 33883914; PMCID: PMC8055373.
- [34]Sun J, Chen XL, Zheng JY, et al.. Astragaloside IV protects new born rats from anesthesia-induced apoptosis in the developing brain. *Exp Ther Med.* 2016 Sep; 12 (3): 1829-1835. doi: 10.3892/etm.2016.3519. Epub 2016 Jul 13. PMID: 27588101; PMCID: PMC4998115.
- [35]Chen TB, Zhou HS, Xiong LL. Single cell sequencing technology and its application in Hypoxic ischemic encephalopathy research. *Ibrain.* 2021 Sep 28; 7 (3): 227-234. doi: 10.1002/j.2769-2795.2021.tb00086.x. PMID: 37786794; PMCID: PMC10528982.
- [36]Pedroza-Garcia KA, Calderon-Vallejo D, Quintanar JL. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: perspectives of neuroprotective and neuroregenerative treatments. *Neuropediatrics.* 2022; 53: 402 - 17
- [37]Inder TE, Volpe JJ. Chapter 20 - Hypoxic-Ischemic Injury in the Term Infant: Clinical-Neurological Features, Diagnosis, Imaging, Prognosis, Therapy. In: Volpe" ["Joseph J., Inder" "Terrie E., Darras" "Basil T., Vries" "Linda S. de, Plessis" "Adr é J. du, Neil" "Jeffrey J., et al., editors. Elsevier; 2018. p. 510 - 563.e15.
- [38]Chan NH, Hawkins CC, Rodrigues BV, et al.. Neuroprotection for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: A review of novel therapies evaluated in clinical studies. *Dev Med Child Neurol.* 2024 Nov 20. doi: 10.1111/dmcn.16184. Epub ahead of print. PMID: 39563426.
- [39]Gonzalez FF. Neuroprotection Strategies for Term Encephalopathy. *Semin Pediatr Neurol.* 2019; 32: 100773.
- [40]孙丽, 王岭, 李艳, 等. 黄芪甲苷对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用和机制研究[J]. 中国临床神经科学, 2014, 22 (1): 43- 45.
- [41]刘春辉, 汪立刚, 王战云. 黄芪甲苷对 HIBD 大鼠脑组织保护作用的研究[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2019, 53(01): 28-30+34.
- [42]李娜. 黄芪甲苷调控 MMP-9 介导 NLRP3/Caspase-1 信号通路改善缺血缺血性脑损伤的分子机制[D]. 辽宁中医药大学, 2021. DOI: 10.27213/d.cnki.glnzc.2021.000042.

作者简介: 段文静 (1995-) 女, 汉族, 佳木斯市, 住院医师, 儿科专业硕士, 研究方向: 黄芪甲苷对新生儿 HIBD 作用机制研究进展。

通讯作者简介: 王显鹤 (1966-) 女, 汉族, 主任医师, 研究生, 专业方向: 新生儿缺氧缺血性脑病。