

Astragalus extract

opracowanie

Prof. dr hab. n. med.
Kinga Borowicz-Reutt



Astragalus extract

■ Traganek błoniasty - *Astragalus membranaceus* (łac.) znany w Chinach jako *huang qi*, *ogi* w Japonii, a *hwangi* w Korei, jest jedną z najważniejszych roślin starożytnej medycyny azjatyckiej. *Astragalus* w medycynie chińskiej stosowany jest od ponad 2000 lat. Co ciekawe, również polscy średniowieczni zielarze stosowali go w celu wzmacniania organizmu.

Huang qi to po polsku „żółty przywódca”. Nazwa ta odnosi się do żółtego koloru korzenia oraz jego wyjątkowych właściwości adaptogennych, tonizujących energię Qi, która, według chińskich autorów, krąży w meridianach i warunkuje utrzymanie stanu zdrowia.

Gatunek chiński *Astragalus membranaceus* i odpowiadający mu *Astragalus membranaceus mongolicus* są wspólnie zdefiniowane w Farmakopei Chińskiej Republiki Ludowej jako korzeń *Astragalusa* i pod tą nazwą znane są na całym świecie. Korzeń ten jest przepisywany od wieków w przypadku chorób przewlekłych, uogólnionego osłabienia organizmu oraz w celu zwiększenia

Astragalus membranaceus - Traganek błoniasty

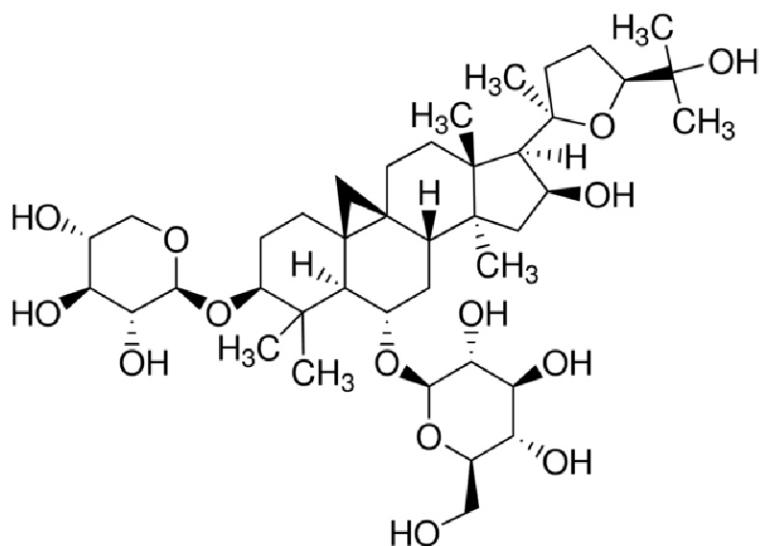
ogólnie pojętej vitalności. Obecnie większość badań farmakologicznych koncentruje się na właściwościach immunostymulujących polisacharydów i innych aktywnych składników *Astragalusa* pomocnych w leczeniu deficytów odporności. Potencjalne wskazania do terapii *Astragalusem* obejmują: zespoły niedoboru odporności, zaburzenia funkcji narządów wewnętrznych (serca, wątroby, śledziony, nerek), wspomaganie leczenia nowotworów. W praktyce korzeń ten jest najczęściej stosowany w celu poprawy parametrów odpornościowych i jako środek tonizujący oraz wzmacniający organizm.

Społeczeństwa w Europie, Ameryce Północnej, a nawet w Azji starzeją się w dużym tempie. Dlatego wciąż poszukuje się substancji, potencjalnych leków, które mogłyby przedłużyć czas życia w komforcie zdrowotnym i w sprawności. *Astragalus membranaceus* jest jednym z powszechnie stosowanych ziół, które mogą

spełniać powyższe kryteria. Głównymi składnikami aktywnymi traganka są polisacharydy, flawonoidy i saponiny. Badania naukowe wykazują, że składniki ekstraktu z traganka zwiększą aktywność telomerazy chromosomów, przedłużając tym samym czas przeżycia komórek, wykazują także działanie antyoksydacyjne, przeciwzapalne, immunomodulujące, przeciwnowotworowe, hipolipemizujące, hipoglikemizujące, hepatoprotekcyjne, wykrztuśne i moczopędne. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że prawnie zastrzeżony ekstrakt z *Astragalusa* (TA-65) odwraca związane z wiekiem zaburzenia układu immunologicznego.

Traganek błoniasty zawiera ponad 160

saponin, ponad 60 flawonoidów oraz 14 polisacharydów. Do najważniejszych saponin należy astragalozyd I, II i IV oraz izoastragalozyd I i II. Stanowią one ponad 80% wszystkich saponin w traganku. Astragalozyd IV jest markerem jakości korzenia *Astragalusa* (**Rysunek 1**). Flawonoidy zawarte w traganku są bardzo różnorodne, znajdziemy tu izoflawony, izoflawany, pterokarpany, flawonole, flawony i flawonony. Dominującym komponentem jest jednak przedstawiciel izoflawonów, glukozyd 7-O- β -D kalikozyny, który obok astargalozydu IV jest chemicznym markerem dobrej jakości korzenia. Trzy kolejne ważne izoflawony to sulfuretyna, izolikwirytygenina oraz pendulon (77).



Rysunek 1. Wzór strukturalny astragalozydu IV

Tradycyjne wskazania w medycynie chińskiej

W tradycyjnej medycynie chińskiej *Astragalus* jest klasyfikowany jako zioło tonizujące, wzmagające przede wszystkim przepływ energii Qi w płucach. Z tego powodu stosowany jest w przypadku częstych przeziębień oraz występowania duszności i nocnych potów. Inne wskazania tradycyjne to: wyniszczenie, przewlekłe zapalenia, owrzodzenia, parestezje, paraliż kończyn, obrzęki (6, 34).

Wskazania kliniczne

Aktualne wskazania kliniczne obejmują przede wszystkim stany wymagające przywrócenia i wzmacnienia odpowiedzi immunologicznej, poprawa funkcji układu sercowo-naczyniowego oraz ogólnie pojętej vitalności. W próbach klinicznych wykazano skuteczność korzenia *Astragalusa* w leczeniu niedoborów odporności, zakażeń wirusowych, terapii wspomagającej chorób nowotworowych (6, 10, 15, 21, 31, 34, 37, 63, 69, 86, 94, 102, 149, 151, 165).

Działania przeciwstarzeniowe i związane z przeciwstarzeniowym

Astragalus hamuje stres oksydacyjny poprzez zwiększenie produkcji czynników antyoksydacyjnych. Zwiększa m. in. aktywność dysmutazy ponadtlenkowej (SOD), katalazy, i glutationu, zmniejsza natomiast produkcję aldehydu malonowego (MDA) i wolnych rodników i reaktywnych form tlenu (ROS). W tym mechanizmie hamuje proces apoptozy (programowanej śmierci) komórek, wykazuje działanie kardioprotekcyjne i neuroprotekcyjne w niedokrwieniu, odpowiednio, serca i mózgu (8, 89).

W badaniach eksperymentalnych astragalozydy opóźniały starzenie myszy w zakresie sprawności ruchowej i pamięci. Mechanizm działania przeciwstarzeniowego opiera się na działaniu antyoksydacyjnym i immunomodulującym (12, 62, 138). Wykazano, że traganek zmniejsza objawy przewlekłego zmęczenia indukowanego u szczurów intensywnym wysiłkiem (54). Poprawia pamięć i działa przeciwlękowo u szczurów poddanych przewlekłemu stresowi (99).

Działanie na skórę i jej przydatki

W badaniach na fibroblastach ludzkich i zwierzęcych wyciąg z traganek opóźnia proces fotostarzenia skóry indukowany promieniami UV, hamując rozpad kolagenu i stymulując proliferację fibroblastów. Dwie substancje aktywne wyekstrahowane z korzenia traganek (HDTIC-1 and HDTIC-2) zmniejszały istotnie odsetek komórek z cechami starzenia (np. rosnącą zawartością

zaawansowanych produktów glikacji) oraz zwiększały ich potencjał proliferacyjny (123). Badania farmakologiczne dowodzą, że *Astragalus* zwiększa aktywność telomerazy, hamując starzenie chromosomów (33, 80), zwiększa także proliferację keratynocytów, przyspieszając proces regeneracji i gojenia (64).

Działania immunomodulujące, przeciwwirusowe, przeciwbakteryjne i przeciwwirusowe

Poprzez działanie immunomodulujące wyciąg z *Astragalusa* poprawia odporność na choroby wirusowe i bakteryjne, zwiększa także skuteczność szczepień ochronnych, może być więc stosowany jako adiuwant. Ostatni efekt zawdzięczany jest przede wszystkim saponinom (117).

Traganek wpływa na odporność wrodzoną. Z jednej strony nasila migrację monocytów i ich transformację do makrofagów, zapobiega zmniejszeniu aktywności makrofagów w czasie leczenia immunosupresyjnego (58), z drugiej zaś zmniejsza aktywność makrofagów w naczyniach krwionośnych, aktywowanych przez końcowe produkty glikacji w cukrzycy, a tym samym hamuje proces miażdżycy naczyń (104).

Astragalus moduluje także odporność nabytą. Zwiększa aktywność limfocytów T, bez nasilania ich proliferacji, oraz moduluje wydzielanie limfokin przez limfocyty T pomocnicze (helper) – nasila produkcję interleukin IL-4 i IL-10 przez komórki Th2, ale zmniejsza sekrecję IL-2 i interferonu γ (IFN- γ) przez komórki Th1 (5, 46, 90).

Działanie immunomodulujące leży u podstaw działania przeciwwzpalnego, przeciwbakteryjnego i przeciwvirusowego (23). Wyciąg z traganka hamuje namnażanie wirusa wzw typu B u myszy (44), w badaniach *in vitro* hamuje namnażanie komórkowe Toxoplasma gondii. Stwierdzono, że w wirusowym zapaleniu mięśnia sercowego *Astragalus* zmniejsza objawy kliniczne, poprawia funkcję hemodynamiczną serca, normalizuje zapis EKG oraz stężenia markerów niedokrwienia (77), zwiększa także skuteczność terapii konwencjonalnej (100). Ponadto wyciąg z traganka zmniejsza makroskopowe i mikroskopowe objawy eksperymentalnego zapalenia jelita grubego u szczura (53). Miejscowa aplikacja zmniejsza objawy zapalenia skóry u myszy poprzez zmniejszanie wydzielania interferonu γ (52, 59).

Traganek działa ochronnie na szpic kostny

czas terapii cytostatykami i lekami immunosupresyjnymi. Działanie mieloprotekcyjne polega na zwiększeniu przeżycia komórek macierzystych i proliferacji poszczególnych linii komórkowych (40, 170).

Saponiny *Astragalusa* działają immunomodulująco i przecizwzapalnie poprzez hamowanie aktywności cząsteczek adhezyjnych w komórkach śródbłonka naczyń (78).

W licznych badaniach wykazano, że *Astragalus* zwiększa aktywność komórek NK u ludzi zdrowych oraz chorych na układowy toczeń trzewny (94, 165). Stwierdzono także, że polisacharydy *Astragalusa* nasilają przeciwnowotworowe działanie interleukiny 2 (IL-2) oraz aktywność monocytów, ponadto zwiększają odpowiedź limfocytów u ludzi zdrowych oraz chorych na nowotwór (119).

Frakcja F3 polisacharydów traganka nasila aktywność limfokin (między innymi IL-2) na komórki nowotworowe i pomocnicze limfocyty T zainfekowane wirusem HIV (21).

Właściwości immunomodulujące flawonoidów *Astragalusa* badano również u myszy poddanych immunosupresji. Wykazano, że flawonoidy zwiększą proliferację limfocytów T oraz aktywność IL-2. W jednym z otwartych randomizowanych badań klinicznych 115 pacjentów z białaczką otrzymywało wysoką dawkę ekstraktu z *Astragalusa* (odpowiednik 30 g sproszkowanego korzenia dziennie) lub niską dawkę ekstraktu (odpowiednik 10 g korzenia dziennie) przez okres 8 tygodni. W obydwu grupach zaobserwowano istotny wzrost liczby leukocytów ($p < 0.05$). Autorzy sugerują, że *Astragalus* może być skuteczny w leczeniu leukopenii (133). W badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vitro* *Astragalus* wykazywał działanie przeciwbakteryjne wobec patogenów takich jak: pałeczka czerwonki, paciorek hemolizujący, dwoinka zapalenia płuc, gronkowiec złocisty (34).

U pacjentów z wirusowym zapaleniem

mięśnia sercowego otrzymujących *Astragalus* wykazano zwiększoną liczbę limfocytów T3, T4 i T4/T8, co wskazuje na zwiększoną odpowiedź układu odpornościowego (37).

Według danych z literatury medycznej pacjenci z układowym toczniem trzewnym (SLE) mają istotnie zmniejszoną aktywność komórek NK. Pre-inkubacja jednojądrowych komórek krwi obwodowej z ekstraktem z *Astragalusa* zwiększała cytotoxiczność komórek NK zarówno u osób zdrowych, jak i pacjentów z toczniem (162).

W pracy Yuana i wsp. (149) *Astragalus*, podany we wczesnym etapie infekcji, chronił w warunkach in vitro komórki mięśnia sercowego szczura przed zakażeniem wirusem Coxsackie B-2. Autorzy sugerują, że *Astragalus* może być z powodzeniem stosowany w zapaleniu mięśnia sercowego spowodowanego infekcją tym wirusem.

Z kolei Yang i wsp. (144) wykazali, że podawanie wyciągu z *Astragalusa* przez 3-4 miesiące u pacjentów z zapaleniem mięśnia sercowego, spowodowanego wirusem Coxsackie B, doprowadziło do znaczącego wzrostu aktywności komórek NK. Poprawie uległ także stan ogólny pacjentów, zmniejszyły się objawy, a zwiększyło się stężenie alfa- i gamma-interferonu. Poprawy nie obserwowano natomiast u pacjentów leczonych konwencjonalnie.

W podwójnie ślepej próbie klinicznej, przeprowadzonej przez Qiana i wsp. (102), 235

pacjentek z przewlekłym zapaleniem szyjki macicy związanym z infekcją ludzkim wirusem brodawczaka typu 16 (HPV-16), wirusem opryszczki *Herpes simplex* typu 2 (HSV-2) lub cytomegalowirusem (CMV) zostało podzielonych na cztery grupy badawcze otrzymujące miejscowo: (1) rekombinowany interferon-1 w dawce 5 g; (2) rekombinowany interferon-1 w dawce 10 g; (3) interferon w dawce 5 g i *Astragalus* (0.5 ml ekstraktu 1:1); lub (4) sam *Astragalus* (0.5 ml ekstraktu 1:1). Leczenie miejscowe stosowane było 2 x w tygodniu przez 3 tygodnie. Wyniki leczenia *Astragalusem* i interferonem były podobne do wyników uzyskanych w grupie leczonej wyższą dawką interferonu - około 60% pacjentek wykazywało istotną poprawę lub całkowite ustąpienie objawów. W grupie pacjentek leczonych samym *Astragalusem*, tylko 8% pacjentek wykazywało znaczącą poprawę, nie obserwowano natomiast przypadków całkowitego wyleczenia. Autorzy sugerują, że *Astragalus* nasila działanie interferonu, wchodząc z nim w interakcję synergistyczną.

We wcześniej przeprowadzonej podwójnie ślepej próbie klinicznej wykazano podobne efekty u 164 pacjentek z nadżerką szyjki macicy związaną z infekcją wirusem opryszczki *Herpes simplex*. Działanie przeciwwirusowe korzenia *Astragalusa* wynika najprawdopodobniej ze zwiększenia odpowiedzi immunologicznej oraz zwiększonej produkcji interferonu (94).

Działanie neuroprotekcyjne

W badaniach eksperymentalnych potwierdzono, że ekstrakt z traganka może odwracać procesy neurodegeneracji i upośledzenia pamięci związanej z gromadzeniem w neuronach złogów amyloidu (w chorobie Alzheimera i innych formach demencji). Mechanizm tego działania polega na zmniejszaniu utraty liczby synaps i neuronów oraz zwiększaniu gęstości receptorów cholinergicznych w obszarach mózgu odpowiedzialnych za pamięć (115) oraz zmniejszaniu tzw. ekscytotoksyczności, czyli niekorzystnego działania aminokwasów pobudzających (44). Wyciąg z traganka nasila także regenerację nerwów obwodowych (82). Właściwości neuroprotekcyjne wykazują przede wszystkim saponiny traganka (10, 70, 135).

Działanie na układ sercowo-naczyniowy

Wyciąg z traganka, a przede wszystkim saponiny, poprawiają krążenie obwodowe i wykazują skuteczność w eksperymentalnych modelach niedokrwienia serca i mózgu. Mechanizm tego działania polega na nasilaniu angiogenezy, hamowaniu apoptozy komórek i poprawie metabolizmu komórek poprzez odwracanie niekorzystnego wpływu niedotlenienia na funkcje mitochondriów i siateczki śródplazmatycznej (19, 148). Wykazano, że traganek przyspiesza rekonwalescencję po udarze krvotocznym (13). Chroni także kardiomiocyty szczura przed kardiotoksycznym działaniem daunorubicyny (88).

Stwierdzono także, że *Astragalus* działa przeciwmiażdżycowo, w mechanizmie działania przecizwzapalnego, w szczególności zmniejszania aktywności cząsteczek adhezyjnych (44, 147).

Badania eksperymentalne wykazały, że *Astragalus* rozszerza naczynia wieńcowe oraz obniża ciśnienie krwi, co sugeruje jego skuteczność w leczeniu choroby niedokrwiennej, niewydolności serca i nadciśnienia tętniczego. Saponiny zawarte w traganku wywierają korzystny efekt na pracę serca poprzez hamowanie produkcji wolnych rodników i peroksydacji lipidów w mięśniu sercowym

i zmniejszaniu krzepliwości krwi (101).

W jednej z prac wykazano, że *Astragalus* działa antyoksydacyjnie i poprawia funkcję lewej komory u 43 pacjentów po przebytym ostrym zawale mięśnia sercowego. Takiego efektu nie obserwowano w grupie kontrolnej. Według autorów kardiotoniczne działanie traganka wynika, przynajmniej częściowo, z jego działania antyoksydacyjnego.

W kolejnej z prac astragalozyd IV podawano codziennie 19 pacjentom z zastoinową niewydolnością serca. Po dwóch tygodniach ból w klatce piersiowej i duszność zmniejszyły się u 15 pacjentów. U tych chorych radioizotopowa wentrykulografia wykazała istotną poprawę dynamiki pracy serca (86).

Ponadto u 92 pacjentów z chorobą niedokrwienią serca leczonych *Astragalusem* obserwowano istotne zmniejszenie objawów dusznicy, a poprawę parametrów elektrokardiogramu wykazano u 82.6% chorych (69).

W innej pracy 20 pacjentom z chorobą niedokrwienią serca podawano wyciąg z traganka. Po 2 tygodniach obserwowano u nich zwiększenie objętości wyrzutowej serca (63).

Działanie przeciwcukrzycowe i na powikłania cukrzycy

Wyciąg z traganka działa przeciwcukrzycowo, zmniejsza hyperglykemię, zwiększa wrażliwość na insulinę, zmniejsza masę ciała, poprawia profil lipidowy (**Tabela 1**), obniżając stężenie osoczowe cholesterolu i triglicerydów (44). Hamuje patogenezę kardiomiopatii i nefropatii cukrzycowej (14, 67). Hamuje negatywny wpływ końcowych produktów glikacji na śródbłonek naczyniowy myszy (104). Opisano przypadek kliniczny pacjenta z 30-letnią historią nefropatii cukrzycowej, gdzie podawanie wyciągu z traganka zwiększyło wskaźnik przesączania kłębuszkowego do wartości normy (48).

Tabela 1. Wpływ astragalozydu, substancji aktywnej Astragalusa, na metabolizm szczurów karmionych fruktozą

Parametr	Kontrola	FRU	FRU + ASTR 0,5	FRU + ASTR 1,0
Glukoza na czczo (mmol/l)	4,0 ± 0,6	4,5 ± 0,8	4,3 ± 0,7	4,2 ± 0,9
Insulina w surowicy (ng/ml)	1,22 ± 0,25	3,95 ± 0,32 **	2,77 ± 0,20 [#]	2,13 ± 0,20 [#]
Trójglicerydy (mmol/l)	1,18 ± 0,13	2,53 ± 0,18 **	2,77 ± 0,20	2,13 ± 0,20 [#]
Cholesterol całk. (mmol/l)	1,91 ± 0,04	2,05 ± 0,06	1,99 ± 0,09	1,23 ± 0,19
LDL-C (mmol/l)	0,42 ± 0,03	0,44 ± 0,06	0,45 ± 0,04	0,41 ± 0,06
HDL (mmol/l)	1,17 ± 0,06	1,30 ± 0,11	1,24 ± 0,10	1,22 ± 0,13

Objaśnienia: Astragalozyd (ASTR) podawano szczurom karmionym fruktozą (FRU) w dawkach 0,5 oraz 2 mg/kg. Dane przedstawiono w postaci średnich ± SEM (standardowy błąd pomiaru). **p<0,01 wobec kontroli, #p<0,05 wobec grupy FRU, ##p<0,01 wobec grupy FRU.

Wspomagające działanie przeciwnowotworowe

Ekstrakt z *Astragalusa*, podawany w monoterapii lub kombinacji z lekami cytostatycznymi, może być skuteczny w leczeniu niektórych nowotworów, np. raka wątrobowokomórkowego (3, 22, 81, 107), żołądka (97), płuc, nerek, pęcherza moczowego (55, 57, 92), jelita grubego (4, 116), glejaka mózgu (112). Saponiny traganka hamowały rozwój komórek raka żołądka, zmniejszały także inwazyjność komórek rakowych oraz angiogenezę w obrębie guza. Może to sugerować skuteczność saponin w ograniczaniu przerzutów nowotworowych (2). Badania

przeprowadzano w modelu *in vitro* na liniach komórkowych oraz *in vivo* na zwierzętach. Mechanizm działania przeciwnowotworowego polega na zwiększeniu apoptozy oraz nasilaniu fagocytozy komórek rakowych, zwiększeniu aktywności komórek cytotoksycznych i nasileniu wydzielania przez nie cytokin cytotoksycznych (20).

Astragalus zwiększa odporność organizmu na immunosupresyjne działanie chemioterapii, chroni szpik kostny, stymuluje makrofagi do produkcji interleukiny 6 i czynnika martwicy nowotworów (tumor necrosis factor; TNF) (146).

rekombinowanej interleukiny 2 (rIL-2) w immunoterapii jest ograniczone jej toksyczność w czasie podawania wyższych dawek. W pracy *in vitro*, przeprowadzonej na mysich komórkach raka nerki, terapia *Astragalus* z rIL-2 w dawce 100 U/ml była porównana z samą rIL-2 w dawce 1 000 U/ml. W grupie *Astragalus/rIL-2* odsetek lizy komórek nowotworowych sięgał 88% w porównaniu z 86% w grupie z samą rIL-2 podawaną w wysokiej dawce. To sugeruje, iż *Astragalus* 10 x nasila działanie rIL-2 (128). Dzięki zmniejszeniu dawki rIL-2 w terapii łącznej dochodzi do redukcji ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych powodowanych przez rIL-2 (np. ostrej niewydolności nerek, zespołu

przesiękania włośniczkowego, zawału mięśnia sercowego, retencji płynów). Powyższe wyniki zostały potwierdzone w innej pracy, gdzie *Astragalus* nasilał cytotoksyczne działanie rIL-2 na komórki czerniaka linii Hs294T (21).

W kilku publikacjach potwierdzono korzystny efekt *Astragalusa* w terapii wspomagającej chorób nowotworowych. Wykazano między innymi nasilenie hematopoezy w szpiku kostnym, zwiększenie efektu działania chemioterapii, hamowanie nawrotów choroby nowotworowej, przedłużenie życia, zmniejszenie objawów niepożądanych radioterapii i chemioterapii (57, 151).

Pozostałe działania wyciągu z traganka

Działanie protekcyjne na nerki, serce i płuca

W warunkach klinicznych wyciąg z traganka wykazuje działanie terapeutyczne w nefropatii błoniastej (1), także opornej na leczenie (61), a w warunkach *in vitro* w nefropatii IgA (41). W warunkach *in vitro* hamuje włóknienie nerek (11), co sugeruje jego przydatność w leczeniu przewlekłych chorób nerek, zmniejsza także włóknienie wątroby szczura, co może wskazywać na przydatność w leczeniu marskości wątroby. Chroni przed uszkodzeniem nerek wywołanym działaniem fali uderzeniowej u królików (71). W stabilnej przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc zwiększa wydolność wysiłkową pacjentów (16).

Wpływ na płodność

Wyciąg z *Astragalusa* zwiększa ruchliwość plemników w warunkach *in vitro* (75), poprawia parametry nasienia u myszy poddanych terapii cyklofosfamidem (52). Zmniejsza alkoholowe stłuszczenie wątroby u szczurów (56). *Astragalus* (w stężeniu 10 mg/ml) istotnie zwiększał ruchliwość plemników w warunkach *in vitro* do wartości $146.6 \pm 22.6\%$ wartości kontrolnej (31). *Astragalus* bywa nazywany żeńskim żeń-szeniem, ponieważ medycyna chińska szeroko stosuje go w leczeniu endometriozy, objawów napięcia przedmiesiączkowego i menopauzy. *Astragalus* poprawia libido i funkcje seksualne, redukuje objawy uderzeń gorąca, nocnych potów, lęku, obniżenia nastroju (77).

Interakcje

Astragalus nasila działanie rekombinowanej interleukiny 2 (146) i rekombinowanego interferonu 1 (102). Z teoretycznego punktu widzenia Traganek może zmniejszać immunosupresyjne działanie glikokortykosteroidów, cyklosporyny i innych leków immunosupresyjnych, a nasilać działanie leków moczopędnych i zmniejszających krzepliwość krwi (93).

Dawkowanie i toksyczność

Sproszkowany korzeń powinno się spożywać w dawce 1-2 g 3-4 x dziennie, a ekstrakt w dawce 400 mg 2-3 x dziennie.

Astragalus jest bardzo bezpieczny w stosowaniu, sproszkowany korzeń w dawce 100 g/kg mc podawano przewlekle szczurom i nie obserwowało żadnych objawów niepożądanych (6). Dawka LD50 dla *Astragalusa* u myszy po podaniu dootrzewnowym wynosi około 40g/kg (10).

Działanie szczegółowe substancji aktywnych *Astragalusa*

■ Saponiny

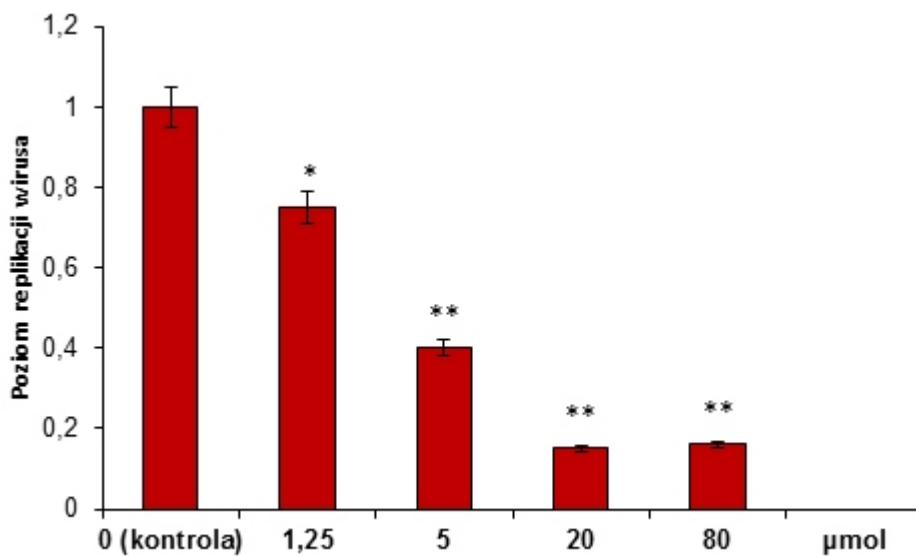
Astragalozyd II

Wykazuje przede wszystkim działanie **immunomodulujące i przeciwnowotworowe**. Nasila proliferację limfocytów T, pozostając bez wpływu na limfocyty B (32). W liniach komórkowych raka wątroby odwracał oporność na fluorouracyl (36, 122).

Astragalozyd IV

Działa **przeciwstarzeniowo**, ograniczając fotostarzenie skóry poprzez zmniejszanie degradacji kolagenu. Wraz z cykloastragenolem aktywuje telomerazę, hamując skracanie telomerów (12, 138).

Działa jako **immunologiczny adiuwant i czynnik przeciwzapalny** (32). Nasila proliferację limfocytów B i T oraz produkcję przeciwciał, zmniejsza natomiast produkcję cytokin przez makrofagi (120). Hamuje replikację ludzkiego adenowirusa w badaniach *in vitro* (**Rysunek 2**) i hamuje apoptozę komórek zainfekowanych wirusem (108). Wang i Chen (118) wykazali w badaniach na szczurach, że astragalozyd IV hamuje stan zapalny i niszczenie chrząstki stawowej w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów.



Rysunek 2. Wpływ astragalozydu, substancji aktywnej *Astragalusa*, na poziom replikacji adenowirusa. * $p<0,05$, ** $p<0,01$ wobec wartości kontrolnej.

Astragalozyd IV działa również w **chorobach naczyniowych**. W modelach zwierzęcych poprawia funkcję serca, zmniejsza jego włóknienie po zawale. W eksperymentalnym modelu niedokrwienia mózgu zmniejsza obszar zawału oraz poprawia stan neurologiczny. Zmniejsza także obrzęk w przebiegu niedokrwienia mózgu u szczura i myszy poprzez poprawę przepuszczalności bariery krew-mózg (66, 87, 106). Astragalozyd IV ogranicza wczesne uszkodzenie mózgu w przebiegu eksperymentalnego krwawienia podpaążkowego (109). Mechanizm takiego działania opiera się na działaniu antyoksydacyjnym, przeciwzapalnym nasilającym angiogenezę (17, 72, 124). Astragalozyd IV działa **przeciwmażdżycowo**, odwracając niekorzystne działanie homocysteiny na naczynia krwionośne (103, 104) oraz rozkurcza naczynia poprzez hamowanie napływu wapnia i zwiększenie produkcji tlenku azotu przez komórki śródbłonka (155). Stymuluje angiogenesę i indukuje niedotlenieniem i poprawia funkcję śródbłonka u szczurów z zespołem metabolicznym indukowanym karmieniem fruktozą (155, 156). Nasila działanie fibrynowolityczne śródbłonka naczyń, poprawiając płynność krwi (159).

Astragalozyd IV wykazuje działanie **kardioprotekcyjne** w mechanizmie antyoksydacyjnym, przeciwzapalnym,

fibrynowolitycznym, zwiększaniu napływu jonów potasu i blokowaniu napływu jonów wapnia do kardiomiocytów (29, 161, 162, 164). Przedłuża czas potencjału czynnościowego, zwiększając napływ jonów potasu i hamując napływ jonów wapnia. Nie wpływa natomiast na transport jonów sodowych (163).

Astragalozyd IV działa korzystnie w **cukrzycy**, hamując tworzenie końcowych produktów glikacji oraz odwraca wczesną fazę nefropatii cukrzycowej w eksperymentalnej cukrzycy u szczura (96, 145). Działanie nefroprotekcyjne polega na odwracaniu zmian morfologicznych, poprawianiu przepływu kłębuszkowego oraz zmniejszaniu glikemii i proteinurii (154). Działanie **nefroprotekcyjne** wykazano także w nefropatii błoniastej (166). W badaniach *in vitro* wykazano jego działanie neuroprotekcyjne w warunkach hiperglykemii (150).

Działanie **neuroprotekcyjne** astragalozydu IV wykazano w modelu choroby Alzheimera u myszy, gdzie poprawiał pamięć, hamował odkładanie i toksyczność amyloidu oraz apoptozę neuronów, naprawiąc podobnie w mechanizmie podtrzymywania funkcji mitochondriów, a więc energetyki komórek nerwowych (126). Astragalozyd IV odwracał także zmiany behawioralne oraz zmniejszał utratę komórek dopaminergicznych w zwierzęcym modelu choroby Parkinsona (9).

Astragalozyd IV wspomagał działanie **przeciwnowotworowe**, zmniejszając proliferację, migrację i inwazyjność wielu linii komórek nowotworowych, np. raka wątrobowo-komórkowego, piersi i płuc w mechanizmie przeciwpalnym i hamowania angiogenezy w obrębie guza (43, 152, 157). Zwiększa także wrażliwość na chemioterapię komórek raka

okrężnicy i odbytnicy (136).

Astragalozyd IV nasilał proliferację keratynocytów w warunkach *in vitro*, przyspieszając **regenerację** i gojenie ran (64), hamuje także wypadanie włosów, może być więc wykorzystywane w terapii łysienia (51).

Działał także **przeciwstresowo** w modelu u myszy (98).

Flawonoidy

Najbardziej znanymi flawonoidami są jest formononetyna, kalikozyna, apigenina i kwercetyna. Flawonoidy pełnią funkcję **immunomodulującą**, zwiększają aktywność komórek NK (natural killers), mogą być adjuwantami immunologicznymi oraz działają **przeciwpalnie** (28, 32). Mają działanie **antyoksydacyjne, przeciwmażdżycowe, neuroprotekcyjne oraz przeciwnowotworowe**. W liniach komórkowych raka wątrobowo-komórkowego, piersi, okrężnicy i odbytnicy (35, 119, 120, 141, 169).

Kalikozyna wykazuje działanie **przeciwwirusowe**, hamując namnażanie wirusa Coxackie B w kardiomiocytach myszy (149). W badaniach *in vitro* poprawia funkcję śródblonka naczyniowego uszkodzonego przez wysoki poziom glukozy i końcowych produktów glikacji, wskazując na przydatność w leczeniu **cukrzycy**. Kalikozyna

hamuje w warunkach *in vitro* syntezę melaniny, co sugeruje przydatność w leczeniu przebarwień skóry (50).

Formononetyna hamuje apoptozę komórek β trzustki, co może spowalniać naturalny przebieg **cukrzycy** (129). W badaniach *in vitro* działa **przeciwnowotworowo**, hamując proliferację komórek niedrobnokomórkowego raka płuc (141), raka piersi (168) oraz uwrażliwia komórki glejaka na działanie daunorubicyny (77). Formononetyna przyspiesza także **gojenie** ran w modelu zwierzęcym (38).

Kalikozyna hamuje aktywność osteoklastów, a formononetyna poprawia skład mineralny kości u szczurów po ovariectomii (42, 45, 47), co sugeruje ich przydatność w zapobieganiu i leczeniu **osteoporozy**.

Polisacharydy

Działają **przeciwstarzeniowo** w mechanizmie antyoksydacyjnym u myszy i robaka *Caenorhabditis elegans* (64, 167). Działanie **immunomodulujące** przejawia się w aktywowaniu odporności komórkowej i humoralnej, makrofagi, komórki dendrytyczne (24, 58, 110, 111) oraz nasila fagocytozę drobnoustrojów (137). Jest adiuwantem immunologicznym nasilającym działanie szczepionek, w tym na wzór typu B i kandydiały (26, 139). Działają przeciwvirusowo, np. hamując namnażanie wirusa Ebstein-Barra (27). Polisacharydy działają przeciwpalnie w modelu

zapalenia jelita grubego u szczura (140).

Działanie w chorobach **sercowo-naczyniowych** polisacharydów polega na usprawnianiu funkcji śródblonka naczyniowego, poprawie mikrokrążenia, działaniu przeciwmażdżycowym i nasilającym angiogenezę (18, 130). Polisacharydy hamują także wywołaną eksperymentalnie hypertrofię mięśnia sercowego u szczura (84).

Wykazano, że polisacharydy zwiększą wrażliwość na insulinę u myszy (76) i obniżą poziom glukozy u myszy opornych na insulinę (91). Taki sam

efekt stwierdzono u szczurów (134). Odwracają także wczesną fazę nefropatii cukrzycowej u szczura (160) oraz działają neuroprotekcyjnie w eksperimentalnym modelu **cukrzycy**, obniżając poziom glukozy i lipidów (25). Działanie **przeciwnowotworowe** przejawia się poprawą jakości życia pacjentów z nowotworami przewodu pokarmowego: przełyku, żołądka, wątroby oraz układu oddechowego. W badaniach na liniach

komórkowych polisacharydy zmniejszały proliferację i zwiększały apoptozę komórek guza, nasilały niszczenie komórek nowotworowych przez układ immunologiczny oraz zwiększały wrażliwość guza na cytostatyki (68, 85, 114, 127). Polisacharydy ograniczały objawy niepożądane chemioterapii – kardiotoksyczne, hepatotoksyczne i neutropenię (79).

■ TA-65

Zastrzeżona prawnie substancja izolowana z korzenia traganka, która wydłuża telomery, poprawia tolerancję glukozy, kondycję skóry, zapobiega osteoporozie, poprawia kondycję mięśnia sercowego (7, 95).

Bibliografia

1. Ahmed MS, Hou SH, Battaglia MC, Picken MM, David J. Leehey, DJ (2007) Treatment of idiopathic membranous nephropathy with the herb Astragalus membranaceus. *American Journal of Kidney Diseases* 50 (6):1028-1032.
2. Auyeung KK, Woo PK, Law PC, Ko JK (2012). Astragalus saponins modulate cell invasiveness and angiogenesis in human gastric adenocarcinoma cells. *J Ethnopharmacol*, 141: 635-641.
3. Auyeung KK-W, Law P-C, Ko JK-S (2009) Astragalus saponins induce apoptosis via an ERK-independent NF- κ B signaling pathway in the human hepatocellular HepG2 cell line. *International Journal of Molecular Medicine* 23:189-196.
4. Auyeung KK-W, Mok N-L, Wong C-M, Cho C-H, Ko JK-S (2010) Astragalus saponins modulate mTOR and ERK signaling to promote apoptosis through the extrinsic pathway in HT-29 colon cancer cells. *International Journal of Molecular Medicine* 26:341-349.
5. Bao Y, Jing CJ, Shi W (2012) Effects of chinese herbal recipes on immunity in immunosuppressive mice. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 9(4):548-552.
6. Bensky D, Gamble A (1993) Chinese Herbal Medicine: Materia Medica, Revised Edition. Seattle, WA: Eastland Press.
7. Bernardes de Jesus B, Schneeberger K, Vera E, Tejera A, Harley CB, Blasco MA (2011) The telomerase activator TA-65 elongates short telomeres and increases health span of adult/old mice without increasing cancer incidence. *Aging Cell* 10(4): 604-621.
8. Cao J, Chen Z, Zhu Y, Li Y, Guo C, Gao K, et al. (2014). Huangqi-Honghua combination and its main components ameliorate cerebral infarction with Qi deficiency and blood stasis syndrome by antioxidant action in rats. *J Ethnopharmacol*, 155: 1053-1060.
9. Chan WS, Durairajan SS, Lu JH, Wang Y, Xie LX, Kum WF, et al. (2009). Neuroprotective effects of Astragaloside IV in 6-hydroxydopamine-treated primary nigral cell culture. *Neurochem Int*, 55: 414-422.
10. Chang CP, Liu YF, Lin HJ, Hsu CC, Cheng BC, Liu WP, et al. (2016). Beneficial Effect of Astragaloside on Alzheimer's Disease Condition Using Cultured Primary Cortical Cells Under beta-amyloid Exposure. *Mol Neurobiol*, 53: 7329-7340.
11. Che X, Wang Q, Xie Y, Xu W, Shao X, Shan Mou S, Ni Z (2015) Astragaloside IV suppresses transforming growth factor- β 1 induced fibrosis of cultured mouse renal fibroblasts via inhibition of the MAPK and NF- κ B signaling pathways. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 464:1260–1266.

12. Chen B, Li R, Yan N, Chen G, Qian W, Jiang HL, et al. (2015). Astragaloside IV controls collagen reduction in photoaging skin by improving transforming growth factor-beta/Smad signaling suppression and inhibiting matrix metalloproteinase-1. *Mol Med Rep*, 11: 3344-3348.
13. Chen C-C, Lee H-C, Chang J-H, Chen S-S, Li T-C, Tsai C-H, Cho D-Y, Hsieh C-L (2012) Chinese herb Astragalus membranaceus enhances recovery of hemorrhagic stroke: double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2012, 1-11.
14. Chen J, Gui D, Chen Y, Mou L, Liu Y, Huang J (2008) Astragaloside IV improves high glucose-induced podocyte adhesion dysfunction via a3b1 integrin upregulation and integrin-linked kinase inhibition. *Biochemica Pharmacology* 76:796-804.
15. Chen W, Li Y-M, Mao-Hua Yu M-H (2007) Effects of Astragalus Polysaccharides on chymase, angiotensin-converting enzyme and angiotensin II in diabetic cardiomyopathy in hamsters. *The Journal of International Medical Research* 35:873–877.
16. Chen X, May B, Di YD, Zhang AL, Lu C, Xue CC, Lin L (2014) Oral Chinese herbal medicine combined with pharmacotherapy for stable COPD: a systematic review of effect on body index and six minute walk test. *PLoS One* 9(3):91830–91846.
17. Cheng S, Yu P, Yang L, Shi H, He A, Chen H, et al. (2016). Astragaloside IV enhances cardioprotection of remote ischemic conditioning after acute myocardial infarction in rats. *Am J Transl Res*, 8: 4657-4669.
18. Cheng Y, Tang K, Wu S, Liu L, Qiang C, Lin X, et al. (2011). Astragalus polysaccharides lowers plasma cholesterol through mechanisms distinct from statins. *PLoS One*, 6: e27437.
19. Chiu BY, Chang CP, Lin JW, Yu JS, Liu WP, Hsu YC, et al. (2014). Beneficial effect of astragalosides on stroke condition using PC12 cells under oxygen glucose deprivation and reperfusion. *Cell Mol Neurobiol*, 34: 825-837.
20. Cho WCS, Leung KN (2007) In vitro and in vivo anti-tumor effects of Astragalus membranaceus. *Cancer Letters* 252:43–54.
21. Chu DT, Lin JR, Wong W (1994) The in vitro potentiation of LAK cell cytotoxicity in cancer and AIDS patients induced by F3—a fractionated extract of Astragalus membranaceus. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 16:167-171.
22. Cui R, He J, Wang B, Zhang F, Chen G, Yin S, et al. (2003). Suppressive effect of Astragalus membranaceus Bunge on chemical hepatocarcinogenesis in rats. *Cancer Chemother Pharmacol*, 51: 75-80.
23. Denzler KL, Waters R, Jacobs BL, Rochon Y, Langland JO (2010) Regulation of inflammatory gene expression in PBMCs by immunostimulatory botanicals. *PLoS One* 5(9):12561–12576.
24. Du X, Zhao B, Li J, Cao X, Diao M, Feng H, et al. (2012). Astragalus polysaccharides enhance immune responses of HBV DNA vaccination via promoting the dendritic cell maturation and suppressing Treg frequency in mice. *Int Immunopharmacol*, 14:463-470.
25. Dun C, Liu J, Qiu F, Wu X, Wang Y, Zhao Y, et al. (2016). Effects of Astragalus polysaccharides on memory impairment in a diabetic rat model. *Neuropsychiatr Dis Treat* 12:1617-1621.
26. Guo L, Liu J, Hu Y, Wang D, Li Z, Zhang J, et al. (2012). Astragalus polysaccharide and sulfated epimedium polysaccharide synergistically resist the immunosuppression. *Carbohydr Polym*, 90:1055-1060.
27. Guo Q, Sun X, Zhang Z, Zhang L, Yao G, Li1 F, Yang X, Song L, Jiang G (2014) The effect of Astragalus polysaccharide on the Epstein-Barr virus lytic cycle. *Acta Virologica* 58:76–80.
28. Han R, Wu WQ, Wu XP, Liu CY (2015). Effect of total flavonoids from the seeds of Astragali complanati on natural killer cell function. *J Ethnopharmacol*, 173: 157-165.
29. Han X-H, Liu P , Zhang Y-Y, Zhang N, Chen F-R, Cai J-F (2011) Astragaloside IV regulates expression of ATP-sensitive potassium channel subunits after ischemia-reperfusion in rat ventricular cardiomyocytes. *Journal of Traditional Chinese Medicine* 31(4):321–326.
30. He X, Shu J, Xu L, Lu C, Lu A (2012) Inhibitory effect of Astragalus polysaccharides on lipopolysaccharide-induced TNF- α and IL-1 β production in THP-1 cells. *Molecules* 17:3155–3164.
31. Hong CY, Ku J, Wu P (1992) Astragalus membranaceus stimulates human sperm motility in vitro. *Am J Chin Med* 20:289-294.
32. Hong F, Xiao W, Ragupathi G, Lau CB, Leung PC, Yeung KS, et al. (2011). The known immunologically active components of Astragalus account for only a small proportion of the immunological adjuvant activity when combined with conjugate vaccines. *Planta Med*, 77: 817-824.

33. Hong MJ, Ko EB, Park SK, Chang MS (2012) Inhibitory effect of *Astragalus membranaceus* root on matrix metalloproteinase-1 collagenase expression and procollagen destruction in ultraviolet B-irradiated human dermal fibroblasts by suppressing nuclear factor kappa-B activity. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 65:142–148.
34. Hong YH. *Oriental Materia Medica: A Concise Guide* (1986) Long Beach, CA: Oriental Healing Arts Institute.
35. Hu Y, Liu C, Du C, Zhang J, Wu W, Gu Z (2009). Induction of apoptosis in human hepatocarcinoma SMMC-7721 cells in vitro by flavonoids from *Astragalus complanatus*. *J Ethnopharmacol*, 123:293-301.
36. Huang C, Xu D, Xia Q, Wang P, Rong C, Su Y (2012). Reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance of human hepatic cancer cells by Astragaloside II. *J Pharm Pharmacol* 64:1741-1750.
37. Huang ZQ, Qin NP, Ye W (1995) Effect of *Astragalus membranaceus* on T-lymphocyte subsets in patients with viral myocarditis. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 15:328-330.
38. Huh J-E, Nam D-W, Baek Y-H, Kang JW, Park D-S, Choi D-Y, Lee J-D (2011) Formononetin accelerates wound repair by the regulation of early growth response factor-1 transcription factor through the phosphorylation of the ERK and p38 MAPK pathways. *International Immunopharmacology* 11:46–54.
39. Huh J-E, Seo D-M, Baek Y-H, Choi D-Y, Park D-S, Lee J-D (2010) Biphasic positive effect of formononetin on metabolic activity of human normal and osteoarthritic subchondral osteoblasts. *International Immunopharmacology* 10:500–507.
40. Ismail ZMK, Amin NMA, Yacoub MFY, Mohamed AMO (2014) Myelo-enhancement by *Astragalus membranaceus* in male Albino rats with chemotherapy myelo-suppression. Histological and immunohistochemical study. *International Journal of Stem Cells* 7(1):12–23.
41. Ji L, Chen XL, Zhong X, Li Z, Yang L, Fan J, Tang W, Qin W (2014) *Astragalus membranaceus* up-regulate Cosmc expression and reverse IgA dys-glycosylation in IgA nephropathy. *Complementary and Alternative Medicine* 14:195–202.
42. Jian J, Sunn L, Cheng X, Hu X, Liang J, Chen Y (2015) Calycosin-7-O- β -D-glucopyranoside stimulates osteoblast differentiation through regulating the BMP/WNT signaling pathways. *Acta Pharmaceutica Sinica B* 5(5):454–460.
43. Jiang K, Lu Q, Li Q, Ji Y, Chen W, Xue X (2017) Astragaloside IV inhibits breast cancer cell invasion by suppressing Vav3 mediated Rac1/MAPK signaling. *Int Immunopharmacol*, 42:195-202.
44. Jin M, Zhaob K, Huang G, Shang P (2014) Structural features and biological activities of the polysaccharides from *Astragalus membranaceus*. *International Journal of Biological Macromolecules* 64:257–266.
45. Kaczmarczyk-Sedlak I, Wojnar W, Zych M, Ozimina-Kamińska E, Taranowicz J, Siwek A (2013) Effect of formononetin on mechanical properties and chemical composition of bones in rats with ovariectomy-induced osteoporosis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2013:1-11.
46. Kang H, Ahn KS, Cho C, Bae HS (2004). Immunomodulatory effect of *Astragali Radix* extract on murine TH1/TH2 cell lineage development. *Biol Pharm Bull*, 27: 1946-1950.
47. Kang S-C, Hee Kim HJ, Kim M-H (2013) Effects of *Astragalus membranaceus* with supplemental calcium on bone mineral density and bone metabolism in calcium-deficient ovariectomized rats. *Biol Trace Elem Res* 151:68–74.
48. Kim J, Moon E, Kwon S (2014) Effect of *Astragalus membranaceus* extract on diabetic nephropathy. *Endocrinology Metabolism Diabetes* 1–4.
49. Kim JH, Kim MH, Yang G, Huh Y, Kim S-H, Yang MW (2013) Effects of topical application of *Astragalus membranaceus* on allergic dermatitis. *Immunopharmacology and Immunotoxicology* 35(1):151–156.
50. Kim JH, Kim MR, Lee ES, Lee CH (2009) Inhibitory Effects of calycosin isolated from the root of *Astragalus membranaceus* on melanin biosynthesis. *Biol. Pharm. Bull.* 32(2):264—268.
51. Kim MH, Kim S-H, Yang WM (2014a) Beneficial effects of astragaloside IV for hair loss via inhibition of Fas/Fas L-mediated apoptotic signaling. *PLoS ONE* 9(3):e92984–92991.
52. Kim W, Kim S-H, Park SK, Chang MS (2012) *Astragalus membranaceus* ameliorates reproductive toxicity induced by cyclophosphamide in male mice. *Phytother Res* 26:1418–1421.
53. Ko JK-S, Lam FY-L, Cheung AP-L (2005) Amelioration of experimental colitis by *Astragalus membranaceus* through anti-oxidation and inhibition of adhesion molecule synthesis. *World J Gastroenterol* 11(37):5787-5794.
54. Kuo Y-H, Tsai W-J, Loke S-H, Wu T-S, Chiou W-F (2009) *Astragalus membranaceus* flavonoids (AMF) ameliorate chronic fatigue syndrome induced by food intake restriction plus forced swimming. *Journal of Ethnopharmacology* 122:28–34.

55. Kurashige S, Akuzawa Y, Endo F (1999). Effects of astragali radix extract on carcinogenesis, cytokine production, and cytotoxicity in mice treated with a carcinogen, N-butyl-N'-butanolnitrosoamine. *Cancer Invest*, 17: 30-35.
56. Kwon H-J, Kim Y-Y, Choung S-Y (2005) Amelioration effects of traditional Chinese medicine on alcohol-induced fatty liver. *World J Gastroenterol* 11(35):5512-5516.
57. Lau BH, Ruckle HC, Botolazzo T, Lui PD (1994). Chinese medicinal herbs inhibit growth of murine renal cell carcinoma. *Cancer Biother*, 9:153-161.
58. Lee KY, Jeon YJ (2005) Macrophage activation by polysaccharide isolated from *Astragalus membranaceus*. *International Immunopharmacology* 5:1225-1233.
59. Lee S-J, Oh S-G, Seo S-W, Ahn H-J, Geum D, Cho J-J, Park C-S (2007) Oral administration of *Astragalus membranaceus* inhibits the development of DNFB-induced dermatitis in NC/Nga mice. *Biol Pharm Bull*. 30(8):1468—1471.
60. Lee YS, Han OK, Park CW, Yang CH, Jeon TW, Yoo WK, et al. (2005a). Pro-inflammatory cytokine gene expression and nitric oxide regulation of aqueous extracted Astragali radix in RAW 264.7 macrophage cells. *J Ethnopharmacol*, 100: 289-294.
61. Leehey DJ, Tony Casini T (2010) Emission of membranous nephropathy after therapy with *Astragalus membranaceus*. *American Journal of Kidney Diseases* 55(4):772.
62. Lei H, Wang B, Li WP, Yang Y, Zhou AW, Chen MZ (2003). Anti-aging effect of astragalosides and its mechanism of action. *Acta Pharmacol Sin*, 24: 230-234.
63. Lei ZY, Qin H, Liao JZ (1994) Action of *Astragalus membranaceus* on left ventricular function of angina pectoris *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 14:199-202,195.
64. Li F-L, Li X, Wang Y-F, Xiao X-L, Xu R, Chen J, Fan B, Xu W-B, Geng L, Li B (2012) Astragaloside IV downregulates β -catenin in rat keratinocytes to counter LiCl-induced inhibition of proliferation and migration. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2012:1-12.
65. Li M, Ma RN, Li LH, Qu YZ, Gao GD (2013) Astragaloside IV reduces cerebral edema post-ischemia/reperfusion correlating the suppression of MMP-9 and AQP4. *European Journal of Pharmacology* 715:189–195.
66. Li M, Qu YZ, Zhao ZW, Wu SX, Liu YY, Wei XY, et al. (2012a). Astragaloside IV protects against focal cerebral ischemia/reperfusion injury correlating to suppression of neutrophils adhesion-related molecules. *Neurochem Int*, 60: 458-465.
67. Li M, Wang W, Xue J, Gu Y, Lin S (2011) Meta-analysis of the clinical value of *Astragalus membranaceus* in diabetic nephropathy. *Journal of Ethnopharmacology* 133:412–419.
68. Li Q, Bao J-M, Li X-L, Zhang T, Shen X-H (2012b) Inhibiting effect of *Astragalus polysaccharides* on the functions of CD4+CD25 high Treg cells in the tumor microenvironment of human hepatocellular carcinoma. *Chin Med J* 125(5):786–793.
69. Li SQ, Yuan RX, Gao H. Clinical observation on the treatment of ischemic heart disease with *Astragalus membranaceus* (1995) *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 15:77-80.
70. Li WZ, Wu WY, Huang DK, Yin YY, Kan HW, Wang X, et al. (2012c). Protective effects of astragalosides on dexamethasone and Abeta25-35 induced learning and memory impairments due to decrease amyloid precursor protein expression in 12-month male rats. *Food Chem Toxicol*, 50: 1883-1890.
71. Li X, He D, Zhang L, Cheng X, Sheng B, Luo Y (2006) A novel antioxidant agent, astragalosides, prevents shock wave-induced renal oxidative injury in rabbits. *Urol Res* 34: 277–282.
72. Li XT, Zhang YK, Kuang HX, Jin FX, Liu DW, Gao MB, et al. (2012d). Mitochondrial protection and anti-aging activity of *Astragalus polysaccharides* and their potential mechanism. *Int J Mol Sci*, 13: 1747-1761.
73. Liu H, Wei W, Suna W-Y, Li X (2009) Protective effects of astragaloside IV on porcine- serum-induced hepatic fibrosis in rats and in vitro effects on hepatic stellate cells. *Journal of Ethnopharmacology* 122:502–508.
74. Liu J, Chen H-B, Guo B-L, Zhao Z-Z, Liang Z-T, Yi T (2011) Study of the relationship between genetics and geography in determining the quality of *Astragali radix*. *Biol Pharm Bull* 34(9):1404–1412.
75. Liu J, Liang P, Yin C, Wang T, Li H, Li Y, Ye Z (2004). Effects of several Chinese herbal aqueous extracts on human sperm motility in vitro. *Andrologia* 36:78–83.
76. Liu M, Wu K, Mao X, Wu Y, Ouyang J (2010) *Astragalus polysaccharide* improves insulin sensitivity in KKAY mice: Regulation of PKB/GLUT4 signaling in skeletal muscle. *Journal of Ethnopharmacology* 127:32–37.
77. Liu P, Zhao H, Luo Y (2017) Anti-Aging Implications of *Astragalus Membranaceus* (*Huangqi*): A Well-Known Chinese Tonic. *Ageing and Disease* 8 (6): 868-886.

78. Liu QS, Wang HF, Sun AK, Huo XP, Liu JL, Ma SH, et al. (2014). A comparative study on inhibition of total astragalus saponins and astragaloside IV on TNFR1-mediated signaling pathways in arterial endothelial cells. *PLoS One*, 9: e101504.
79. Liu W, Gao FF, Li Q, Lv JW, Wang Y, Hu PC, et al. (2014a). Protective effect of Astragalus polysaccharides on liver injury induced by several different chemotherapeutics in mice. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15: 10413-10420.
80. Liu X, Min W (2011a). Protective effects of astragaloside against ultraviolet A-induced photoaging in human fibroblasts. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*, 9: 328-332.
81. Liu X, Yang Y, Zhang X, Xu S, He S, Huang W, et al. (2010). Compound Astragalus and Salvia miltiorrhiza extract inhibits cell invasion by modulating transforming growth factor-beta/Smad in HepG2 cell. *J Gastroenterol Hepatol*, 25: 420-426.
82. Lu M-C, Yao C-H, Wang S-H, Lai Y-L, Tsai C-C, Chen Y-S (2010) Effect of Astragalus membranaceus in rats on peripheral nerve regeneration: in vitro and in vivo studies. *The Journal of Trauma* 68(2):434--441.
83. Lu Y, Li S, Wu H, Bian Z, Xu J, Gu C, Chen X, Yang D (2015) Beneficial effects of astragaloside IV against angiotensin II-induced mitochondrial dysfunction in rat vascular smooth muscle cells. *International Journal of Molecular Medicine* 36:1223–1232.
84. Luan A, Tanga F, Yanga Y, Lua M, Wanga H, Zhang Y (2015) Astragalus polysaccharide attenuates isoproterenol-induced cardiac hypertrophy by regulating TNF- α /PGC-1 α signaling mediated energy biosynthesis. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 39:1081–1090.
85. Luo C, Urgard E, Vooder T, Metspalu A (2011). The role of COX-2 and Nrf2/ARE in anti-inflammation and antioxidative stress: Aging and anti-aging. *Med Hypotheses*, 77: 174-178.
86. Luo HM, Dai RH, Li Y (1995) Nuclear cardiology study on effective ingredients of Astragalus membranaceus in treating heart failure. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 1995;15:707-709.
87. Luo Y, Qin Z, Hong Z, Zhang X, Ding D, Fu J-H, Zhang W-D, Chen J (2004) Astragaloside IV protects against ischemic brain injury in a murine model of transient focal ischemia. *Neuroscience Letters* 363:218–223.
88. Luo ZG, Zhong L, Han XF, Wang HR, Zhong JH, Xuan ZH (2009) Astragalus membranaceus prevents daunorubicin-induced apoptosis of cultured neonatal cardiomyocytes: role of free radical effect of *Astragalus membranaceus* on daunorubicin cardiotoxicity. *Phytother Res* 23:761–767.
89. Ma X, Zhang K, Li H, Han S, Ma Z, Tu P (2013). Extracts from *Astragalus membranaceus* limit myocardial cell death and improve cardiac function in a rat model of myocardial ischemia. *J Ethnopharmacol*, 149: 720-728.
90. Mao S, Cheng K, Zhou Y (2004). Modulatory effect of *Astragalus membranaceus* on Th1/Th2 cytokine in patients with herpes simplex keratitis. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 24: 121-123.
91. Mao X-Q, Yu F, Wang N, Wu Y, Zou F, Wu K, Liu M, Ouyang J-P (2009) Hypoglycemic effect of polysaccharide enriched extract of *Astragalus membranaceus* in diet induced insulin resistant C57BL/6J mice and its potential mechanism. *Phytomedicine* 16:416–425.
92. McCulloch M, See C, Shu XJ, Broffman M, Kramer A, Fan WY, et al. (2006). Astragalus-based Chinese herbs and platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*, 24: 419-430.
93. Miller LG. Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Arch Intern Med* 1998;158:2200-2211.
94. Mills S, Bone K (2000) Principles and Practice of Phytotherapy. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone:273-279.
95. Molgora B, Bateman R, Sweeney G, Finger D, Dimler T, Effros RB, et al. (2013). Functional assessment of pharmacological telomerase activators in human T cells. *Cells*, 2: 57-66.
96. Motomura K, Fujiwara Y, Kiyota N, Tsurushima K, Takeya M, Nohara T, Nagai R, Ikeda T (2009) Astragalosides isolated from the root of *Astragalus radix* inhibit the formation of advanced glycation end products. *J Agric Food Chem* 57:7666–7672.
97. Na D, Liu FN, Miao ZF, Du ZM, Xu HM (2009). Astragalus extract inhibits destruction of gastric cancer cells to mesothelial cells by anti-apoptosis. *World J Gastroenterol*, 15:570-577.
98. Oh H-A, Choi HJ, Kim NJ, Kim D-H (2014) Anti-stress effect of astragaloside IV in immobilized mice. *Journal of Ethnopharmacology* 153:928–932.
99. Park H-J, Hyun Kim HY, Yoon K-H, Kim KS, Shim I (2009) The effects of *Astragalus Membranaceus* on repeated restraint stress-induced biochemical and behavioral responses. *Korean J Physiol Pharmacol* 13:315–319.

100. Piao Y-L, Liang X-C (2014) Astragalus membranaceus injection combined with conventional treatment for viral myocarditis: a systematic review of randomized controlled trials. *Chin J Integr Med* 20(10):787–791.
101. Purmova J, Opletal L (1995) Phytotherapeutic aspects of diseases of the cardiovascular system. Saponins and possibilities of their use in prevention and therapy. *Ceska Slov Farm* 44:246–251.
102. Qian ZW, Mao SJ, Cai XC, et al. (1990) Viral etiology of chronic cervicitis and its therapeutic response to a recombinant interferon. *Chin Med J (Engl)* 103:647–651.
103. Qin H, Liu P, Lin S (2015) Effects of astragaloside IV on the SDF-1/CXCR4 expression in atherosclerosis of ApoE-/ mice induced by hyperlipaemia. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2015:1–9.
104. Qin Q, Niu J, Wang Z, Xu W, Qiao Z, Gu Y (2012) Astragalus membranaceus inhibits inflammation via phospho-p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) and nuclear factor (NF)-kb pathways in advanced glycation end product-stimulated macrophages. *Int J Mol Sci* 13:8379–8387.
105. Qiu L-H, Xie X-J, Zhang B-Q (2010) Astragaloside IV improves homocysteine-induced acute phase endothelial dysfunction via antioxidation. *Biol Pharm Bull* 33(4):641–646.
106. Qu YZ, Li M, Zhao YL, Zhao ZW, Wei XY, Liu JP, Gao L, Gao GD (2009) Astragaloside IV attenuates cerebral ischemia-reperfusion-induced increase in permeability of the blood-brain barrier in rats. *European Journal of Pharmacology* 606:137–141.
107. Rui W, Xie L, Liu X, He S, Wu C, Zhang X, et al. (2014). Compound Astragalus and Salvia miltiorrhiza extract suppresses hepatocellular carcinoma progression by inhibiting fibrosis and PAI-1 mRNA transcription. *J Ethnopharmacol*, 151:198–209.
108. Shang L, Qu Z, Sun L, Wang Y, Liu F, Wang S, Gao H, Jiang F (2011) Astragaloside IV inhibits adenovirus replication and apoptosis in A549 cells in vitro. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 63:688–694. hp_1258 688..694
109. Shao A, Guo S, Tu S, Ammar Al-B, Tang J, Hong Y, Wu H, Zhang J (2014) Astragaloside IV alleviates early brain injury following experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *International Journal of Medical Sciences* 11(10):1073–1081.
110. Shao BM, Xu W, Dai H, Tu P, Li Z, Gao XM (2004). A study on the immune receptors for polysaccharides from the roots of Astragalus membranaceus, a Chinese medicinal herb. *Biochem Biophys Res Commun*, 320: 1103-1111.
111. Shao P, Zhao LH, Zhi-Chen, Pan JP (2006). Regulation on maturation and function of dendritic cells by *Astragalus mongolicus* polysaccharides. *Int Immunopharmacol*, 6:1161–1166.
112. Sun J-Y, Yang H, Miao S, Lic J-P, Wang S-W, Zhud M-Z, Xie Y-H, Wang J-B, Liu Z, Yang Q (2009) Suppressive effects of swainsonine on C6 glioma cell in vitro and in vivo. *Phytomedicine* 16:1070–1074.
113. Tang D, He B, Zheng ZG, Wang RS, Gu F, D T-T, Chenh H-Q, Zhu Q (2011) Inhibitory effects of two major isoflavonoids in radix *Astragali* in high-glucose induced mesangial cells proliferation and AGEs-induced endothelial cells apoptosis. *Planta Med* 77:729–732.
114. Tian QE, Li HD, Yan M, Cai HL, Tan QY, Zhang WY (2012). *Astragalus* polysaccharides can regulate cytokine and P-glycoprotein expression in H22 tumor-bearing mice. *World J Gastroenterol*, 18: 7079–7086.
115. Tohda C, Tamura T, Matsuyama S, Komatsu K (2006). Promotion of axonal maturation and prevention of memory loss in mice by extracts of *Astragalus mongolicus*. *Br J Pharmacol*, 149: 532–541.
116. Tseng A, Yang C-H, Chen C-H, Chen C-H, Hsu S-L, Lee M-H, Lee H-C, Su L-S (2016) An in vivo molecular response analysis of colorectal cancer treated with *Astragalus membranaceus* extract. *Oncology Reports* 35: 659–668.
117. Wan CP, Gao LX, Hou LF, Yang XQ, He PL, Yang YF, et al. (2013). Astragaloside II triggers T cell activation through regulation of CD45 protein tyrosine phosphatase activity. *Acta Pharmacol Sin*, 34: 522–530.
118. Wang B, Chen M-Z (2014) Astragaloside IV possesses antiarthritic effect by preventing interleukin 1b-induced joint inflammation and cartilage damage. *Arch Pharm Res* 37:793–802.
119. Wang D, Wang C, Tian Y (1999). Effect of total flavonoids of *Astragalus* on nitroxide in ischemia reperfusion injury. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 19: 221–223.
120. Wang D, Zhuang Y, Tian Y, Thomas GN, Ying M, Tomlinson B (2012). Study of the effects of total flavonoids of *Astragalus* on atherosclerosis formation and potential mechanisms. *Oxid Med Cell Longev*, 2012: 282–383.
121. Wang DC (1989) Influence of *Astragalus membranaceus* (AM) polysaccharide FB on immunologic function of human periphery blood lymphocyte. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 11:180–183.

122. Wang M, Huang C, Su Y, Yang C, Xia Q, Xu DJ (2017). Astragaloside II sensitizes human hepatocellular carcinoma cells to 5-fluorouracil via suppression of autophagy. *J Pharm Pharmacol*, 69: 743-752.
123. Wang P, Zhang Z, Ma X, Huang Y, Liu X, Tu P, Tong T (2003) HDTIC-1 and HDTIC-2, two compounds extracted from *Astragali Radix*, delay replicative senescence of human diploid fibroblasts. *Mech Ageing Dev* 124(10-12):1025-1034.
124. Wang SG, Xu Y, Chen JD, Yang CH, Chen XH (2013). Astragaloside IV stimulates angiogenesis and increases nitric oxide accumulation via JAK2/STAT3 and ERK1/2 pathway. *Molecules*, 18: 12809-12819.
125. Wang T, Xuan X, Li M, Gao P, Zheng Y, Zang W, Zhao G (2013a) Astragalus saponins affect proliferation, invasion and apoptosis of gastric cancer BGC-823 cells. *Diagnostic Pathology* 8:179–185.
126. Wang X, Wang Y, Hu JP, Yu S, Li BK, Cui Y, et al. (2017a). Astragaloside IV, a Natural PPARgamma Agonist, Reduces Abeta Production in Alzheimer's Disease Through Inhibition of BACE1. *Mol Neurobiol*, 54: 2939-2949.
127. Wang Y, Auyeung KK, Zhang X, Ko JK (2014) Astragalus saponins modulates colon cancer development by regulating calpain-mediated glucose-regulated protein expression. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 14:401–408.
128. Wang Y, Qian XJ, Hadley HR, Lau BH (1992) Phytochemicals potentiate interleukin-2 generated lymphokine-activated killer cell cytotoxicity against murine renal cell carcinoma. *Mol Biother* 1992;4:143-146.
129. Wang Y, Zhu Y, Gao L, Yin H, Xie Z, Wang D, Zhu Z, Han X (2012a) Formononetin attenuates IL-1 β -induced Apoptosis and NF- κ B activation in INS-1 cells. *Molecules* 17:10052–10064.
130. Wang YF, Yang XF, Cheng B, Mei CL, Li QX, Xiao H, et al. (2010). Protective effect of *Astragalus* polysaccharides on ATP binding cassette transporter A1 in THP-1 derived foam cells exposed to tumor necrosis factor-alpha. *Phytother Res*, 24: 393-398.
131. Wang YP, Li XY, Song CQ, Hu ZB (2002). Effect of astragaloside IV on T, B lymphocyte proliferation and peritoneal macrophage function in mice. *Acta Pharmacol Sin*, 23: 263-266.
132. Wang ZS, Xiong F, Xie XH, Chen D, Pan JH, Cheng L (2015) Astragaloside IV attenuates proteinuria in streptozotocin-induced diabetic nephropathy via the inhibition of endoplasmic reticulum stress. *BMC Nephrology* 16:44–53.
133. Weng XS (1995) Treatment of leucopenia with pure *Astragalus* preparation – an analysis of 115 leucopenic cases. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 1995;15:462-464.
134. Wu Y, Ou-Yang J-P, Wu K, Wang Y, Zhou Y-F, Wen C-Y (2005) Hypoglycemic effect of *Astragalus* polysaccharide and its effect on PTP1B1. *Acta Pharmacologica Sinica* 26(3):345–352.
135. Wu YY, Wu WY, Gong HL, Li WZ, Yin YY (2014). Astragalosides attenuate learning and memory impairment in rats following ischemiareperfusion injury. *Mol Med Rep*, 9: 1319-1324.
136. Xie T, Li Y, Li SL, Luo HF (2016). Astragaloside IV enhances cisplatin chemosensitivity in human colorectal cancer via regulating NOTCH3. *Oncol Res*, 24: 447-453.
137. Xu H-D, You C-G, Zhang R-L, Gao P, Wang Z-R (2007) Effects of *Astragalus* polysaccharides and astragalosides on the phagocytosis of *Mycobacterium tuberculosis* by macrophages. *The Journal of International Medical Research* 35(1):84–90.
138. Yang B, Ji C, Chen X, Cui L, Bi Z, Wan Y, et al. (2011). Protective effect of astragaloside IV against matrix metalloproteinase-1 expression in ultraviolet-irradiated human dermal fibroblasts. *Arch Pharm Res*, 34: 1553-1560.
139. Yang F, Xiao C, Qu J, Wang G (2016) Structural characterization of low molecular weight polysaccharide from *Astragalus membranaceus* and its immunologic enhancement in recombinant protein vaccine against systemic candidiasis. *Carbohydrate Polymers* 145:48–55.
140. Yang M, Lin H-B, Gong S, Chen P-Y, Geng L-L, Zeng Y-M, Li D-Y (2014) Effect of *Astragalus* polysaccharides on expression of TNF-a, IL-1b and NFATc4 in a rat model of experimental colitis. *Cytokine* 70:81–86.
141. Yang MH, Kim J, Khan IA, Walker LA, Khan SI (2014a). Nonsteroidal anti-inflammatory drug activated gene-1 (NAG-1) modulators from natural products as anti-cancer agents. *Life Sci*, 100: 75-84.
142. Yang X, Huang B, Chen J, Huang S, Zheng H, Lun Z-R, Shen J, Wang Y, Lu F (2012) In vitro effects of aqueous extracts of *Astragalus membranaceus* and *Scutellaria baicalensis* GEORGII on *Toxoplasma gondii*. *Parasitol Res* 110:2221–2227.
143. Yang Y, Zhao Y, Ai X, Cheng B, Lu S (2014b) Formononetin suppresses the proliferation of human non-small cell lung cancer through induction of cell cycle arrest and apoptosis. *Int J Clin Exp Pathol* 7(12):8453–8461.

144. Yang YZ, Jin PY, Guo Q, et al. (1990) Effect of *Astragalus membranaceus* on natural killer cell activity and induction of alpha- and gamma-interferon in patients with Coxsackie B viral myocarditis. *Chin Med J (Engl)* 103:304-307.
145. Yin X, Zhang Y, Wu H, Zhu X, Zheng X, Jiang S, Zhuo H, Shen J, Li L, Qiu J (2004) Protective effects of *Astragalus saponin i* on early stage of diabetic nephropathy in rats. *J Pharmacol Sci* 95:256–266.
146. Yoshida Y, Wang MQ, Liu JN, et al. (1997) Immunomodulating activity of Chinese medicinal herbs and *Oldenlandia diffusa* in particular. *Int J Immunopharmacol* 19:359-370.
147. You Y, Duan Y, Liu S-W, Zhang X-L, Zhang X-L, Feng J-T, Yan C-H, Han Y-L (2012) Anti-atherosclerotic function of *Astragali Radix* extract: downregulation of adhesion molecules in vitro and in vivo. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 12:54–65.
148. Yu JM, Zhang XB, Jiang W, Wang HD, Zhang YN (2015). Astragalosides promote angiogenesis via vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in a rat model of myocardial infarction. *Mol Med Rep*, 12: 6718-6726.
149. Yuan WL, Chen HZ, Yang YZ, et al.(1990) Effect of *Astragalus membranaceus* on electric activities of cultured rat beating heart cells infected with Coxsackie B-2 virus. *Chin Med J (Engl)* 103:177-182.
150. Yue R, Li X, Chen B, Zhao J, He W, Yuan H, Yuan X, Gao N, Wu G, Jin H, Shan L, Zhang W (2015) Astragaloside IV attenuates glutamate-induced neurotoxicity in Pc12 cells through Raf-MEK-ERK pathway. *PLoS ONE* 10(5):e0126603.
151. Zee-Cheng RK (1992) Shi-quan-da-bu-tang (ten significant tonic decoction), SQT. A potent Chinese biological response modifier in cancer immunotherapy, potentiation and detoxification of anticancer drugs. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 14:725-736.
152. Zhang A, Zheng Y, Que Z, Zhang L, Lin S, Le V, et al. (2014). Astragaloside IV inhibits progression of lung cancer by mediating immune function of Tregs and CTLs by interfering with IDO. *J Cancer Res Clin Oncol*, 140: 1883-1890.
153. Zhang C, Wang X-H, Zhong M-F, Liu R-H, Hui-Liang Li H-L, Zhang W-D, Chen H (2007a) Mechanisms underlying vasorelaxant action of Astragaloside iv in isolated rat aortic rings. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 34:387–392.
154. Zhang J, Xie X, Li C, Fu P (2009) Systematic review of the renal protective effect of *Astragalus membranaceus* (root) on diabetic nephropathy in animal models. *Journal of Ethnopharmacology* 126:189–196.
155. Zhang L, Liu Q, Lu L, Zhao X, Gao X, Wang Y (2011) Astragaloside iv stimulates angiogenesis and increases hypoxia-inducible factor-1 α accumulation via phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *JPET* 338:485–491.
156. Zhang N, Wang X-H, Mao S-H, Zhao F (2011a) Astragaloside IV improves metabolic syndrome and endothelium dysfunction in fructose-fed rats. *Molecules* 16: 3896-3907.
157. Zhang S, Tang D, Zang W, Yin G, Dai J, Sun YU, et al. (2017). 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. *Anticancer Res*, 37: 465-473.
158. Zhang W-D, Zhang C, Liu R-H, Li H-L, Zhang J-T, Mao C, Moran S, Chen C-L (2006) Preclinical pharmacokinetics and tissue distribution of a natural cardioprotective agent astragaloside IV in rats and dogs. *Life Sciences* 79:808–815.
159. Zhang W-J, Wojta J, Binder BR (1997) Regulation of the fibrinolytic potential of cultured human umbilical vein endothelial cells: astragaloside IV downregulates plasminogen activator inhibitor-1 and upregulates tissue type plasminogen activator expression. *J Vasc Res* 34:273–280.
160. Zhang Y-W, Wu C-Y, Cheng J-T (2007) Merit of *Astragalus polysaccharide* in the improvement of early diabetic nephropathy with an effect on mRNA expressions of NF- κ B and L_B in renal cortex of streptozotoxin-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology* 114:387–392.
161. Zhao J, Yang P, Li F, Tao L, Ding H, Rui Y, Cao Z, Zhang W (2012) Therapeutic effects of astragaloside IV on myocardial injuries: multi-target identification and network analysis. *PLoS ONE* 7(9): e44938.
162. Zhao M, Shao D, Yu L, Sun X, Wang Y, Hua H, Feng R, Gao Q, Guo F (2015) Hao L Electrophysiological effect and the gating mechanism of astragaloside IV on L-type Ca2 β channels of guinea-pig ventricular myocytes. *European Journal of Pharmacology* 760:27–35.
163. Zhao M, Zhao J, He G, Sun X, Huang X, Hao L (2013) Effects of astragaloside IV on action potentials and ionic currents in guinea-pig ventricular myocytes. *Biol Pharm Bull* 36(4):515–521.

164. Zhao P, Wang Y, Zeng S, Lu J, Jiang T-M, Li Y-M (2015a) Protective effect of astragaloside IV on lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction via downregulation of inflammatory signaling in mice. *Immunopharmacology and Immunotoxicology* 37(5):428-433.
165. Zhao XZ (1992) Effects of *Astragalus membranaceus* and *Tripterygium hypoglancum* on natural killer cell activity of peripheral blood mononuclear in systemic lupus erythematosus. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 12:679-671.
166. Zheng R, Deng Y, Chen Y, Fan J, Zhang M, Zhong Y, Zhu R, Wang L (2012) Astragaloside IV attenuates complement membranous attack complex induced podocyte injury through the MAPK pathway. *Phytother Res* 26:892–898.
167. Zhong L, Wang ZF, Wen DJ (2013). Experimental research on the anti-aging effects of astragalus polysaccharides. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*, 29: 350-352.
168. Zhou R, Xu L, Ye M, Liao M, Du H, Chen H (2014) Formononetin inhibits migration and invasion of MDA-MB-231 and 4T1 breast cancer cells by suppressing MMP-2 and MMP-9 through PI3K/AKT signaling pathways. *Horm Metab Res* 46:753–760.
169. Zhu J, Zhang H, Zhu Z, Zhang Q, Ma X, Cui Z, et al. (2015). Effects and mechanism of flavonoids from *Astragalus complanatus* on breast cancer growth. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 388: 965-972.
170. Zhu X, Zhu B (2007). Mechanisms by which *Astragalus membranaceus* injection regulates hematopoiesis in myelosuppressed mice. *Phytother Res*, 21: 663-667. A



MeaPharma s.c. Lublin
Tel. +48 606 729 679 , +48 665 815 388
www.meapharma.pl