

Papéis do terpenóide Astragalosídeo IV em estados alterados do sistema nervoso: uma revisão atualizada

Roles of terpenoid Astragaloside IV in altered states of the nervous system: an updated review

Papeles del terpenoide Astragaloside IV en estados alterados del sistema nervioso: una revisión actualizada

Recebido: 05/04/2022 | Revisado: 14/04/2022 | Aceito: 18/04/2022 | Publicado: 22/04/2022

Marco Aurelio M. Freire

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6483-0498>

Universidade do Estado do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: freire.m@gmail.com

Gabriel S. Rocha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7101-8492>

Universidade do Estado do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: gabriel.rocha9295@gmail.com

Ianara M. Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7568-0248>

Universidade do Estado do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: ianara.nutricao@gmail.com

Lucidio C. Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2033-7546>

Universidade do Estado do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: lucidioclebeson@uern.br

Fausto P. Guzen

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5458-7236>

Universidade do Estado do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: fauguzen@unp.br

Jose Rodolfo Lopes P. Cavalcanti

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1554-3249>

Universidade do Estado do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: rodolfoolopes@uern.br

Resumo

Compostos de origem natural têm sido empregados pela espécie humana no tratamento de diversos males desde os tempos mais remotos, com muitos princípios ativos sendo isolados em anos recentes. Um desses compostos, o Astragalosídeo IV (AS-IV), obtido do extrato da raiz do *Astragalus membranaceus*, planta nativa do sudoeste do continente asiático, tem sido particularmente estudado, devido possuir propriedades farmacológicas de ação anti-inflamatória, antioxidante, antibacteriana e antiviral. Nesse sentido, a substância supracitada tem se constituído em um fármaco utilizado em diversos modelos de doenças do Sistema Nervoso Central (SNC). À luz do exposto, a presente revisão objetivou descrever os papéis dessa substância em modelos de estados alterados do SNC, notadamente nas Doenças de Alzheimer e Parkinson, acidente vascular encefálico (AVE) e lesão traumática do cérebro, condições debilitantes que resultam em um severo impacto tanto em âmbito socioeconômico quanto para os sistemas de saúde. As ações antioxidante, anti-inflamatória e antiapoptótica do AS-IV foram caracterizadas em modelos *in vitro* e *in vivo* nas diferentes patologias investigadas, indicando que essa substância emerge como um elemento importante para o tratamento de estados alterados do SNC.

Palavras-chave: Plantas medicinais; Astragalosídeo IV; Sistema Nervoso Central; Neurodegeneração; Neuroproteção; Ensino.

Abstract

Compounds of natural origin have been used by the human species in the treatment of various diseases since the most remote times, with many active principles being isolated in recent years. One of these compounds, Astragaloside IV (AS-IV), obtained from the root extract of *Astragalus membranaceus*, a plant native to southwestern Asia, has been particularly studied, possessing anti-inflammatory, antioxidant, antibacterial and antiviral properties. In this sense, the aforementioned substance has become a component used in several models of Central Nervous System (CNS) diseases. In light of this, the present review aimed to describe the roles of this substance in models of altered states of the CNS, focusing on Alzheimer's and Parkinson's Diseases, stroke and traumatic brain injury, debilitating conditions that result in a severe impact on both socioeconomic and health care systems. The antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic actions of

AS-IV were characterized in both *in vitro* and *in vivo* models in the distinct pathologies investigated, indicating that this substance emerges as an important element for the treatment of altered states of the CNS.

Keywords: Medicinal plants; Astragaloside IV; Central Nervous System; Neurodegeneration; Neuroprotection; Teaching.

Resumen

Los compuestos de origen natural han sido utilizados por la especie humana en el tratamiento de diversas enfermedades desde los tiempos más remotos, aislándose numerosos principios activos en los últimos años. Uno de estos compuestos, el Astragalosido IV (AS-IV), obtenido del extracto de raíz de *Astragalus membranaceus*, una planta originaria del suroeste de Asia, ha sido particularmente estudiado, poseyendo propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, antibacterianas y antivirales. En este sentido, la mencionada sustancia se ha convertido en un componente utilizado en varios modelos de enfermedades del Sistema Nervioso Central (SNC). A la luz de esto, la presente revisión tuvo como objetivo describir los papeles de esta sustancia en modelos de estados alterados del SNC, en particular las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, accidente cerebrovascular y lesión cerebral traumática, condiciones debilitantes que resultan en un impacto severo tanto en los sistemas socioeconómicos como de atención médica. Las acciones antioxidantes, antiinflamatorias y antiapoptóticas de AS-IV se caracterizaron en modelos *in vitro* e *in vivo* en las diferentes patologías investigadas, lo que indica que esta sustancia emerge como un elemento importante para el tratamiento de estados alterados del SNC.

Palabras clave: Plantas medicinales; Astragalosido IV; Sistema Nervioso Central; Neurodegeneración; Neuroprotección; Enseñanza.

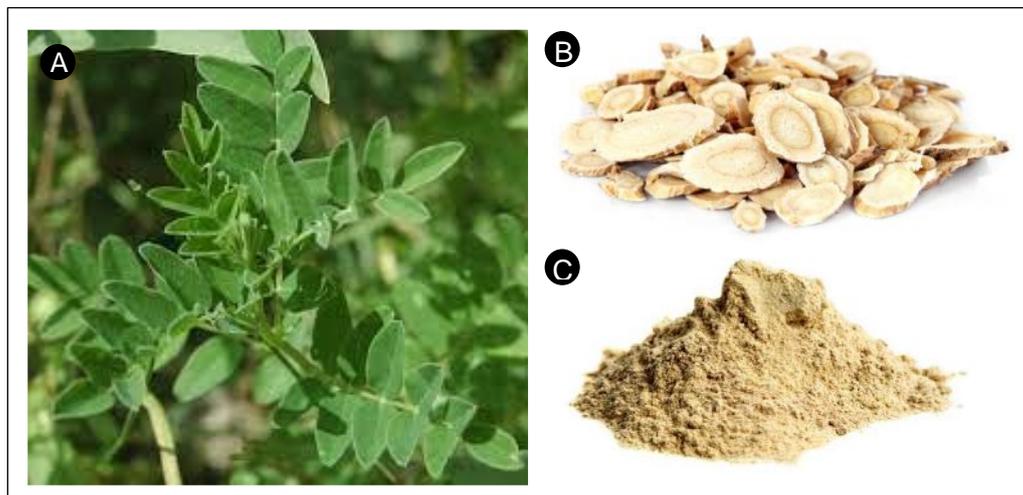
1. Introdução

Empiricamente sabe-se desde os tempos mais remotos que a cura para diversos males pode ser obtida a partir de compostos de origem natural. Em anos recentes vários princípios ativos vêm sendo isolados, com consequente caracterização de suas propriedades e mecanismos de ação em estados alterados (Dev & Pathak, 2021). Nesse sentido, um aumento significativo na utilização de elementos naturais na prática médica tem sido observado, visando o tratamento de diversas alterações fisiológicas, incluindo doenças que acometem o Sistema Nervoso Central (SNC) (Hsieh et al., 2014; Uddin & Zidorn, 2020). Deste modo, a medicina complementar e alternativa vem se difundindo mundialmente, com os suplementos herbais sendo empregados no tratamento de estados alterados do SNC, de modo geral apresentando poucos efeitos colaterais. Assim, muitas espécies vegetais emergiram como fontes potenciais de fármacos considerados de aplicação segura e de ação bastante eficaz para o tratamento tanto de patologias que acometem o SNC de modo estrutural quanto com ações efetivas em relação a distúrbios psíquicos (Amoateng et al., 2018; Hajiaghaee & Akhondzadeh, 2018; Sarris, 2018; Shi et al., 2021; Suk, 2005).

Nesse contexto, uma das substâncias mais utilizadas atualmente como fármaco é o Astragalosídeo IV (AS-IV), um dos principais compostos do extrato aquoso do *Astragalus membranaceus*, uma planta perene do grupo das Angiospermas, de floração nativa, pertencente à família das leguminosas (Fabaceae) (Li et al., 2017a), também conhecida como *Astragali radix* (Figura 1). Sua utilização é muito presente na medicina tradicional chinesa (Gong et al., 2018), sendo conhecido como Huang-qi (em chinês, 'líder amarelo'), originário das porções norte e leste da Mongólia e da China e que se desenvolve especialmente em regiões de clima semiárido, estando distribuída notadamente nas porções central e sudoeste da Ásia (Chaudhary et al., 2008). O astragalus é considerado uma das ervas medicinais mais importantes no continente asiático, com 2.500 a 3.000 espécies pertencendo ao gênero *Astragalus*, sendo este o maior gênero de plantas com flores do mundo. No entanto, apenas duas delas são empregadas em práticas medicinais: o citado *Astragalus membranaceus* e o *Astragalus mongholicus* (Gao et al., 2007).

O *A. membranaceus*, em particular, é usado como tônico contra anemia e fadiga na Ásia desde os tempos antigos, atuando como indutor do aumento da diurese para tratamento de edemas (Kim et al., 2003) e como prevenção de efeitos colaterais decorrentes de quimioterapia (Zee-Cheng, 1992) e de fibrose hepática (Li et al., 1998), além de atuar como fator de regeneração de nervos periféricos (Lu et al., 2010).

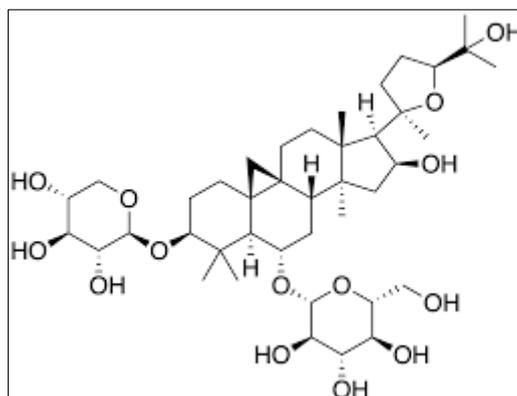
Figura 1. *Astragalus membranaceus*. A. Aspecto geral da planta nativa. B. Raiz. C. Extrato em forma de pó.



Fonte: Wikipédia commons.

Como mencionado, o isoflavonóide AS-IV é um dos principais constituintes bioativos do *A. membranaceus* (Song et al., 2004), com as saponinas, os polissacarídeos, aminoácidos, oligoelementos (Ma et al., 2002), além do ácido gama amino butírico (GABA), que atua como o principal neurotransmissor inibitório no SNC (Somogyi et al., 1998), também sendo identificados. Quimicamente, os astragalosídeos constituem uma classe de substâncias naturais denominadas cicloartanos triterpenóides, possuindo quatro subtipos principais (AS-I, II, III e IV) (Kwon et al., 2013), com o citado AS-IV sendo um triterpeno glicosídeo do tipo cicloartano, de fórmula molecular $C_{14}H_{68}O_{14}$ (Zhang et al., 2020) (Figura 2). Os triterpenos constituem um grande grupo de compostos formados por 4 ou 5 anéis de 30 carbonos, pertencendo ao grupo da saponina (Moses et al., 2014).

Figura 2. Estrutura química do Astragalosídeo IV.



Fonte: Wikipédia commons.

Estudos apontam que os flavonóides atuam inibindo o processo de neuroinflamação através de uma atenuação da ativação microglial e da liberação de citocina associada, além da expressão de iNOS, produção de óxido nítrico e NADPH oxidase (veja Spencer et al., 2012), além de participarem de processos de neuroplasticidade (Cichon et al., 2020), fenômeno conhecido desde os estudos pioneiros de Santiago Ramón y Cajal (Freire, 2006). O AS-IV, em particular, possui propriedades farmacológicas de ação protetora em condições patológicas associadas à sua capacidade anti-inflamatória, antioxidante, antibacteriana e antiviral (Adesso et al., 2018; Li et al., 2017a; Maleki et al., 2019; Shang et al., 2011; Costa et al., 2019; Ullah et al., 2020), atuando como

imunomodulador e imunorestaurador em modelos *in vitro* e *in vivo* (Cho & Leung, 2007), com ações também no trato digestivo, no tratamento do diabetes e em alterações miocárdicas (Adesso et al., 2018; Liu et al., 2017; Yang et al., 2013).

Baseado no exposto, a presente revisão tem como objetivo descrever as ações do AS-IV em modelos de estados alterados do SNC, *in vivo* e *in vitro*, com foco em seu papel neuroprotetor.

2. Metodologia

O presente estudo corresponde a uma revisão do tipo narrativa, de natureza qualitativa, baseada em levantamento bibliográfico em bases de dados, englobando estudos experimentais *in vivo* e *in vitro* e também revisões de literatura sobre a ação do AS-IV no SNC.

Segundo Rother (2007), a revisão do tipo narrativa visa caracterizar e discutir, à luz da literatura, o estado da arte a respeito de determinado tema ou assunto, não empregando uma metodologia específica para a busca das referências que lhe servem de base, sendo assim de natureza eminentemente qualitativa. Nesse sentido, de acordo com Cesarin et al. (2020), tal modalidade de estudo objetiva a busca por atualizações no campo escolhido de modo mais aberto, permitindo, em face de seu caráter não sistemático, que uma abordagem mais subjetiva seja empregada pelos investigadores em relação aos critérios adotados para a seleção dos documentos a serem utilizadas na pesquisa, não necessitando esgotar as fontes de informação para a estruturação do arcabouço teórico que se pretende abordar.

À luz do exposto, o levantamento da literatura utilizada no presente trabalho se deu a partir da consulta às bases de dados Lilacs (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências Sociais e da Saúde) e Scielo (Scientific Electronic Library OnLine), com o emprego dos seguintes descritores em língua portuguesa, utilizando-se o operador booleano AND: Astragalosídeo IV AND Sistema Nervoso Central, Astragalosídeo IV AND Neurodegeneração e Astragalosídeo IV AND Neuroproteção, de modo a identificar estudos que contemplassem as combinações supracitadas, porém sem listá-los em sua integralidade, respeitando o caráter aberto próprio de uma revisão do tipo narrativo.

3. Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa, inicialmente descrita pelo psiquiatra alemão Alois Alzheimer em 1906 (Drouin & Drouin, 2017), caracterizada por alterações cognitivas, déficits funcionais e comportamentais de caráter progressivo e irreversível (Apostolova, 2016), acometendo mais de 50 milhões de indivíduos em âmbito global (Brejyyeh & Karaman, 2020). O comprometimento cerebral decorrente da DA afeta a capacidade do indivíduo de realizar atividades cotidianas (Alzheimer's Association, 2015), resultando em impacto socioeconômico severo e causando sobrecarga nos sistemas de saúde (Takizawa et al., 2015).

Os principais achados histopatológicos associados à DA são as placas senis, formadas por agregados de proteína beta amiloide (A β), e os emaranhados neurofibrilares, decorrentes da fosforilação da proteína tau (Perl, 2010). A formação da A β ocorre a partir da proteína precursora de amiloide (PPA) pela ação de duas proteínas, β e α secretases, com o produto da β gerando amiloide tóxico (Fauci et al., 2008). Também parecem estar envolvidas na manutenção do ciclo da doença o processo de neuroinflamação (Morales et al., 2014), a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) (Patten et al., 2010) bem como a redução da atividade de enzimas antioxidantes (Xiao et al., 2000).

Dado seu efeito neuroprotetor, os mecanismos de ação do AS-IV vem sendo estudados em modelos experimentais de DA. Em um estudo recente em um modelo de camundongos com DA induzido por A β oligomérico (oA β) usando diferentes doses de AS-IV (20, 40 e 80 mg/kg) administradas por via intragástrica uma vez ao dia após injeção intracerebroventricular de oA β , Chen et al. (2021) demonstraram através de experimentos comportamentais, incluindo o teste de reconhecimento de objeto novo e o teste do labirinto aquático de Morris, que a administração de AS-IV diminuiu significativamente o comprometimento cognitivo

induzido por $\text{oA}\beta$ de uma maneira dose-dependente. Além disso, os níveis aumentados de ROS, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1 β (IL-1 β) e IL-6 em tecidos hipocâmpais induzidos pela injeção de $\text{oA}\beta$ foram notavelmente inibidos após o tratamento com AS-IV, associados a uma diminuição da ativação microglial e do dano neuronal pela ação do fármaco, bem como a redução da expressão da proteína $\text{oA}\beta$ suprarregulada das subunidades da NADPH oxidase, demonstrando que o AS-IV pode atuar diminuindo o comprometimento cognitivo, neuroinflamação e dano neuronal.

Durante a produção da $\text{A}\beta$ pode-se estabelecer a relação do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma (PPAR γ) na inibição da atividade do gene promotor BACE1, enzima responsável pela clivagem da proteína precursora do sítio β amilóide (Chan et al., 2009; Sastre et al., 2006). A inibição da BACE1 pela PPAR γ torna-se um fator positivo pois diminui assim os níveis de amilóide β , observando-se que um agonista do PPAR γ pode modular o processamento da APP através da regulação da β -secretase. Esse mecanismo explica um dos efeitos benéficos do AS-IV observado no estudo de Wang et al. (2017), que mostraram que o terpenóide foi capaz de aumentar a atividade de PPAR γ e inibir assim a BACE1 *in vitro*, resultando na diminuição significativa dos níveis de $\text{A}\beta$. Além disso, o tratamento *in vivo* com AS-IV aumentou a expressão de PPAR γ e reduziu os níveis de $\text{A}\beta$ no cérebro de ratos APP/PS1, bem como a formação de placa neurítica.

Em um experimento *in vivo*, Wang et al. (2021) demonstraram que a infusão de $\text{A}\beta$ produziu fenótipos semelhantes a AD em camundongos, incluindo comprometimento da memória de medo, perda neuronal, hiperfosforilação de tau, neuroinflamação e déficits sinápticos no hipocampo. A expressão de PPAR γ , assim como o BDNF, também foi reduzida no hipocampo de camundongos do tipo DA. Por outro lado, o AS-IV diminuiu o comprometimento da memória induzido pela infusão de $\text{A}\beta$, inibiu a perda neuronal e a fosforilação da tau, preveniu os déficits sinápticos e também preveniu a redução induzida por infusão de $\text{A}\beta$ de PPAR γ e BDNF, indicando que o AS-IV pode prevenir fenótipos do tipo DA possivelmente via regulação do PPAR γ .

Em um estudo desenvolvido com um modelo de células PC12 tratadas com $\text{A}\beta_{25-35}$, Ma & Xiong (2019) observaram que os grupos tratados com AS-IV apresentaram menor degradação celular em um modelo de DA, a partir da investigação do papel da p38 MAPK, que é via de sinalização da proteína quinase p38 ativada por mitógeno (p38 MAPK) e está envolvida principalmente no estresse do retículo endoplasmático (ERS), evento importante no desenvolvimento da DA (Kheiri et al., 2018; Li et al., 2018). Os autores constataram que o efeito positivo do AS-IV pode ser causado por diminuições nos níveis de ROS, que podem inibir a via de sinalização p38 MAPK, suprimindo o ERS em células PC12 tratadas com $\text{A}\beta_{25-35}$.

Haiyan et al. (2016), por sua vez, investigaram a possibilidade do tratamento com AS-IV promover proliferação e diferenciação de células-tronco neurais (NSCs) enxertadas. Nesse estudo, as células NSCs originárias do hipocampo de ratos e embriões foram tratadas com AS-IV, e após enxertadas no hipocampo de ratos com DA, foi observado melhora no comprometimento cognitivo, com melhora na memória e aprendizagem, favorecendo a diferenciação e proliferação das NSCs.

Sun et al. (2014) também demonstraram que o AS-IV pode proporcionar melhor viabilidade celular mesmo na presença de $\text{A}\beta_{1-42}$. Em seu estudo, os autores descreveram que as células SK-N-SH tratadas com $\text{A}\beta_{1-42}$ durante 24 horas apresentaram maiores níveis de apoptose e menor viabilidade celular. Após tratamento com AS-IV em concentrações de 25 e 50 μM , os autores observaram uma diminuição dos níveis de ROS e geração da enzima superóxido dismutase (SOD), bem como redução no número de células apoptóticas. Na mesma linha, Chang et al. (2016) investigaram a ação de AS-IV no córtex cerebral após infusão de $\text{A}\beta$, constatando que a administração diária de 40 mg/kg do composto fitoterápico durante 14 dias reduziu os níveis de morte apoptótica em células corticais, indicando seu efeito protetor.

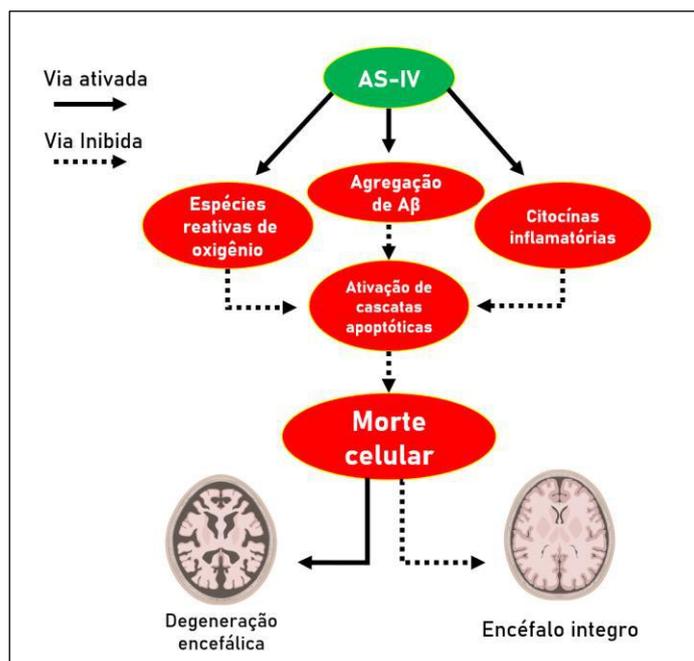
Wang et al. (2020) caracterizaram a supressão da expressão de PPAR γ e BDNF e inibição da fosforilação do receptor de tirosina quinase B (TrkB) em neurônios hipocâmpais *in vitro* pelo $\text{oA}\beta$, mostrando que o tratamento com AS-IV foi capaz de reverter tais alterações, com os efeitos protetores do AS-IV sendo bloqueados com a inibição do PPAR γ . *In vivo*, os autores evidenciaram que o AS-IV melhorou o comprometimento da memória induzido pelo $\text{oA}\beta$, além de reduzir a morte celular apoptótica dos neurônios hipocâmpais. Além disso, o AS-IV suprimiu a redução induzida por $\text{A}\beta$ no BDNF ao promover a

ativação do PPAR γ no hipocampo, indicando que o AS-IV previne o comprometimento da memória induzido por A β O e a morte neuronal apoptótica no hipocampo, possivelmente pela ativação da via de sinalização PPAR γ /BDNF.

Em um estudo *in vivo*, Pan et al. (2018) investigaram a ação do AS-IV em diferentes concentrações (5, 25 e 50 mg/kg/dia) durante 5 dias consecutivos na aprendizagem espacial e memória de ratos adultos após injeção intracerebroventricular de A β 1-42 no hipocampo, avaliando também a atividade das enzimas antioxidantes SOD, glutathiona peroxidase (GSH-px) e catalase (CAT) após ação da A β 1-42. O teste do labirinto aquático de Morris indicou que o tratamento com AS-IV protegeu os animais do comprometimento da aprendizagem espacial e perda da memória induzidos pela A β 1-42. Além disso, as atividades das enzimas SOD, GSH-px e CAT diminuídas por A β 1-42 também foram restauradas pelo tratamento com AS-IV. Os autores descrevem ainda que a ação do AS-IV diminuiu significativamente os níveis de TNF- α e IL-1 β no hipocampo nos animais tratados com A β 1-42. Tais achados indicam que o AS-IV contribui na melhoria de aspectos concernentes à melhoria da memória espacial pela diminuição do estresse oxidativo e neuroinflamação induzida por A β 1-42.

A Figura 3 ilustra a ação do AS-IV na inibição de fatores envolvidos com a morte celular associada ao comprometimento cerebral na DA.

Figura 3. Ilustração esquemática mostrando a atuação do AS-IV na inibição do aumento de espécies reativas de oxigênio, agregação de proteína β -amilóide e citocinas inflamatórias, fatores que levam à ativação de cascatas apoptóticas que levam à morte celular, contribuindo para a progressão da doença de Alzheimer.



Fonte: Autores (confeccionada em BioRender.com).

4. Doença de Parkinson

A doença de Parkinson (DP) é uma patologia neurodegenerativa que afeta especificamente os neurônios dopaminérgicos da substância negra parte compacta (SNpc) (Freire & Santos, 2010; Silva et al., 2021). A DP foi primeiramente descrita pelo médico britânico James Parkinson no início do século XIX, tendo sido inicialmente definida como paralisia agitante (Parkinson, 2002). Essa patologia acomete predominantemente pessoas acima dos 60 anos de idade, sendo a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente, atrás apenas da doença de Alzheimer (Hirsch et al., 2016). A disfunção da SNpc está diretamente relacionada à inibição permanente da via direta e abertura acentuada da via indireta do circuito motor dos núcleos da base, causando problemas

relacionados à motricidade como bradicinesia, tremor e rigidez (Wu et al., 2012). Além dos sintomas motores característicos, sintomas não motores também podem estar presentes, tais como distúrbios do sono, hiposmia, constipação, declínio cognitivo e alterações de humor (Armstrong & Okun, 2020).

Em nível celular, a degeneração da SNpc é caracterizada principalmente pelo acúmulo de corpos de Lewy formados pelo agregamento de filamentos da proteína α -sinucleína. Este fenômeno causa distúrbios na comunicação com outras células, levando à morte celular em casos mais avançados (Stojkowska et al., 2018). A DP afeta não somente as células neuronais; Halliday e Stevens (2011) apontam que as células da glia também são comprometidas na DP, podendo ser o primeiro grupo celular afetado, uma vez que em estágios iniciais da doença os astrócitos já apresentam acúmulo de α -sinucleína, que por consequência levam à ativação microglial, que através de mecanismos inflamatórios lesam os neurônios da SNpc.

Uma vez que os astrócitos, além dar suporte mecânico para os neurônios, também realizam o tamponamento de cálcio, metabolismo de neurotransmissores, regulação do metabolismo energético, neurogênese, formação sináptica dentre outras funções, o comprometimento dessas células tem um reflexo significativo na atividade e sobrevivência dos neurônios (Kuter et al., 2020). O glutamato é o neurotransmissor excitatório em maior abundância no SNC, tendo os astrócitos como elemento fundamental para a sua captação e metabolismo após a sinapse (Zhou & Danbolt, 2014). Em caso de degeneração astrocitária os neurônios da SNpc sofrem uma sobrecarga de glutamato que leva ao influxo exacerbado de íons cálcio através principalmente dos receptores transmembrana do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA). O excesso intraneuronal de cálcio causa excitotoxicidade, desencadeando cascatas pró-apoptóticas (Iovino et al., 2020).

O componente genético desempenha um papel crucial na gênese da DP, tendo sido identificados 90 sinais significativos independentes em todo o genoma em 78 *locus*, incluindo 38 sinais de risco independente em 37 novos *locus*. Essas variantes explicaram 26-36% do risco hereditário da DP (Nalls et al., 2019). As mutações mais conhecidas por estarem diretamente relacionada a DP ocorrem nos genes SNCA, PRKN, PARK7, LRRK2 e PINK1. Cada uma dessas mutações causa degeneração da SNpc por mecanismos moleculares distintos (Blauwendraat et al., 2020).

Além da questão genética, o ambiente também pode contribuir diretamente para o desenvolvimento da DP. A exposição excessiva a metais pesados, pesticidas e o uso anfetaminas está atrelada a danos na SNpc, sobretudo pelo aumento da produção de radicais livres no SNC, que, por conseguinte induzem ao dano celular pelo estresse oxidativo (Ball et al., 2019). Da mesma maneira, o estilo de vida tem influência em fatores que desencadeiam esta neuropatologia. Entre alguns dos fatores de risco para DP estão estresse crônico, tabagismo (Marras et al., 2019) e obesidade (Chen et al., 2014).

Dentro deste contexto, o AS-IV pode atuar como elemento protetor das células da SNpc devido suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e anti-apoptóticas (Zhang et al., 2020). Em um estudo de Xia et al. (2017) foram avaliados os efeitos do AS-IV tanto em modelos *in vivo* como *in vitro*. Os resultados apontam que a administração do AS-IV foi capaz de reduzir as deficiências motoras causadas pela neurotoxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina (MPTP) em teste de comportamento realizado em camundongos. Adicionalmente, foi observado, *in vitro*, que o AS-IV atenuou os efeitos pró-apoptóticos gerados pelo 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina (MPP) em astrócitos, reprimindo a ação da proteína c-Jun N-terminal cinase (JNK), da Bax e da ativação da caspase-3. Corroborando com esses resultados, Zhang et al. (2012) observaram em cultura de células da linhagem SH-SY5Y tratadas com MPP a atenuação da produção de ROS, condensação nuclear e diminuição da morte celular através da supressão do aumento da razão Bax/Bcl-2 e da ativação da caspase-3 pela ação do AS-IV.

Os resultados do trabalho de Yang et al. (2019) também apontam para a mesma direção, mostrando a eficácia do AS-IV na neuroproteção contra os efeitos deletérios do MPTP. O AS-IV demonstrou ser eficaz na atenuação da ativação da micróglia e reduziu o estresse oxidativo em modelo de camundongo com MPTP. Além disso, o AS-IV inibiu significativamente a ativação do inflamossoma NLRP3 mediado por NF κ B e ativou o Nrf2 (fator de transcrição que estimula a síntese de enzimas antioxidantes) *in vivo* e *in vitro*. Xu et al. (2021) demonstraram o papel do AS-IV como neuroprotetor em células em meio de cultura com adição

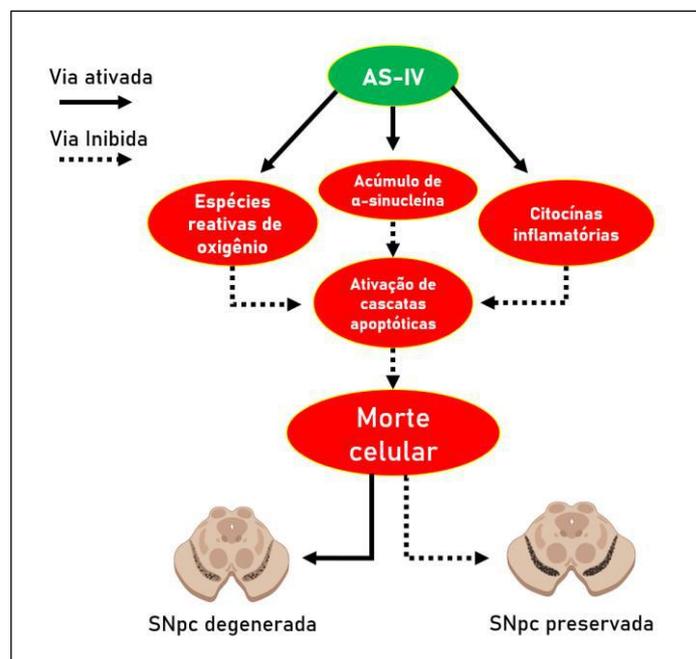
do neurotóxico 6-hidroxidopamina. A utilização de AS-IV diminuiu a apoptose, reduziu os níveis de IL-1 β , IL-6, e TNF- α (citocinas pró-inflamatórias) e produção de ROS; além disso, o AS-IV mediou a ativação da via JAK2/STAT3, via que por sua vez está relacionada com sobrevivência e crescimento celular. Em outro estudo, Chan et al. (2009) mostraram que o AS-IV por si só foi capaz de promover o crescimento de neuritos em neurônios nigrais *in vitro*.

O AS-IV da mesma maneira pode agir na neuroproteção atuando em outras vias de sinalização conexas à apoptose. Como visto por Ge et al. (2020), o AS-IV interfere na morte celular induzida pelo estresse do retículo endoplasmático na DP, a partir da diminuição da expressão da proteína homóloga do C/EBP (CHOP) restringindo a expressão de lincRNA-p21 em modelo de DP, inibindo assim a apoptose neuronal. De forma diferente, Liu et al. (2017) utilizaram peróxido de hidrogênio com o intuito de causar lesão celular através do estresse oxidativo, com os grupos em que foi adicionado o AS-IV apresentando inibição da expressão da α -sinucleína por meio da via de sinalização da proteína quinase ativada por mitógeno p38 (MAPK).

Outro ponto a se destacar é que o AS-IV pode retardar a senescência dos astrócitos da SNpc por promover mitofagia, reduzindo a acumulação de mitocôndrias danificadas, como também a produção de ROS. Desta forma, os astrócitos podem manter-se dando suporte aos neurônios nigrais por mais tempo, evitando sobrecargas e assim aumentando a meia vida celular, emergindo como uma estratégia promissora para o tratamento da DP associada ao envelhecimento (Xia et al., 2020).

A Figura 4 sumaria alguns dos aspectos relacionados à ação do AS-IV na inibição de fatores deletérios que resultam em morte neuronal na SNpc, diretamente associada à DP.

Figura 4. Esquema mostrando a atuação do AS-IV na inibição do aumento de espécies reativas de oxigênio, acúmulo de α -sinucleína e citocinas inflamatórias, fatores que levam à ativação de cascatas apoptóticas que desencadeiam morte celular na SNpc, contribuindo para o desenvolvimento da doença de Parkinson.



Fonte: Autores (confeccionada em BioRender.com).

5. Acidente Vascular Encefálico

O acidente vascular encefálico (AVE) é uma das principais causas de morte em âmbito global (Feigin et al., 2014), afetando aproximadamente 15 milhões de pessoas anualmente e resultando em cerca de 6 milhões de óbitos (Seshadri et al., 2006;

Woodruff et al., 2011), com consequente impacto socioeconômico (Katan & Luft, 2018). Idade, sexo, doenças cardiovasculares, doenças crônicas (diabetes, hipertensão), obesidade, estresse e tabagismo são elencados como os principais fatores potencializadores do risco do aparecimento de um AVE (Sacco, 1997; Turim et al., 2016; Custódio et al., 2021). Em decorrência de sua ação neuroprotetora, o papel do AS-IV tem sido investigado em modelos de AVE (Li et al., 2017b), focando especialmente em sua ação em relação à permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE) e ao controle do edema tecidual (Qu et al., 2009).

Em um estudo de isquemia e reperfusão a partir da oclusão da artéria cerebral média e de privação e reoxigenação em ratos, Zhang et al. (2019) avaliaram a ação neuroprotetora do AS-IV *in vivo* e *in vitro*. Segundo os autores, a administração do fármaco *in vivo* atuou reduzindo o volume da região infartada, com uma retração da lesão tecidual e consequente melhoria na pontuação neurológica, aumentando a viabilidade celular e equilibrando a expressão das proteínas regulatórias da permeabilidade da membrana externa da mitocôndria Bax (pró-apoptótica) e Bcl-2 (anti-apoptótica), deste modo reduzindo os níveis de morte apoptótica *in vitro*, indicando o papel protetor do AS-IV no processo de preservação tecidual após dano isquêmico.

Sun et al. (2020a), por sua vez, investigaram a ação do AS-IV após AVE em um modelo de isquemia fotoquímica, seguida de administração intravenosa do fármaco ao longo de três dias, avaliando seus efeitos cognitivos e também sobre a neurogênese hipocampal *in vitro* e *in vivo*, além da expressão de interleucina-17 (IL-17), uma citocina indutora da secreção de quimiocinas que atuam no recrutamento de neutrófilos. O estudo demonstrou que a ação do AS-IV resultou em uma melhora significativa dos déficits cognitivos induzidos pelo AVE, além de incremento morfológico nos neurônios hipocampais e diminuição da expressão de IL-17, sugerindo que o AS-IV pode atuar como elemento importante no processo de neurogênese no sistema nervoso após lesão isquêmica. O mesmo grupo, em um estudo congruente, avaliou a ação do AS-IV, administrado intravenosamente, sobre o mecanismo apoptótico induzido por AVE também em camundongos, além de avaliar o papel do AS-IV em cultura de células-tronco neurais quando combinado com IL-17A recombinante (Sun et al., 2020b). Os resultados do estudo indicam que o AS-IV atuou como inibidor apoptótico e promotor da neurogênese, contribuindo como fator ansiolítico após o AVE, além de diminuir os níveis de IL-17 *in vitro*, o que contribui para a neurogênese supracitada.

Em um estudo recente em cultura, Yang et al. (2021) analisaram o efeito protetor do AS-IV sobre a ativação astrocítica induzida por privação de glicose e oxigênio, seguida de reoxigenação. De acordo com os autores, a cultura de astrócitos submetida ao processo lesivo apresentou um número de células em processo apoptótico bem mais elevado quando comparada com a preparação que recebeu o AS-IV, atestando o papel protetor do composto, com tal evento podendo estar associado à diminuição dos níveis de SOD, bem como auxiliando na restauração morfológica das células submetidas à privação de glicose/oxigênio. Deste modo, o estudo aponta que a ação protetora do AS-IV decorre de seu papel inibidor do estresse oxidativo e das vias ativadoras de morte apoptótica.

Ao avaliarem a ação do AS-IV sobre o comprometimento da BHE, induzida por lipopolissacarídeo (LPS) em camundongos, Li et al. (2018) demonstram que a ação do fármaco atenua o aumento da permeabilidade induzida pelo LPS através da redução do extravasamento da fluoresceína de sódio, além de atuar como inibidor de resposta inflamatória, impedindo também a adesão de monócitos em células da linha celular endotelial cerebral bEnd.3. Em conjunto, os resultados do estudo sugerem um importante papel do AS-IV no processo de neuroproteção e manutenção da integridade da BHE.

Para revisões sobre os papéis neuroprotetor, anti-inflamatório, antiapoptótico e antioxidante do AS-IV em modelos de AVE, veja Wang et al. (2017) e Kang et al. (2021).

6. Lesão Traumática no SNC

Dentre as principais causas de incapacidade e morte em todo o mundo atualmente, as lesões cerebrais traumáticas agudas se apresentam como predominantes, afetando especialmente jovens e adultos em idade produtiva (Popernack et al. 2015; Dewan et al. 2018). Com base em projeções do Global Burden of Disease (GBD), a incidência de traumatismo cranioencefálico (TCE)

aumentará de modo significativo ao longo das próximas décadas, sobretudo por causa do aumento da densidade populacional e do uso de bicicletas e veículos automotores como meios de locomoção (GBD, 2019), com o TCE resultando em morbidade e incapacidade tanto em países com índice de desenvolvimento humano elevado quanto naqueles com populações predominantemente de baixa renda (Dewan et al. 2018; Jiang et al. 2019; Freire & Falcão, 2020; Ortiz-Prado et al. 2020).

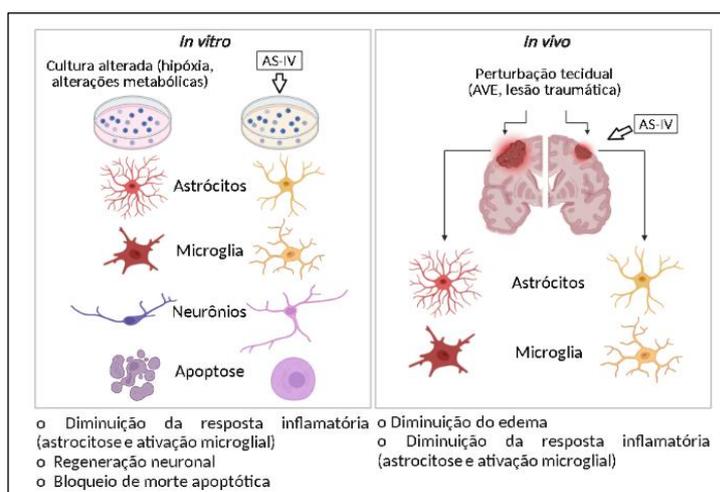
A lesão traumática aguda induz processo inflamatório, excitotoxicidade e morte celular necrótica e apoptótica (Kunz et al., 2010; Freire, 2012), com modelos animais utilizando terapias com compostos naturais sendo atualmente testados, buscando reduzir os efeitos danosos da lesão no tecido nervoso. Nesse sentido, Yang et al. (2014) avaliaram os efeitos terapêuticos do AS-IV em um modelo de lesão cerebral traumática em ratos, apontando a ação benéfica desse composto a partir da atenuação do processo de contusão cerebral induzida pelo trauma, bem como diminuição da morte neuronal apoptótica, associados a uma melhora na função motora. Os autores apontam a ação anti-inflamatória do AS-IV como fator importante no processo, evidenciada pela diminuição da ativação microglial e da superexpressão microglial do TNF- α induzida pelo trauma mecânico.

Na mesma linha, Chio et al. (2016) avaliaram a ação do AS-IV sobre a ativação microglial após lesão cerebral traumática também em ratos, investigando seu efeito sobre a expressão microglial do fator de crescimento transformador beta 1 (TGF- β 1), um regulador de diversos processos subjacentes a lesões traumáticas. Os autores apontam uma correlação entre a lesão cerebral, evidenciada pelo volume de contusão cerebral e escore de gravidade neurológica, e a expressão microglial de TGF- β 1, com o AS-IV reduzindo o volume da contusão e a ativação da microglia contendo TGF- β 1, caracterizando sua ação anti-inflamatória benéfica.

Avaliando a ação do AS-IV após lesão traumática na medula espinal *in vitro* e *in vivo*, Lin et al. (2020) revelaram que a supressão de mTORC1 pelo composto tanto em células neuronais quanto em células microgliais reduz os processos de inflamação e autofagia das células neuronais, protegendo-as da morte celular apoptótica *in vitro*. Já *in vivo*, os autores demonstram que a injeção intraperitoneal de AS-IV após uma lesão medular traumática promove recuperação tecidual e funcional nos animais, sugerindo que o AS-IV pode ser empregado como uma terapia eficiente em processos de lesão medular.

A Figura 5 ilustra de modo sumariado alguns dos aspectos relacionados à ação do AS-IV *in vivo* e *in vitro*.

Figura 5. Ilustração sumariada das ações do AS-IV no tecido nervoso após lesão traumática ou AVE, atuando na diminuição do edema tecidual *in vivo*, da resposta inflamatória, no bloqueio de morte apoptótica e na regeneração neuronal *in vitro*.



Fonte: Autores (confeccionada em BioRender.com).

7. Considerações Finais

Condições neurológicas alteradas agudas e crônicas, sejam decorrentes de estados patológicos ou de lesões traumáticas, resultam em um severo impacto tanto em âmbito socioeconômico quanto para os sistemas de saúde. À luz disso, o restabelecimento

de uma melhor condição fisiológica dos indivíduos afligidos por tais alterações emerge como um grande desafio médico. Deste modo, a busca pela identificação e caracterização de compostos de origem natural que auxiliem na melhoria do estado clínico dessas pessoas tem se intensificado em anos recentes.

Nesse sentido, a caracterização dos papéis antioxidante, anti-inflamatório e antiapoptótico do AS-IV têm sido realizada em modelos *in vitro* e *in vivo* em diferentes condições neuropatológicas, como as doenças de Alzheimer, Parkinson, acidente vascular encefálico e lesão traumática do SNC. Os achados indicam que essa substância emerge como um elemento importante para o tratamento de estados alterados do SNC.

Em face do exposto, os papéis benéficos do AS-IV devem ser mais bem caracterizados em futuros estudos experimentais *in vivo* e *in vitro* que englobem alterações morfofisiológicas no SNC e também a partir de estudos pré-clínicos e clínicos de longa duração, devendo se considerar também ensaios envolvendo a combinação dessa substância com outros compostos naturais que apresentem propriedades neuroprotetoras.

Agradecimentos

Este estudo é parte dos requisitos para a obtenção do grau de Doutor em Ciências Fisiológicas por Marco Aurelio M. Freire junto ao Programa de Pós-graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas, Sociedade Brasileira de Fisiologia (SBF)/Universidade do Estado do Rio Grande do Norte (UERN), com o autor citado sendo recebedor de uma bolsa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Referências

- Adesso, S., Russo, R., Quaroni, A., Autore, G. & Marzocco, S. (2018). Astragalus membranaceus extract attenuates inflammation and oxidative stress in intestinal epithelial cells via NF- κ B activation and Nrf2 response. *International Journal of Molecular Sciences* 19(3), 800. 10.3390/ijms19030800.
- Akhondzadeh, S. & Abbasi, S. H. (2006). Herbal medicine in the treatment of Alzheimer's disease. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias* 21, 113-118. 10.1177/153331750602100211.
- Alzheimer's Association (2015). Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia* 11, 332-384. 10.1016/j.jalz.2015.02.003.
- Amoateng, P., Quansah, E., Karikari, T. K., Asase, A., Osei-Safo, D., Kukuia, K. K. E., Amponsah, I. K. & Nyarko, A. N. (2018). Medicinal plants used in the treatment of mental and neurological disorders in Ghana. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2018, 8590381. 10.1155/2018/8590381.
- Apostolova, L. G. (2016). Alzheimer disease. *Continuum (Minneapolis Minn.)* 22 (2 Dementia), 419-434. 10.1212/CON.0000000000000307.
- Armstrong, M. J. & Okun, M. S. (2020). Diagnosis and treatment of Parkinson disease: A review. *JAMA* 323, 548-560. 10.1001/jama.2019.22360.
- Ball, N., Teo, W.-P., Chandra, S. & Chapman, J. (2019). Parkinson's disease and the Environment. *Frontiers in Neurology* 10, 218. 10.3389/fneur.2019.00218.
- Blauwendraat, C., Nalls, M. A. & Singleton, A. B. (2020). The genetic architecture of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 19, 170-178. 10.1016/S1474-4422(19)30287-X.
- Breijyeh, Z. & Karaman, R. (2020). Comprehensive review on Alzheimer's disease: Causes and treatment. *Molecules* 25, 5789. 10.3390/molecules25245789.
- Casarin, S. T., Porto, A. R., Gabatz, R. I. B., Bonow, C. A., Ribeiro, J. P. & Mota, M. S. (2020). Tipos de revisão de literatura: considerações das editoras do Journal of Nursing and Health. *Journal of Nursing and Health* 10 (n.esp.), e20104031. 10.15210/JONAH.V10I5.19924.
- Cichon, N., Saluk-Bijak, J., Gorniak, L., Przyslo, L. & Bijak, M. (2020). Flavonoids as a natural enhancer of neuroplasticity - An overview of the mechanism of neurorestorative action. *Antioxidants (Basel)* 9(11), 1035. 10.3390/antiox9111035.
- Chan, W. S., Durairajan, S. S., Lu, J. H., Wang, Y., Xie, L. X., Kum, W. F., Koo, I., Yung, K. K. & Li, M. (2009). Neuroprotective effects of Astragaloside IV in 6-hydroxydopamine-treated primary nigral cell culture. *Neurochemistry International* 55, 414-422. 10.1016/j.neuint.2009.04.012.
- Chang, C. P., Liu, Y. F., Lin, H. J., Hsu, C. C., Cheng, B. C., Liu, W. P., Lin, M. T., Hsu, S. F., Chang, L. S. & Lin, K. C. (2016). Beneficial effect of Astragaloside on Alzheimer's disease condition using cultured primary cortical cells under beta-amyloid exposure. *Molecular Neurobiology* 53, 7329-7340. 10.1007/s12035-015-9623-2.
- Chaudhary, L. B., Rana, T. S. & Anand, K. K. (2008). Current status of the systematics of *Astragalus* L. (Fabaceae) with special reference to the Himalayan species in India. *Taiwania* 53, 338-355. 10.6165/tai.2008.53(4).338.

- Chen, F., Yang, D., Cheng, X.-Y., Yang, H., Yang, X.-H., Liu H.-T., Wang, R., Zheng, P., Yao, Y. & Li, J. (2021). Astragaloside IV ameliorates cognitive impairment and neuroinflammation in an oligomeric A β induced Alzheimer's disease mouse model via inhibition of microglial activation and NADPH oxidase expression. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 44(11), 1688-1696. 10.1248/bpb.b21-00381.
- Chen, J., Guan, Z., Wang, L., Song, G., Ma, B. & Wang, Y. (2014). Meta-analysis: Overweight, obesity, and Parkinson's disease. *International Journal of Endocrinology* 2014, e203930. 10.1155/2014/203930.
- Chio, C. C., Lin, M. T., Chang, C. P. & Lin, H. J. (2016). A positive correlation exists between neurotrauma and TGF- β 1-containing microglia in rats. *European Journal of Clinical Investigations* 46, 1063-1069. 10.1111/eci.12693.
- Cho, W. C. S. & Leung, K. N. (2007). In vitro and in vivo immunomodulating and immunorestorative effects of Astragalus membranaceus. *Journal of Ethnopharmacology* 113, 132-141. 10.1016/j.jep.2007.05.020.
- Costa, I. M., Freire, M. A. M., Cavalcanti, J. R. L. P., Araújo, D. P., Norrara, B., Rosa, I. M. M. M., Azevedo, E. P., Rego, A. C. M., Filho I. A. & Guzen, F. P. (2019). Supplementation with Curcuma longa reverses neurotoxic and behavioral damage in models of Alzheimer's disease: A systematic review. *Current Neuropharmacology* 17, 406-421. 10.2174/0929867325666180117112610.
- Costa, I. M., Lima, F. O. V., Fernandes, L. C. B., Norrara, B., Neta, F. I., Alves, R. D., Cavalcanti, J. R. L. P., Lucena, E. E. S., Cavalcante, J. S., Rego, A. C. M., Filho, I. A., Queiroz, D. B., Freire, M. A. M. & Guzen, F. P. (2019). Astragaloside IV supplementation promotes a neuroprotective effect in experimental models of neurological disorders: A systematic review. *Current Neuropharmacology* 17, 648-665. 10.2174/1570159X16666180911123341.
- Custodio, A. D., Morais-Filho, A. B., Gomes, A. T. N., Lobato, I. A. F., Cavalcanti, J.R.L.P., Falcao, D. & Freire, M. A. M. (2021). Epidemiological characterization of stroke cases under rehabilitation on the Brazilian Unified Health System in Mossoró, Rio Grande do Norte. *Health Sciences Journal*, 11, 70-77. 10.21876/rcshci.v11i4.1163.
- Dev, P. & Pathak, A. (2021). Neuroprotective activities of medicinal plants and natural bioactive compounds. In: *Biopharmacological Activities of Medicinal Plants and Bioactive Compounds*. Nova Science Publishers.
- Dewan, M. C., Rattani, A., Gupta, S., Baticulon, R. E., Hung, Y. C., Punchak, M., Agrawal, A., Adeleye, A. O., Shrim, M. G., Rubiano, A. M., Rosenfeld, J. V. & Park, K. B. (2018). Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *Journal of Neurosurgery* 1, 1-18. 10.3171/2017.10.JNS17352.
- Drouin, E. & Drouin, G. (2017). The first report of Alzheimer's disease. *Lancet Neurology* 16, 687. 10.1016/S1474-4422(17)30258-2.
- Fauci, A. S., Kasper, D. L., Longo, D. L., Braunwald, E., Hauser, S. L., Jameson, J. L. & Loscalzo, J. (2008). Harrison's principles of internal medicine. vol. 2. McGraw-Hill. Medical Publishing Division New York.
- Feigin, V.L., Forouzanfar, M. H., Krishnamurthi, R., Mensah, G. A., Connor, M., Bennett, D. A., Moran, A. E., Sacco, R. L., Anderson, L., Truelsen, T., O'Donnell, M., Venketasubramanian, N., Barker-Collo, S., Lawes, C. M., Wang, W., Shinohara, Y., Witt, E., Ezzati, M., Naghavi, M. & Murray, C. (2014). Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease study 2010. *Lancet* 383, 245-254. 10.1016/s0140-6736(13)61953-4.
- Freire, M. A. M. (2006). Santiago Ramón Y Cajal - O pai da neurociência moderna. *Neurociências* 3, 146-147. https://uploads.aasdap.org.br/pages/scientific-publications/2007_opai.pdf
- Freire, M. A. M. (2012). Pathophysiology of neurodegeneration following traumatic brain injury. *West Indian Medical Journal* 61, 751-755. 10.7727/wimj.2012.003.
- Freire, M. A. M. & Falcao, D. (2020). Inflammatory response, excitotoxicity and oxidative stress following Traumatic Brain Injury. In: *Recent Developments in Neurodegeneration*. Nova Science Publishers.
- Freire M. A. M. & Santos J. R. (2010). Parkinson's disease: general features, effects of levodopa treatment and future directions. *Frontiers in Neuroanatomy* 4, 146. 10.3389/fnana.2010.00146.
- Gao, Q., Li, J., Cheung, J. K. H., Duan, J., Ding, A., Cheung, A. W. H., Zhao, K., Li, W. Z., Dong, T. T. & Tsim, K. W. K. (2007). Verification of the formulation and efficacy of Danggui Buxue Tang (a decoction of Radix Astragali and Radix Angelicae Sinensis): an exemplifying systematic approach to revealing the complexity of Chinese herbal medicine formulae. *Chinese Medicine* 2, 12. 10.1186/1749-8546-2-12.
- Ge, B., Li, S. & Li, F. (2020). Astragaloside-IV regulates endoplasmic reticulum stress-mediated neuronal apoptosis in a murine model of Parkinson's disease via the lincRNA-p21/CHOP pathway. *Experimental and Molecular Pathology* 115, 104478. 10.1016/j.yexmp.2020.104478.
- Global Burden of Disease Study 2016. (2019). Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury Collaborators. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurology* 18, 56-87. 10.1016/S1474-4422(18)30415-0.
- Gong, A. G. W., Duan, R., Wang, H. Y., Kong, X. P., Dong, T. T. X., Tsim, K. W. K. & Chan, K. (2018). Evaluation of the pharmaceutical properties and value of Astragali radix. *Medicines* 5, 46. 10.3390/medicines5020046.
- Haiyan, H., Rensong, Y., Guoqin, J., Xueli, Z., Huaying, X., & Yanwu, X. (2016). Effect of Astragaloside IV on neural stem cell transplantation in Alzheimer's disease rat models. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2016, 3106980. 10.1155/2016/3106980.
- Hajiaghvae, R. & Akhondzadeh, S. (2018). Herbal medicine in the treatment of schizophrenia: A review. *Journal of Medicinal Plants* 17, 67. <https://jmp.ir/article-1-2259-en.pdf>.
- Halliday, G. M. & Stevens, C. H. (2011). Glia: Initiators and progressors of pathology in Parkinson's disease: Glia in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 26, 6-17. 10.1002/mds.23455.
- Hirsch, L., Jette, N., Frolkis, A., Steeves, T. & Pringsheim, T. (2016). The incidence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 46, 292-300. 10.1159/000445751.

- Hsieh, C.-L., Lao, L., Lin, Y.-W. & Litscher, G. (2014). Complementary and alternative medicine for the treatment of central nervous system disorders. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2014, 175152. 10.1155/2014/175152.
- Iovino, L., Tremblay, M. E. & Civiero, L. (2020). Glutamate-induced excitotoxicity in Parkinson's disease: The role of glial cells. *Journal of Pharmacological Sciences* 144, 151-164. 10.1016/j.jphs.2020.07.011.
- Jiang, J.-Y., Gao, G.-Y., Feng, J.-F., Mao, Q., Chen, L.-G., Yang, X.-F., Liu, J.-F., Wang, Y.-H., Qiu B.-H. & Huang, X.-J. (2019). Traumatic brain injury in China. *Lancet Neurology* 18, 286-295. 10.1016/S1474-4422(18)30469-1.
- Kang, X., Su, S., Hong, W., Geng, W. & Tang, H. (2021). Research progress on the ability of Astragaloside IV to protect the brain against ischemia-reperfusion injury. *Frontiers in Neuroscience* 15, 755902. 10.3389/fnins.2021.755902.
- Katan, M. & Luft, A. (2018). Global burden of stroke. *Seminars in Neurology* 38, 208-211. 10.1055/s-0038-1649503.
- Kheiri, G., Dolatshahi, M., Rahmani, F. & Rezaei, N. (2018). Role of p38/MAPKs in Alzheimer's disease: implications for amyloid beta toxicity targeted therapy. *Reviews in the Neurosciences* 30, 9-30. 10.1515/revneuro-2018-0008.
- Kim, C., Ha, H., Kim, J. S., Kim, Y. T., Kwon, S. C. & Park, S. W. (2003). Induction of growth hormone by the roots of *Astragalus membranaceus* in pituitary cell culture. *Archives of Pharmacological Research* 26, 34-39. 10.1007/BF03179928.
- Kim, Y. B., Thwe, A. A., Li, X., Tuan, P. A., Lee, S., Lee, J. W., Arasu, M. V., Al-Dhabi, N. A. & Park, S. U. (2014). Accumulation of astragalosides and related gene expression in different organs of *astragalus membranaceus* BGE. var *mongholicus* (BGE). *Molecules*, 19, 10922–10935. 10.3390/molecules190810922.
- Kunz, A., Dirnagl, U. & Mergenthaler, P. (2010). Acute pathophysiological processes after ischaemic and traumatic brain injury. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 24, 495-509. 10.1016/j.bpa.2010.10.001.
- Kuter, K. Z., Cenci, M. A. & Carta, A. R. (2020). The role of glia in Parkinson's disease: Emerging concepts and therapeutic applications. *Progress in Brain Research* 252, 131-168. 10.1016/bs.pbr.2020.02.004.
- Kwon, H. -J, Hwang, J., Lee, S. -K. & Park Y. -D. (2013). Astragaloside content in the periderm, cortex, and xylem of *Astragalus membranaceus* root. *Journal of Natural Medicines* 67, 850-855. 10.1007/s11418-013-0741-8.
- Li, C. X., Li, L., Lou, J., Yang, W. X., Lei, T. W., Li, Y. H., Liu, J., Cheng, M. L. & Huang, L. H. (1998). The protective effects of traditional Chinese medicine prescription, Han-Dan-Gan-Le, on CCl₄-induced liver fibrosis in rats. *American Journal of Chinese Medicine* 26, 325-332. 10.1142/S0192415X98000361.
- Li, H., Wang, P., Huang, F., Jin, J., Wu, H., Zhang, B., Wang, Z., Shi, H. & Wu X. (2018). Astragaloside IV protects blood-brain barrier integrity from LPS-induced disruption via activating Nrf2 antioxidant signaling pathway in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology* 340, 58-66. 10.1016/j.taap.2017.12.019.
- Li, J., Ma, X., Wang, Y., Chen, C., Hu, M., Wang, L., Fu, J., Shi, G., Zhang, D. & Zhang, T. (2018). Methyl salicylate lactoside protects neurons ameliorating cognitive disorder through inhibiting amyloid beta-induced neuroinflammatory response in Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience* 10, 85. 10.3389/fnagi.2018.00085.
- Li, L., Hou, X., Xu, R., Liu, C. & Tu, M. (2017a). Research review on the pharmacological effects of Astragaloside IV. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 31, 17-36. 10.1111/fcp.12232.
- Li, M., Li, H., Fang, F., Deng, X. & Ma, S. (2017b). Astragaloside IV attenuates cognitive impairments induced by transient cerebral ischemia and reperfusion in mice via anti-inflammatory mechanisms. *Neuroscience Letters* 639, 114-119. 10.1016/j.neulet.2016.12.046.
- Lin, J., Pan, X., Huang, C., Gu, M., Chen, X., Zheng, X., Shao, Z., Hu, S., Wang, B., Lin, H., Wu, Y., Tian, N., Wu, Y., Gao, W., Zhou, Y., Zhang, X. & Wang, X. (2020). Dual regulation of microglia and neurons by Astragaloside IV-mediated mTORC1 suppression promotes functional recovery after acute spinal cord injury. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 24, 671-685. 10.1111/jcmm.14776.
- Liu, X., Wang, W., Song, G., Wei, X., Zeng, Y., Han, P., Wang, D., Shao, M., Wu, J., Sun, H., Xiong, G. & Li, S. (2017). Astragaloside IV ameliorates diabetic nephropathy by modulating the mitochondrial quality control network. *PlosOne*, 12(8), e0182558. 10.1371/journal.pone.0182558.
- Liu, X., Zhang, J., Wang, S., Qiu, J. & Yu, C. (2017). Astragaloside IV attenuates the H₂O₂-induced apoptosis of neuronal cells by inhibiting α -synuclein expression via the p38 MAPK pathway. *International Journal of Molecular Medicine* 40, 1772-1780. 10.3892/ijmm.2017.3157.
- 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. *Journal of Trauma* 68, 434-440. 10.1097/TA.0b013e31819adb38.
- Ma, X. Q., Shi, Q., Duan, J. A., Dong, T. T. X. & Tsim, K. W. K. (2002). Chemical analysis of Radix Astragali (Huangqi) in China: A comparison with its adulterants and seasonal variations. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 50, 4861-4866. 10.1021/jf0202279.
- Ma, Y. & Xioung, L. (2019). Astragaloside IV ameliorates endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis of A β 25-35-treated PC12 cells by inhibiting the p38 MAPK signaling pathway. *Molecular Medicine Reports* 19, 2005-2012. 10.3892/mmr.2019.9855.
- Maleki, S. J., Crespo, J. F. & Cabanillas, B. (2019). Anti-inflammatory effects of flavonoids. *Food Chemistry* 299, 125124. 10.1016/j.foodchem.2019.125124.
- Marras, C., Canning, C. G. & Goldman, S. M. (2019). Environment, lifestyle, and Parkinson's disease: Implications for prevention in the next decade. *Movement Disorders* 34, 801-811. 10.1002/mds.27720.
- Morales, I., Guzman-Martinez, L., Cerda-Trancoso, C., Farias, G. A. & Maccioni, R. B. (2014). Neuroinflammation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. A rational framework for the search of novel therapeutic approaches. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 8, 112. 10.3389/fncel.2014.00112.

- Moses, T., Papadopoulou, K. K. & Osbourn, A. (2014). Metabolic and functional diversity of saponins, biosynthetic intermediates and semi-synthetic derivatives. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology* 49, 439-462. 10.3109/10409238.2014.953628.
- Nalls, M. A., Blauwendraat, C., Vallerga, C. L., Heilbron, K., Bandres-Ciga, S., Chang, D., Tan, M., Kia, D. A., Noyce, A. J., Xue, A., Bras, J., Young, E., von Coelln, R., Simón-Sánchez, J., Schulte, C., Sharma, M., Krohn, L., Pihlstrøm, L., Siitonen, A., Iwaki, H., Leonard, H., Faghri, F., Gibbs, J. R., Hernandez, D. G., Scholz, S. W., Botia, J. A., Martinez, M., Corvol, J. C., Lesage, S., Jankovic, J., Shulman, L. M., Sutherland, M., Tienari, P., Majamaa, K., Toft, M., Andreassen, O. A., Bangale, T., Brice, A., Yang, J., Gan-Or, Z., Gasser, T., Heutink, P., Shulman, J. M., Wood, N. W., Hinds, D. A., Hardy, J. A., Morris, H. R., Gratten, J., Visscher, P. M., Graham, R. R., Singleton, A. B. 23andMe Research Team, System Genomics of Parkinson's Disease Consortium, International Parkinson's Disease Genomics Consortium. (2019). Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *The Lancet Neurology* 18, 1091-1102. 10.1016/S1474-4422(19)30320-5.
- Ortiz-Prado, E., Mascialino, G., Paz, C., Rodriguez-Lorenzana, A., Gómez-Barreno, L., Simbaña-Rivera, K., Diaz, A.M., Coral Almeida, M. & Espinosa, P. S. (2020). A nationwide study of incidence and mortality due to traumatic brain injury in Ecuador (2004-2016). *Neuroepidemiology* 54, 33-44. 10.1159/000502580.
- Pan, Y. F., Jia, X. T., Song, E. F. & Peng, X. Z. (2018). Astragaloside protects against Abeta1-42-induced oxidative stress, neuroinflammation and cognitive impairment in rats. *Chinese Medical Sciences Journal* 33(1), 29-37. 10.24920/11802.
- Parkinson, J. (2002). An essay on the shaking palsy. 1817. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 14(2), 223-236; discussion 222. 10.1176/jnp.14.2.223.
- Patten, D. A., Germain, M., Kelly, M. A. & Slack, R. S. (2010). Reactive oxygen species: stuck in the middle of neurodegeneration. *Journal of Alzheimer's Disease* 20, S357-S367. 10.3233/JAD-2010-100498.
- Perl, D. P. (2010). Neuropathology of Alzheimer's Disease. *Mount Sinai Journal of Medicine* 77(1), 32-42. 10.1002/msj.20157.
- Popernack, M.L., Gray, N. & Reuter-Rice, K. (2015). Moderate-to-severe traumatic brain injury in children: Complications and rehabilitation strategies. *Journal of Pediatric Health Care* 29, e1-e7. 10.1016/j.pedhc.2014.09.003.
- Qu, Y. Z., Li, M., Zhao, Y. L., Zhao, Z. W., Wei, X. Y., Liu, J. P., Gao, L. & Gao, G. D. (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. 10.1016/j.ejphar.2009.01.022.
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem* 20 (2). 10.1590/S0103-21002007000200001.
- Sacco, R. L. (1997). Risk factors, outcomes, and stroke subtypes for ischemic stroke. *Neurology* 49, S39-44. 10.1212/wnl.49.5_suppl_4.s39.
- Sarris, J. (2018). Herbal medicines in the treatment of psychiatric disorders: 10-year updated review. *Phytotherapy Research*, 32(7), 1147-1162. 10.1002/ptr.6055.
- Sastre, M., Klockgether, T., & Heneka, M. T. (2006). Contribution of inflammatory processes to Alzheimer's disease: molecular mechanisms. *International Journal of Developmental Neuroscience* 24, 167-176. 10.1016/j.ijdevneu.2005.11.014.
- Seshadri, S., Beiser, A., Kelly-Hayes, M., Kase, C. S., Au, R., Kannel, W. B. & Wolf, P. A. (2006). The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham Study. *Stroke* 37, 345-350. 10.1161/01.STR.0000199613.38911.b2.
- 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. 10.1111/j.2042-7158.2011.01258.x.
- Shi, X.-J., Fan, F.-C., Liu, H., Ai, Y.-W., Liu, Q.-S., Jiao, Y.-G. & Cheng, Y. (2021). Traditional Chinese Medicine decoction combined with antipsychotic for chronic schizophrenia treatment: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology* 11, 616088. 10.3389/fphar.2020.616088.
- Silva, A. B. G., Pestana, B. C., Hirahata, F. A. A., Horta, F. B. S. & Oliveira, E. S. B. E. (2021). Parkinson's Disease: literature review. *Brazilian Journal of Development* 7, 47677-47698. 10.34117/bjdv.v7i5.29678.
- Somogyi, P., Tamás, G., Lujan, R. & Buhl, E. H. (1998). Salient features of synaptic organisation in the cerebral cortex. *Brain Research Reviews* 26,113-135. 10.1016/s0165-0173(97)00061-1.
- Spencer, J. P. E., Vafeiadou, K., Williams, R. J. & Vanzour, D. (2012). Neuroinflammation: Modulation by flavonoids and mechanisms of action. *Molecular Aspects of Medicine* 33, 83-97. 10.1016/j.mam.2011.10.016.
- Stojkowska, I., Krainc, D. & Mazzulli, J. R. (2018). Molecular mechanisms of alpha-synuclein and GBA1 in Parkinson's disease. *Cell and Tissue Research* 373, 51-60. 10.1007/s00441-017-2704-y.
- Suk, K. (2005). Regulation of neuroinflammation by herbal medicine and its implications for neurodegenerative diseases. *Neurosignals*, 14, 23-33. 10.1159/000085383.
- Sun, L., Han, R., Guo, F., Chen, H., Wang, W., Chen, Z., Liu, W., Sun, X. & Gao, C. (2020). Antagonistic effects of IL-17 and Astragaloside IV on cortical neurogenesis and cognitive behavior after stroke in adult mice through Akt/GSK-3β pathway. *Cell Death Discovery* 6, 74. 10.1038/s41420-020-00298-8.
- Sun, L., Zhang, H., Wang, W., Chen, Z., Wang, S., Li, J., Li, G., Gao, C. & Sun, X. (2020). Astragaloside IV exerts cognitive benefits and promotes hippocampal neurogenesis in stroke mice by downregulating interleukin-17 expression via Wnt pathway. *Frontiers in Pharmacology* 211, 421. 10.3389/fphar.2020.00421.
- Sun, Q., Jia, N., Wang, W., Jin, H., Xu, J. & Hu, H. (2014). 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.
- Takizawa, C., Thompson, P. L., van Walssem, A., Faure, C. & Maier, W. C. (2015). Epidemiological and economic burden of Alzheimer's disease: a systematic literature review of data across Europe and the United States of America. *Journal of Alzheimer's Disease* 43, 1271-1284. 10.3233/JAD-141134.

- Turin, T. C., Okamura, T., Afzal, A. R., Rumana, N., Watanabe, M., Higashiyama, A., Nakao, Y., Nakai, M., Takegami, M., Nishimura, K., Kokubo, Y., Okayama, A. & Miyamoto, Y. (2016). Hypertension and lifetime risk of stroke. *Journal of Hypertension* 34, 116-122. 10.1097/HJH.0000000000000753.
- Uddin, M. J. & Zidom, C. (2020). Traditional herbal medicines against CNS disorders from Bangladesh. *Natural Products and Bioprospecting*, 10, 377-410. 10.1007/s13659-020-00269-7.
- Ullah, A., Munir, S., Badshah, S. L., Khan, N., Ghani, L., Poulson, B. G., Emwas, A. H. & Jaremko, M. (2020). Important flavonoids and their role as a therapeutic agent. *Molecules* 25(22), 5243. 10.3390/molecules25225243.
- Wang, H. L., Zhou, Q. H., Xu, M. B., Zhou, X. L. & Zheng, G. Q. (2017). Astragaloside IV for experimental focal cerebral ischemia: Preclinical evidence and possible mechanisms. *Oxidative Medicine and Cell Longevity* 2017, 8424326. 10.1155/2017/8424326.
- Wang, X., Gao, F., Xu, W., Cao, Y., Wang, J. & Zhu, G. (2021). Deciphering the effects of Astragaloside IV on AD-like phenotypes: A systematic and experimental investigation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2021, 1020614. 10.1155/2021/1020614.
- Wang, X., Xu, W., Chen, H., Li, W., Li, W. & Zhu, G. (2020). Astragaloside IV prevents Abeta(1-42) oligomers-induced memory impairment and hippocampal cell apoptosis by promoting PPARgamma/BDNF signaling pathway. *Brain Research* 1747, 147041. 10.1016/j.brainres.2020.147041.
- Woodruff, T. M., Thundiyil, J., Tang, S. C., Sobey, C. G., Taylor, S. M. & Arumugam, T. V. (2011). Pathophysiology, treatment, and animal and cellular models of human ischemic stroke. *Molecular Neurodegeneration* 6, 11. 10.1186/1750-1326-6-11.
- Wu, T., Wang, J., Wang, C., Hallett, M., Zang, Y., Wu, X. & Chan, P. (2012). Basal ganglia circuits changes in Parkinson's disease patients. *Neuroscience Letters* 524, 55-59. 10.1016/j.neulet.2012.07.012.
- Xia, L., Guo, D. & Chen, B. (2017). Neuroprotective effects of Astragaloside IV on Parkinson disease models of mice and primary astrocytes. *Experimental and Therapeutic Medicine* 14, 5569-5575. 10.3892/etm.2017.5238.
- Xia, M.-L., Xie, X.-H., Ding, J.-H., Du, R.-H. & Hu, G. (2020). Astragaloside IV inhibits astrocyte senescence: implication in Parkinson's disease. *Journal of Neuroinflammation* 17, 105. 10.1186/s12974-020-01791-8.
- Xiao, X. Q., Wang, R. & Tang, X. C. (2000). Huperzine A and tacrine attenuate β -amyloid peptide-induced oxidative injury. *Journal of Neuroscience Research* 61, 564-569. 10.1002/1097-4547(20000901)61:5<564::AID-JNR11>3.0.CO;2-X.
- Xu, Z., Yang, D., Huang, X. & Huang, H. (2021). Astragaloside IV protects 6-hydroxydopamine-induced SH-SY5Y cell model of Parkinson's disease via activating the JAK2/STAT3 pathway. *Frontiers in Neuroscience* 15, 10.3389/fnins.2021.631501.
- Yang, C., Mo, Y., Xu, E., Wen, H., Wei, R., Li, S., Zheng, J., Li, W., Le, B., Chen, Y., Pan, H., Huang, S., Wang, S. & Wang, Q. (2019). Astragaloside IV ameliorates motor deficits and dopaminergic neuron degeneration via inhibiting neuroinflammation and oxidative stress in a Parkinson's disease mouse model. *International Immunopharmacology* 75, 105651. 10.1016/j.intimp.2019.05.036.
- Yang, J., Shao, C., Li, W., Wan, H., He, Y. & Yang J. (2021). Protective effects of Astragaloside IV against oxidative injury and apoptosis in cultured astrocytes by regulating Nrf2/JNK signaling. *Experimental Brain Research* 239, 1827-1840. 10.1007/s00221-021-06096-7.
- Yang, J., Wang, H.-X., Zhang, Y.-J., Yang, Y.-H., Lu, M.-L., Zhang, J., Li, S.-T, Zhang, S.-P. & Li, G. (2013). Astragaloside IV attenuates inflammatory cytokines by inhibiting TLR4/NF- κ B signaling pathway in isoproterenol-induced myocardial hypertrophy. *Journal of Ethnopharmacology* 150, 1062-1070. 10.1016/j.jep.2013.10.017.
- Yang, S. T., Lin, J. W., Chiu, B. Y., Hsu, Y. C., Chang, C. P. & Chang, C. K. (2014). Astragaloside improves outcomes of traumatic brain injury in rats by reducing microglia activation. *American Journal of Chinese Medicine* 42, 1357-1370. 10.1142/S0192415X14500852.
- Zee-Cheng, R. K. (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 and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* 14, 725-736. PMID: 1294861.
- Zhang, J., Wu, C., Gao, L., Du, G. & Qin, X. (2020). Astragaloside IV derived from Astragalus membranaceus: A research review on the pharmacological effects. *Advances in Pharmacology* 87, 89-112. 10.1016/bs.apha.2019.08.002.
- Zhang, Y., Zhang, Y., Jin, X. F., Zhou, X. H., Dong, X. H., Yu, W. T. & Gao, W. J. (2019). The role of Astragaloside IV against cerebral ischemia/reperfusion injury: Suppression of apoptosis via promotion of P62-LC3-autophagy. *Molecules* 29, 1838. 10.3390/molecules24091838.
- Zhang, Z. G., Wu, L., Wang, J. L., Yang, J. D., Zhang, J., Zhang, J., Li, L. H., Xia, Y., Yao, L. B., Qin, H. Z. & Gao, G. D. (2012). Astragaloside IV prevents MPP⁺-induced SH-SY5Y cell death via the inhibition of Bax-mediated pathways and ROS production. *Molecular and Cellular Biochemistry* 364, 209-216. 10.1007/s11010-011-1219-1.
- Zhou, Y. & Danbolt, N. C., (2014). Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. *Journal of Neural Transmission* 121, 799-817. 10.1007/s00702-014-1180-8.