

赤芍药理作用的研究进展

冀兰鑫¹, 黄浩¹, 李长志¹, 姜民^{1*}, 罗国安^{1,2}

1 南开大学药学院, 天津 300071;

2 清华大学化学系, 北京 100084

摘要 赤芍为毛茛科植物芍药或川赤芍的干燥根, 具有清热凉血、通经及清肝消痈的功效。本文通过调研国内杂志及近十年的国外杂志, 对赤芍的药理作用及其在中药复方中的应用进行了总结, 为其研究开发治疗心脑血管疾病及其他疾病的药物提供有价值的参考。

关键词 赤芍; 药理作用; 中药复方

中图分类号: R282.710.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2010)03-0233-04

Review in research of *Radix Paeoniae Rubra*

Ji Lan-xin¹, HUANG Hao¹, LI Chang-zhi, JIANG Min^{1*}, LUO Guo-an^{1,2}

1 College of Pharmacy, Nankai University, Tianjin 300071, China;

2 Department of Chemistry, Tsinghua University, Beijing 100084, China.

Abstract *Paeoniae Radix Rubra* is the root of *Paeonia lactiflora* or *Paeonia veitchii*, which has the properties of eliminating pathogenic heat from both blood and liver, menstruating promotion, and treating boils. This review summarized recent researches about the pharmacology and the application of *Paeoniae Radix Rubra*, provides valuable references for further development in the treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases, and other diseases as well.

Key words *Paeoniae Radix Rubra*; pharmacological effects; Chinese herb recipe

赤芍为毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 或川赤芍 *Paeonia veitchii* Lynch 的干燥根, 味苦, 性微寒, 归肝经。功能行瘀止痛、凉血消肿; 主治瘀滞经闭、疝瘕积聚、腹痛胁痛、衄血血痢、肠风下血、目赤肿痛。现代药理研究表明, 赤芍具有多种药理功能, 主要作用于心血管系统, 另外还具有抗肿瘤、抗内毒素等。

化学研究发现赤芍中化合物种类较多, 主要含有单萜类, 如芍药苷、芍药醇、氧化芍药苷、苯甲酰芍药苷、PGG₂、羟基芍药苷、4-乙基-芍药苷、没食子酰芍药苷、芍药苷元酮、芍药新苷、9-乙基芍药新苷 A、paeonisohtujone、苯甲酰羟基芍药苷和(1S, 2S, 4R)-反式-2-羟基-1, 8-桉叶素等等; 三萜类, 如 paeonenolide F, PaeonenolideH、oleanolic acid、hederagenin、30-norhederagenin、betulinic acid、3 β -hydroxyolean-12-en-28-al、牡丹皮酸 A、hederagenin、oplopanxogenin C、3 β , 23-acetonidehederagenin

等; 酚酸类, 如没食子酸等; 儿茶素类, 如儿茶素、8-O-galloyl desbenzoylpaeoniflorin、6'-O-galloyl desbenzoylpaeoniflorin、3', 6'-di-O-galloylpaeoniflorin 和 6'-O-galloyl desbenzoylalbiflorin 等; 此外还含有山柰酚、没食子酸甲酯、没食子酸乙酯、熊果苷、胡萝卜苷, 以及一些鞣质、糖、淀粉、蛋白质、脂肪油以及树脂等化合物。其药效成分主要是以芍药苷为主的单萜及其苷类成分、没食子酸及其衍生物等, 因此本文针对赤芍主要成分及其衍生物的药理作用, 及赤芍在中药复方中的应用进行了综述。

1 赤芍的药理作用

1.1 对心血管系统的作用

1.1.1 作用于内皮素

近年对赤芍的研究, 证实其具有明显改良心血管系统的作用。内皮素是一类具有强烈缩血管作用的活性多肽^[1], 研究表明“赤芍 801”(没食子酸丙酯)可与内皮素-1 特异性结合, 抑制其活性, 作用

收稿日期: 2010-02-25

作者简介: 冀兰鑫, 女, 河北邢台人, 南开大学药学院, E-mail: jilanzin@126.com

* 通讯作者 姜民; Tel: (022) 23504933, E-mail: drjiangmin@gmail.com

于心血管系统^[2]。

1.1.2 作用于内膜系统

朱慧民等^[3]发现赤芍可以使颈动脉损伤后的新生内膜、中膜、外膜平滑肌细胞的 PCNA 阳性细胞数均明显减少,抑制平滑肌细胞增殖,该研究表明赤芍可抑制动脉损伤后内膜的增生。同时亦发现赤芍可抑制血管壁 MCP-1 mRNA 表达,减轻兔颈动脉球囊损伤术后内膜增生程度^[4]。

1.1.3 抗炎作用

近年来研究发现,赤芍具有抗炎活性。芍药苷可抑制佐剂诱发的关节炎,主要是通过抑制滑骨细胞的非正常增殖,减少滑骨细胞中 IL-1、PGE₂、IL-6、VEGF、GM-CSF 的产生,降低滑膜内 Gi 和 COX-2 的表达^[5]。赤芍可改良滑骨细胞的分泌和代谢,抑制其非正常增殖,降低成纤维细胞样滑骨细胞中 VEGF、bFGF、MMP-1、MMP-3 的产生,从而对抗胶原诱导的关节炎^[6]。Lee 等^[7]发现芍药苷和芍药醇可改善 Ig-E 复合体诱导的过敏反应反应。Leem 等^[8]发现赤芍可减少鼻粘膜成纤维细胞中 MCP-1、MCP-3 的分泌,具有抗鼻炎的活性。

1.1.4 抗氧化作用

赤芍具有较强的抗氧化活性,研究发现^[9],赤芍的乙醇提取物没食子酸、没食子酸甲酯可清除 DPPH 自由基,并对脂质过氧化反应,亦可抑制过氧化氢诱导的 NIH/3T3 成纤维细胞的 DNA 损伤,赤芍 50%乙醇提取物可抑制小鼠外周血液内由 KBrO₃ 诱导的微核网状细胞的形成。此外,研究发现赤芍可诱导血红素氧化酶-1 的表达,提高 SOD 的活性,抑制脂质过氧化反应,对肺脏具有保护作用^[10]。另有报道,赤芍提取物没食子酰芍药苷可抑制 TBHQ 造成的 DNA 氧化损伤^[11]。

1.2 对神经系统的作用

芍药醇是赤芍的成分之一,可抑制吗啡诱导的快速移动行为和条件型位置偏爱行为。还可抑制突触后多巴胺受体的超敏性,这可能是一种潜在的调节吗啡诱导的多巴胺能行为的作用机制。芍药醇的抗多巴胺能活性可用来预防治疗吗啡引起的副作用^[12]。研究证实,赤芍可通过减少钠离子通道数目等作用机制,来抑制海马回 CA1 神经元的钠离子流,从而诊断治疗脑缺血损伤^[13]。

芍药苷是赤芍的主药效成分之一。芍药苷可通过活化腺苷 A1 受体来抑制神经细胞营养不良,从而降低 MTPT 诱导帕金森病小鼠的毒性,本研究表

明芍药苷可作为神经保护剂治疗帕金森病^[14]。芍药苷可改善 6-羟基多巴胺诱导的神经损伤,但对多巴胺 D₂ 受体无直接作用,可作为治疗帕金森病的一种潜在的非多巴胺能制剂^[15]。

1.3 抗肿瘤的作用

研究发现丹参赤芍水提取物(CSE)可诱导肝癌细胞 HepG2 的凋亡,并具有时间和剂量依赖性,主要表现在 sub-G1 期细胞数量增多,凋亡相关基因 Bcl-2 的表达下调,Bax 和 p53 基因表达上调,促细胞凋亡蛋白酶 caspases-3 和 9 被激活^[16]。Lee 等^[17]亦用赤芍水提取物处理肝癌细胞 HepG2 后,通过 cDNA 芯片技术和 RT-PCR 分析发现,在 HepG2 的凋亡早期,相关基因 BNIP3 的表达上调,而 ZK1、RAD23B、HSPD1 基因的表达下调,从而加速了 HepG2 细胞的凋亡。因此,赤芍水提取物可作为潜在的抗肝癌药物。

1.4 抑制胃酸分泌的作用

Koichi 等^[18]发现赤芍提取物五没食子酰葡萄糖(PGG)可抑制 H⁺, K⁺-ATP 酶,同时对 Mg²⁺-ATP 酶、Na⁺, K⁺-ATP 酶有抑制作用,是一种潜在的酸分泌抑制剂。

1.5 抗脓毒血症作用

内毒素脂多糖(LPS)可导致机体脓毒血症,LPS 表面的脂质 A 是主要毒性成分,近年来临床治疗脓毒血症的方法之一是药物与脂质 A 结合,从而使 LPS 失活。Lv 等^[19]对 42 种中草药的水提取物进行研究,发现赤芍水提取物五没食子酰葡萄糖(PGG)与脂质 A 的亲性和最强。体外研究表明 PGG 可与脂质 A 直接结合,使内毒素失活。体内研究发现 PGG 可降低血浆内 LPS 的浓度,对脓毒血症大鼠小鼠均有治疗效果。

1.6 其他

崔广智^[20]观察了芍药苷对小鼠自主活动、强迫游泳不动时间、悬尾不动时间、对皮质酮致 PC12 细胞损伤的影响,结果显示芍药苷具明显的抗抑郁作用,其机制可能与神经细胞保护作用有关。Wu 等^[21]给高尿酸症者服用芍药苷草汤 4 周后,患者的血清尿酸量大大减少,增强了虚证患者交感神经的活性,对实证患者交感神经的活性无明显影响。Kim 等^[22]还发现赤芍水提取物具有降血糖的活性。

2 赤芍在中药复方的应用

近年来国内外对含赤芍复方制剂的研究多集中于以下几个方面:

2.1 治疗心肌缺血

赤芍作为传统的活血化瘀药,其主要功能即为清热凉血、散瘀止痛。如在赤芍红花口服液中,赤芍均配伍红花发挥其活血祛瘀之功效,解除血液平滑肌痉挛,增加气血流量,改善心肌供血,治疗84例心肌缺血患者,总有效率达70%^[23]。在首乌赤芍煎剂中,赤芍配伍具补益气血、止心痛功效之何首乌,可扬其养血通痹之长,达祛瘀生新之目的,故在临床实践中取得较好疗效,治疗80例冠心病患者总有效率为66%^[24]。

2.2 治疗高胆红素血症

赤芍作为臣药配伍大黄辅助治疗高胆红素血症近年亦屡见报道,胆红素是临床上判定黄疸的重要依据,亦是肝功能的重要指标,黄疸最常见于肝胆疾病。赤芍茵陈汤以赤芍凉血、活血、祛瘀为主,血热得清,瘀血得祛,则湿无以附;辅以茵陈、栀子清热利湿,再依不同兼症进行加减,在退黄方面也能收到较理想的效果^[25]。在复方赤芍汤中,赤芍配川芎、大黄、丹参、黄芩、柴胡,可激活超氧化物歧化酶(SOD),清除自由基,又可提高红细胞C3b受体免疫功能,清除IC,阻断炎症过程,抑制肝脏纤维化发生^[26]。

2.3 治疗急性阑尾炎

大黄、赤芍、蚤休、蒲公英、红藤、甘草组成大黄赤芍蚤休汤,方中大黄、蚤休、蒲公英、清热解毒;赤芍红藤、大黄活血化瘀;甘草缓急止痛。用于治疗肠痈(急性阑尾炎)62例,有效54例^[27]。

2.4 治疗紫癜

桂枝赤芍汤全方之药多为清热凉血、活血止血之药组成,唯桂枝辛甘温,与紫癜病机似乎有乘,桂枝与赤芍、甘草合用大有辛甘化阳、酸甘化阴之意,以达阴平阳秘之旨,施治于紫癜有桴鼓之效,用于21例紫癜患者,治愈19例,好转2例^[28]。

2.5 协同减毒增效

中医学认为,马钱子能通络止痛、散结消肿,赤芍可活血化瘀止痛,现代药理研究亦已证实二药确有止痛作用,实验证明,相同剂量的马钱子与不同剂量的赤芍配伍前后在抗炎止痛作用方面确较单用马钱子为优。马钱子配伍赤芍后毒性明显降低而保持或增加了其原有的止痛疗效^[29]。

3 结语

近年来多见对赤芍药理活性物质的研究,但主要仍集中在以芍药苷为代表的单萜及其苷类化合

物、以山柰酚为代表的黄酮及其苷类化合物、没食子酸及其衍生物等,对其它成分的研究较少。由于中药往往是多途径多靶点协同发生药效,赤芍中所含的其它“非主要成分”、甚至微量成分也可能具有协同辅助作用,而这些成分常常是以往的研究所忽略的部分。如赤芍中的儿茶素类化合物,属于多羟基酚类,具有很强的清除体内自由基生物活性,而文献报道赤芍的乙醇提取物没食子酸可清除DPPH自由基^[13],儿茶素类与没食子酸之间也许存在某种协同作用,共同发挥抗氧化活性。此外,赤芍在复方中的应用也越来越广泛,研究表明,多种复方在配伍使用赤芍后,药效得到提高,但目前对复方作用的内在机制尚不是很清楚,如果能对含赤芍复方的物质基础及作用机制进行深入的研究,将有助于发现赤芍新的作用机制乃至靶点,进一步开发其药用价值。

现行中国药典仅针对芍药苷一种成分制定了标准以控制质量,这不能全面地反应该药的内在质量,因此,当前很有必要对赤芍内其它成分一并进行深入研究,建立系统的多维全息化学指纹谱^[30],以达到赤芍质量的全面规范化,检测指标进一步符合中西医结合临床用药原则,从而使药材开发与国际新药研制接轨^[31]。

赤芍是我国传统的活血化瘀、抗炎镇痛类中药,主要用于治疗心脑血管疾病,在心脑血管疾病已成为人类健康头号杀手的今天,开发治疗心脑血管疾病的药物已经成为当下研究的热点,而赤芍对心脑血管系统的作用已经得到广泛认可,如果能对赤芍作用于心脑血管系统的药理作用进行系统而深入的研究,进而开发出治疗心脑血管系统疾病的新药,将产生巨大的社会效益和可观的经济效益。

现代研究表明,赤芍除作用于心血管系统外,还具有其他药理活性,可作为多种疾病潜在的药物,如潜在的非多巴胺能制剂^[15]、潜在的抗肝癌药物^[17]等等,但这些研究尚不成熟。如果对赤芍作用于其他疾病的机制进行更深入广泛的研究,并且对其潜在的活性物质参照现行药物进行结构修饰,将更有助于开发出赤芍治疗其他疾病的新药。

参考文献:

- [1] 宋芷珩,王洪涛. 脑梗死病变与内皮素-1及血管内皮细胞生长因子的关系[J]. 中国临床康复, 2004, 8(31): 7060-7061.
- [2] Chen Q, Huang J D, Yin H J, *et al.* The applications of

- affinity biosensors: IAsys biosensor and quartz crystal microbalance to the study on interaction between *Paeoniae radix* 801 and endothelin-1 [J]. *Sens Actuators B*, 2006, 116-122.
- [3] 朱慧民, 金国健, 林福禧. 赤芍对家兔血管内膜平滑肌细胞增生的影响. 中国中医急症, 2005, 14 (4): 349-350.
 - [4] 朱慧民, 牟华明. 赤芍对球囊损伤术后血管内膜单核细胞趋化蛋白-1 基因表达的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15 (3): 138-141.
 - [5] Zheng Y Q, Wei W, Zhu L, *et al.* Effects and mechanisms of Paeoniloricin, a bioactive glucoside from paeony root, on adjuvant arthritis in rats [J]. *Inflamm Res*, 2007, 56: 182-188.
 - [6] Zhu L, Wei W, Zheng Y Q, *et al.* Effects and mechanisms of total glucosides of paeony on joint damage in rat collagen-induced arthritis [J]. *Inflamm Res*, 2005, 54: 211-220.
 - [7] Lee B, Shin Y W, Bae E A, *et al.* Antiallergic effect of the root of *Paeonia lactiflora* and its constituents paeoniflorin and paeonol [J]. *Arch Pharm Res*, 2008, 31 (4): 445-450.
 - [8] Leem K, Kim H. Effects of *Paeonia lactiflora* root extracts on the secretions of monocyte chemotactic protein-1 and -3 in human nasal fibroblasts [J]. *Phytother Res*, 2004, 18: 241-243.
 - [9] Lee S C, Kwon Y S, Son K H, *et al.* Antioxidative constituents from *Paeonia lactiflora* [J]. *Arch Pharm Res*, 2005, 28 (7): 775-783.
 - [10] Chen C, Zhang F, Xia Z Y, *et al.* Protective effects of pretreatment with *Radix Paeoniae Rubra* on acute lung injury induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats [J]. *Chin J Traumatol*, 2008, 11 (1): 37-41.
 - [11] Tomoko O, Fumiko N, Keiko U, *et al.* The inhibitory effects of moutan cortex and *Paeoniae radix* on oxidative DNA damage by t-butylhydroquinone, phenolic antioxidant [J]. *Muta Res*, 1997, 379 (1): 178.
 - [12] Eun J S, Bae K H, Yun Y P, *et al.* Inhibitory effects of paeonol on morphine-induced locomotor sensitization and conditioned place preference in mice [J]. *Arch Pharm Res*, 2006, 29 (10): 904-910.
 - [13] Dong X P, Xu T L. *Radix paeoniae rubra* suppression of sodium current in acutely dissociated rat hippocampal CA1 neurons [J]. *Brain Res*, 2002, 940 (1-2): 1-9.
 - [14] Liu H Q, Zhang Y W, Luo X T, *et al.* Paeoniflorin attenuates neuroinflammation and dopaminergic neurodegeneration in the MPTP model of Parkinson's disease by activation of adenosine A1 receptor [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 148 (3): 314-325.
 - [15] Liu D Z, Zhu Z, Jin D Z, *et al.* Behavioral recovery following sub-chronic paeoniflorin administration in the striatal 6-OH DA lesion rodent model of Parkinson's disease [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 112 (2): 327-332.
 - [16] Sheng H U, Chen S M, Li X K, *et al.* Antitumor effects of Chi-Shen extract from *Salvia miltiorrhiza* and *Paeoniae radix* on human hepatocellular carcinoma cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2007, 28 (8): 1215-1223.
 - [17] Lee S M Y, Li M L Y, Tse Y C, *et al.* *Paeoniae Radix*, a Chinese herbal extract, inhibit hepatoma cells growth by inducing apoptosis in a p53 independent pathway [J]. *Life Sci*, 2002, 71(19): 2267-2277.
 - [18] Koichi O, Tetsuya S, Yoshikuni M, *et al.* Pentagalloyl-glucose, an antisecretory component of 11 *Paeoniae radix*, inhibits gastric H⁺, K⁺-ATPase [J]. *Clinica Chimica Acta*, 2000, 290: 159-167.
 - [19] Lv G, Zheng J, Zhou H, *et al.* The screening and isolation of an effective anti-endotoxin monomer from *Radix Paeoniae Rubra* using affinity biosensor technology [J]. *Int J Immunopharmacol*, 2005, 5: 1007-1017.
 - [20] 崔广智. 芍药苷抗抑郁作用的实验研究 [J]. 现代药物与临床, 2009, 24 (4): 231-233.
 - [21] Wu T H, Chen L C, Yang L L. Hypouricemic effect and regulatory effects on autonomic function of Shao-Yao Gan-Cao Tang, a Chinese herbal prescription, in asymptomatic hyperuricemic vegetarians [J]. *Rheumatol Int*, 2007, 28: 27-31.
 - [22] Kim C J, Cho S K, Shin M S, *et al.* Hypoglycemic activity of medicinal plants [J]. *Arch Pharm Res*, 1990, 13 (4): 371-373.
 - [23] 刘素芳. 赤芍红花口服液对心肌缺血影响 [J]. 实用医技杂志, 1996, 3 (4): 307.
 - [24] 周仕亮. 首乌赤芍煎剂治疗冠心病 [J]. 中国乡村医药杂志, 2003, 10 (5): 11.
 - [25] 袁年. 自拟赤芍茵陈汤治疗瘀胆型慢性乙型肝炎 [J]. 山西中医, 2002, 18 (4): 43.
 - [26] 丁秋霞, 刘天灯, 王兰霞. 复方赤芍汤治疗顽固性高胆红素血症的结果分析 [J]. *Chin J Dis Control Prev*, 2003, 7 (5): 478.
 - [27] 邹招初. 大黄赤芍蚤休汤治疗肠痈 62 例疗效观察 [J]. 中国中医急症, 2001, 10 (5): 272-273.
 - [28] 邵作忱. 桂枝赤芍汤治疗过敏性紫癜 21 例 [J]. 陕西中医, 1998, 19 (12): 543.
 - [29] 李晓丽, 宋振华, 秦林. 马钱子配伍赤芍前后毒性及镇痛抗炎作用的实验研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 1998, 18: 286-298.
 - [30] 罗国安, 王义明, 曹进. 多维多息化学特征谱及应用 [J]. 中成药, 2000, 22(6): 395.
 - [31] 罗国安, 王义明, 曹进, 等. 建立我国现代中药质量标准体系的研究 [J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2002, 4(4): 5-12.