

芍药内酯苷的药理作用研究进展

任海硕, 马文静, 高传源, 杜昆泽, 常艳旭*, 房士明*

天津中医药大学 组分中药国家重点实验室, 天津 301617

摘要: 芍药内酯苷是从芍药 *Paeonia lactiflora* 分离出来的单萜糖苷类化合物, 是芍药的主要活性成分之一, 具有抗抑郁、抗炎、镇痛、抗肿瘤、抗凋亡、抗氧化等药理作用。目前, 对芍药内酯苷抗抑郁、抗炎作用研究较多, 芍药内酯苷在抗抑郁方面作用显著, 可能与调节单胺类神经递质、抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPA 轴) 亢进、促进脑源性神经营养因子 (BDNF) 表达有关, 并且其可通过抑制 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸 (NMDA) 受体发挥快速抗抑郁的作用, 具有开发成抗抑郁新药的潜力。其次, 芍药内酯苷的抗炎作用可能与抑制核因子 κ B (NF- κ B) 和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路有关, 通过抑制 NF- κ B 和 MAPK 信号通路抑制促炎细胞因子的表达, 发挥抗炎作用。通过对芍药内酯苷的药理作用进行综述, 为进一步对芍药内酯苷的药物研发及临床应用提供依据。

关键词: 芍药内酯苷; 抗抑郁; 抗炎; 镇痛; 抗肿瘤; 抗凋亡

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)05-1369-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.05.029

Research progress on pharmacological effects of albiflorin

REN Haishuo, MA Wenjing, GAO Chuanyuan, DU Kunze, CHANG Yanxu, FANG Shiming

State Key Laboratory of Component-based Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Albiflorin is a monoterpene glycoside isolated from *Paeonia lactiflora*, which is one of the main active compounds in *P. lactiflora*. It has pharmacological effects such as anti-depression, anti-inflammation, analgesia, anti-tumor, anti-apoptosis and antioxidation. At present, there are many studies on the anti-depressant and anti-inflammatory effects of albiflorin. Albiflorin significantly exhibits anti-depressant effect by adjusting the levels of monoamine neurotransmitters, inhibiting the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA axis) hyperactivity, and promoting the expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). In addition, albiflorin can exert a rapid anti-depressant effect by inhibiting NMDA receptor. Based on the above evidence, albiflorin has the potential to be developed as a new anti-depressant drug. Secondly, the anti-inflammatory effect of albiflorin may be related to the inhibition of NF- κ B and MAPK signaling pathways, which inhibit the expression of pro-inflammatory cytokines and play an anti-inflammatory role. In this paper, the pharmacological effects of albiflorin are reviewed, so as to provide a basis for further drug development and clinical application of albiflorin.

Key words: albiflorin; anti-depression; anti-inflammation; analgesia; anti-tumor; anti-apoptosis

芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 是一种原产于亚洲、欧洲和北美的观赏植物, 其根部具有很高的药用价值。研究发现, 芍药中主要含有单萜糖苷类、三萜类、黄酮类、酚酸类、甾体类等成分^[1]。现代药理学研究表明, 芍药具有抗炎、抗氧化、保肝、神经保护、抑菌、抗肿瘤等药理作用^[2]。芍药内酯苷

是芍药主要的活性成分之一, 具有抗抑郁、抗炎、镇痛、抗肿瘤、抗凋亡等药理作用。芍药内酯苷在体内代谢呈现吸收快和消除快的特点, 其可迅速被小肠吸收, 通过血液循环到达胃部, 随后被肝脏和肾脏迅速代谢掉, 药动学行为符合二室模型^[3-4]。目前, 对于芍药苷药理作用的总结综述报道较多, 而

收稿日期: 2024-10-15

基金项目: 现代中药新质生产力科技创新工程专项 (24ZXZKSY00050)

作者简介: 任海硕 (2001—), 男, 硕士研究生, 研究方向为中药学。E-mail: 15531120353@163.com

*通信作者: 房士明, 男, 副研究员, 主要从事中药药效物质基础研究。E-mail: fang_shiming@163.com

常艳旭, 男, 教授, 主要从事中药质量标准研究。E-mail: Tcmcyx@tjutc.edu.cn

作为芍药苷同分异构体的芍药内酯苷的药理作用总结较少。因此,本文对近年来芍药内酯苷药理作用的研究进行总结概述,旨在为后续的研究和药物研发提供参考。

1 抗抑郁作用

抑郁症是最常见的精神疾病之一,调查发现,全球抑郁症患者比例超过 4.4%^[5]。芍药内酯苷具有显著的抗抑郁作用。王玉露等^[6]发现芍药内酯苷(3.5、7.0、14.0 mg·kg⁻¹)可显著改善慢性不可预知应激抑郁模型小鼠抑郁症状,通过研究其机制发现,芍药内酯苷通过促进小鼠海马易位蛋白(TSPO)的表达,进而提高神经类固醇孕酮和四氢孕酮含量,从而发挥抗抑郁作用。Wang 等^[7]发现芍药内酯苷(7、14 mg·kg⁻¹)可降低抑郁小鼠在强迫游泳和悬尾实验的不动时间,并且还可以改善慢性不可预知应激(CUS)大鼠对蔗糖的偏好,表明芍药内酯苷具有抗抑郁的作用,这些抗抑郁作用可能是通过促进脑源性神经营养因子(BDNF)表达和增加 5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)水平实现的。Wang 等^[8]通过建立脂多糖(LPS)、嗅球切除(OBX)和慢性温和不可预测性应激(CUMS)3 种抑郁症大鼠模型研究芍药内酯苷的抗抑郁作用,发现芍药内酯苷(3.5、7.0、14.0 mg·kg⁻¹)可显著降低模型大鼠的悬尾不动时间,并显著增加模型大鼠旷场实验的活动距离,通过研究其机制发现芍药内酯苷可抑制海马细胞质磷脂酶 A2(cPLA2)使磷脂代谢的代谢失调正常化,通过 cPLA2/环氧合酶-2(COX-2)和磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路相互作用,抑制吡啶胺 2,3-双加氧酶 1(IDO1)的活性,进而抑制色氨酸分解为犬尿氨酸,从而将色氨酸代谢转向 5-HT 的生物合成,发挥抗抑郁作用。

除了 5-羟色胺能系统外,芍药内酯苷也可通过多巴胺能系统发挥抗抑郁作用,研究发现,芍药内酯苷(20、40 mg·kg⁻¹)可促进 CUMS 大鼠血清和海马组织的多巴胺(DA)、NE、酪氨酸羟化酶(TH)和多巴胺受体 D2(DRD2)的表达,改善 CUMS 大鼠抑郁症状,恢复其体质量,减少强迫游泳实验(FST)静止时间,提高蔗糖偏好率^[9]。此外,研究发现,芍药内酯苷可通过抑制一氧化氮(NO)/环磷酸鸟苷(cGMP)介导的信号通路来发挥抗抑郁作用,提高抑郁大鼠海马组织中 5-HT、5-羟基吡啶乙酸(5-HIAA)、NE、DA、BDNF 水平,抑制 5-羟

色胺受体 2A(5-HT_{2A}R)、谷氨酸受体 1(GluR1)过表达以及下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能亢进^[10-11]。研究发现,口服芍药内酯苷在血液和大脑中浓度较低^[12],因此,推测芍药内酯苷可能部分转变为其他成分发挥抗抑郁的作用,Zhao 等^[13]发现芍药内酯苷(14 mg·kg⁻¹)在肠道菌群羧酸酯酶的作用下,转化为苯甲酸,穿过血脑屏障后,通过抑制脑中 D-氨基酸氧化酶(DAAO),进而发挥抗抑郁活性,并且可以改善肠道菌群的组成,从而进一步增强其抗抑郁活性。此外,付苏凝^[14]发现芍药内酯苷(7 mg·kg⁻¹)可通过抑制 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体亚型-谷氨酸受体 2B(GluN2B)的表达,发挥与氯胺酮类似的快速抗抑郁作用。综上,芍药内酯苷可能通过调节单胺类神经递质、抑制 HPA 轴亢进、促进 BDNF 表达发挥抗抑郁作用。

2 抗炎作用

芍药内酯苷在多种炎症性疾病中具有显著的抗炎作用,如炎症性肠病、骨关节炎、肾炎等^[15-17]。其可通过抑制炎症信号通路抑制促炎细胞因子的表达发挥抗炎作用。

研究发现,芍药内酯苷通过抑制 Toll 样受体 4(TLR4)/髓样分化因子 88(MyD88)/核因子 κB(NF-κB)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路,减轻结肠组织的炎症,从而改善结肠炎大鼠结肠黏膜的溃烂、红肿^[15,18-19]。此外,Xu 等^[20]发现芍药内酯苷(1 g·kg⁻¹)可逆转葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的结肠炎小鼠的结肠缩短,恢复结肠杯状细胞和隐窝数量,减轻局灶性溃疡和黏膜损伤程度,抑制促炎细胞因子肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、γ 干扰素(IFN-γ)和白细胞介素(IL)-6 的表达,缓解结肠炎症。Zhang 等^[21]研究发现芍药内酯苷(20、40 mg·kg⁻¹)改善甲氨蝶呤导致肠炎大鼠体质量和肠质量的减轻,减少炎症细胞的浸润,促进杯状细胞的存活。通过研究其机制发现,芍药内酯苷通过抑制人核因子 κB 抑制蛋白 α(IκBα)磷酸化,抑制 NF-κB 的活化,从而抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)炎症小体、IL-1β、IL-18、半胱天冬蛋白酶-1(Caspase-1)p20 的表达,减轻肠炎大鼠的炎症。Zhou 等^[6]发现芍药内酯苷(5、10、20 μmol·L⁻¹)通过抑制核因子 κB 亚基 p65(p65)核移位,抑制 NF-κB 通路,减轻 IL-1β 诱导的软骨细胞的炎症。并且通过体内实验发现,芍药内酯苷(10 mg·kg⁻¹)可显著减轻骨关节炎大鼠的软骨损伤。Yu 等^[17]发现芍药

内酯苷 (5、10、20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 可通过抑制 PI3K/Akt/NF- κB 通路降低 LPS 诱导的人系膜细胞的炎症因子 IL-1 α 、IL-10、IL-2、IFN- γ 的水平, 从而抑制人系膜细胞的炎症。此外, 通过体内实验验证, 发现芍药内酯苷 (20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 通过 PI3K/Akt/NF- κB 通路抑制炎症因子的表达, 显著降低系膜增生性肾小球肾炎大鼠尿蛋白的水平, 减轻炎症细胞浸润和小管扩张。Wei 等^[22]研究发现芍药内酯苷 (5、10、20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 可通过抑制 TLR4/NF- κB 信号通路抑制 LPS 诱导的小鼠单核巨噬细胞白血病细胞 (RAW264.7) 炎症, 发挥对脓毒症致急性肺损伤小鼠的治疗作用。

3 镇痛作用

芍药内酯苷具有显著的镇痛作用, 研究发现芍药内酯苷 (50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 可抑制醋酸导致小鼠的扭体反应, 延长热板实验小鼠潜伏期, 缩短福尔马林注射鼠爪舔咬反应时间, 表明芍药内酯苷具有镇痛的作用, 而这一改善被 Ca^{2+} 通道阻断剂尼莫地平进一步加强, 表明芍药内酯苷可能通过抑制 Ca^{2+} 通道发挥镇痛作用^[23]。吴丽等^[24]发现芍药内酯苷 (80 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 可通过降低血清和大脑皮层 β -内啡肽 (β -EP)、前列腺素 E_2 (PGE_2), 减少醋酸扭体法制备小鼠疼痛模型的扭体次数。此外发现芍药内酯苷 (100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 可显著延长原发性痛经小鼠的扭体潜伏期及扭体次数。通过研究其机制发现芍药内酯苷可抑制前列腺素 $\text{F}_{2\alpha}$ ($\text{PGF}_{2\alpha}$) 的表达, 降低 Ca^{2+} 的含量, 促进 NO 的表达, 进而抑制子宫平滑肌收缩。并且, 芍药内酯苷解痉镇痛作用优于芍药苷^[25]。神经性疼痛是世界上最普遍的疾病之一, 当躯体感觉神经系统受到病变或疾病的影响时, 就会发生神经性疼痛^[26]。徐林等^[27]发现芍药内酯苷 (50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 可通过抑制脊髓 NLRP3 活化, 抑制 Caspase-1 的活性, 并降低脊髓中 IL-1 β 的水平, 缓解慢性坐骨神经压迫性损伤 (CCI) 模型大鼠神经病理性疼痛。Zhou 等^[28]研究发现芍药内酯苷 (50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 对 CCI 模型大鼠有显著的镇痛作用, 芍药内酯苷通过抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38MAPK) 和 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 通路抑制 IL-1 β 、TNF- α 、趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 1 (CXCL1) 的表达, 抑制星形胶质细胞和小胶质细胞的激活, 缓解 CCI 模型大鼠的神经性疼痛。

4 抗肿瘤作用

肿瘤一直是困扰人们的健康问题, 严重影响人

们的寿命和生活质量。芍药内酯苷具有一定的抗肝癌和抗卵巢癌的作用。研究发现, 芍药内酯苷 (0.25、0.50、1.00 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) 可显著抑制 SMMC-7721 肝癌细胞株的增殖并诱导其凋亡^[29]。周雅婷等^[30]通过转录组学进一步研究芍药内酯苷抗肝癌的具体机制, 发现芍药内酯苷 (200 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 可通过调节色氨酸代谢通路、磷酸肌醇代谢通路、神经活性配体-受体相互作用通路、癌症胆碱代谢通路、肾素-血管紧张素系统通路、钙离子跨膜转运等通路上的: 缓激肽受体 B1 (BDKRB1)、微管蛋白 $\alpha 8$ (TUBA8)、肾上腺素能受体 1 (ADRB1)、谷氨酸代谢型受体 1 (GRM1) 等基因发挥抗肝癌作用。韩立等^[31]研究发现, 芍药内酯苷 (25、50、100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 通过抑制 NF- κB 通路, 促进上皮细胞标志物细胞间黏附分子 1 (CDH1) 的表达, 并抑制间质细胞标志物细胞间黏附分子 2 (CDH2) 的表达, 从而抑制上皮间质转化 (EMT), 抑制耐药性卵巢癌人卵巢腺癌顺铂耐药性细胞 (SKOV3/DDP) 迁移并诱导其凋亡。化疗导致的多药耐药性 (MDR) 一直是癌症治疗的一大障碍。研究发现, 芍药内酯苷 (25、50、100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 可显著降低 SKOV3/DDP 细胞对顺铂的耐药性, 芍药内酯苷可通过抑制骨髓细胞瘤癌基因 (MYC) 的表达, 进而抑制含 WW 结构域的 E3 泛素蛋白连接酶 1 (WWP1) 和 P-糖蛋白 (P-gP) 的表达, 发挥耐药逆转的作用^[32]。

5 抗凋亡作用

李璐等^[33]研究发现芍药内酯苷 (1、10、50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 可显著改善高糖 (33 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) 对人脐静脉内皮细胞 (HUVECs) 的损伤, 芍药内酯苷可提高内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 的活性, 促进 NO 表达, 抑制 Caspase-3 的表达, 从而抑制 HUVECs 的凋亡。同样, Yang 等^[34]发现芍药内酯苷 (5、10、20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 对高糖 (5.6 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) 诱导的 HUVECs 具有保护作用, 其通过抑制多腺苷二磷酸核糖聚合酶 (PARP1)/NF- κB 信号通路抑制 DNA 损伤, 进而抑制高糖诱导的 HUVECs 凋亡。

Xu 等^[35]发现芍药内酯苷 (20、40 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 可增加淀粉样前体蛋白 (APP)/早老素 1 (PS1) 小鼠海马和皮层中 B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2) 和 B 细胞超大淋巴瘤 (Bcl-xL) 的水平, 降低 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax)、Caspase-3 和细胞色素 C 的水平, 抑制前顶叶皮层中细胞的凋亡。另外, 薛慧等^[36]通过 A β 25-35 诱导的 PC12 细胞模型, 采用网络药理学、

分子对接和体外实验验证的方式,发现芍药内酯苷($75\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)可通过抑制 MAPK/ERK 通路,抑制 Bax 的表达,促进 Bcl-2 的表达,从而抑制神经细胞的凋亡,发挥抗阿尔茨海默病的作用。胡馨予等^[37]研究发现芍药内酯苷(50 、 $100\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)可显著抑制 1-甲基-4-苯基吡啶离子(MPP⁺)诱导的大鼠肾上腺髓质嗜铬瘤细胞(PC12)凋亡,芍药内酯苷可显著降低胞内活性氧(ROS)的浓度,进而促进 Bcl-2、Bcl-xL 的表达,提高线粒体跨膜电位,减弱线粒体膜通透性,抑制凋亡蛋白裂解的半胱天冬蛋白酶(cleaved Caspase)-3 的表达,并且芍药内酯苷可以促进 Akt、糖原合成酶激酶-3 β (GSK3 β)磷酸化,通过线粒体依赖途径和 Akt/GSK3 β 通路来抑制细胞凋亡,发挥抗帕金森病的作用。杨梅等^[38]研究发现芍药内酯苷($30\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)通过激活 PI3K/Akt/mTOR 通路,抑制缺血缺氧性脑损伤(HIE)小鼠脑细胞 cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-9 的表达,抑制脑细胞凋亡,发挥神经保护作用。

6 抗氧化作用

研究发现,芍药内酯苷(4 、 20 、 $100\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)可以通过降低高糖($150\ \text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)诱导的雪旺细胞 ROS 的含量,改善氧化应激状态,发挥对雪旺细胞的保护作用^[39]。此外, Ma 等^[40]研究发现芍药内酯苷(100 、 $200\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)可通过激活核转录因子红系 2 相关因子 2(Nrf2)/血红素加氧酶 1(HO-1)信号通路,减轻海马组织的氧化应激。Zhu 等^[41]采用体内和体外实验研究发现,芍药内酯苷能够通过激活 Nrf2/HO-1 通路,降低 ROS 和丙二醛(MDA)的表达水平,提高超氧化物歧化酶(SOD)的活性,从而减轻体内外的氧化应激反应,减少大脑中动脉栓塞(MCAO)/缺血再灌注(IR)大鼠的脑梗死面积,并改善其病理性损伤。

7 其他药理作用

研究发现,芍药内酯苷具有促进成骨细胞分化,进而帮助骨折愈合的作用。芍药内酯苷($100\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)上调骨形态发生蛋白 2(BMP-2)/Smad 和无翅型 MMTV 整合位点家族(Wnt)/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路,诱导成骨细胞分化关键转录因子 Runt 相关转录因子 2(RUNX2)表达,进而促进成骨细胞分化和骨折修复^[42]。胰岛素抵抗是胆结石形成的重要起始因子^[43], Fang 等^[44]研究发现,芍药内酯苷($10\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)可促进胆固醇结石豚鼠胰岛

素受体(InsR)和 Akt 表达,抑制 I κ B 激酶 β (IKK β)的表达,通过胰岛素转导通路抑制胆固醇结石的形成。孙继友等^[45]研究发现,芍药内酯苷可通过调控凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体-1(LOX-1)/NF- κ B 通路抑制巨噬细胞泡沫化,进而抑制动脉粥样斑块的形成,发挥抗动脉粥样硬化的作用。此外, Qiu 等^[46]发现芍药内酯苷(7 、 $14\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)可通过增加脑内异孕酮的生物合成,缓解单一连续刺激(SPS)大鼠的行为缺陷,减轻条件性情景恐惧(CFP)中创伤后应激障碍(PTSD)相关情境冻结行为,改善高架十字迷宫实验(EPMT)中 PTSD 相关焦虑行为。芍药内酯苷具有良好的促进机体造血的功能,一方面,芍药内酯苷可促进造血生长因子粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、IL-3 的表达,另一方面,芍药内酯苷抑制造血负向调控因子 TNF- α 、IL-6 的分泌,从而促进造血细胞的增殖分化,改善放射线辐照、环磷酸腺苷诱导的血虚小鼠的病理状态^[47-48]。

芍药内酯苷主要药理作用及相关机制汇总见图 1。

8 结语与展望

芍药内酯苷是芍药的主要有效成分之一,通过对芍药内酯苷的药理作用进行总结,发现其具有抗抑郁、抗炎、镇痛、抗肿瘤、抗凋亡等药理活性,尤其是在抗抑郁和抗炎方面有显著的药理活性,具有开发成新药的潜力。但目前仍有一些需要解决的问题:(1)芍药内酯苷可显著提高血虚模型小鼠红细胞和血红蛋白的含量,是白芍改善贫血作用的物质基础之一^[49],然而,目前,芍药内酯苷促进造血方面的研究不够深入,只对芍药内酯苷促进造血的药效进行了研究,而没有对产生药效的机制进行研究,后续可深入结合单细胞测序或空间转录组学技术,全面揭示芍药内酯苷的干预靶点和作用机制。(2)芍药内酯苷具有显著的抗抑郁活性,其不仅可以通过多靶点发挥抗抑郁的作用,而且在 SD 大鼠和 Beagle 犬模型中均未观察到明显的急性口服毒性($5\ 000\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$),是抗抑郁的候选药物^[50],然而,对芍药内酯苷的研究停留在细胞和动物层面的研究,应加快其在临床方面的研究。(3)抑郁症的病理机制复杂,而目前治疗抑郁症的药物存在治疗靶点单一、起效缓慢以及不良反应较多等局限性^[51]。芍药内酯苷多靶点的调控机制(调节单胺类神经递质、抑制 HPA 轴亢进、促进 BDNF 表达)可能使

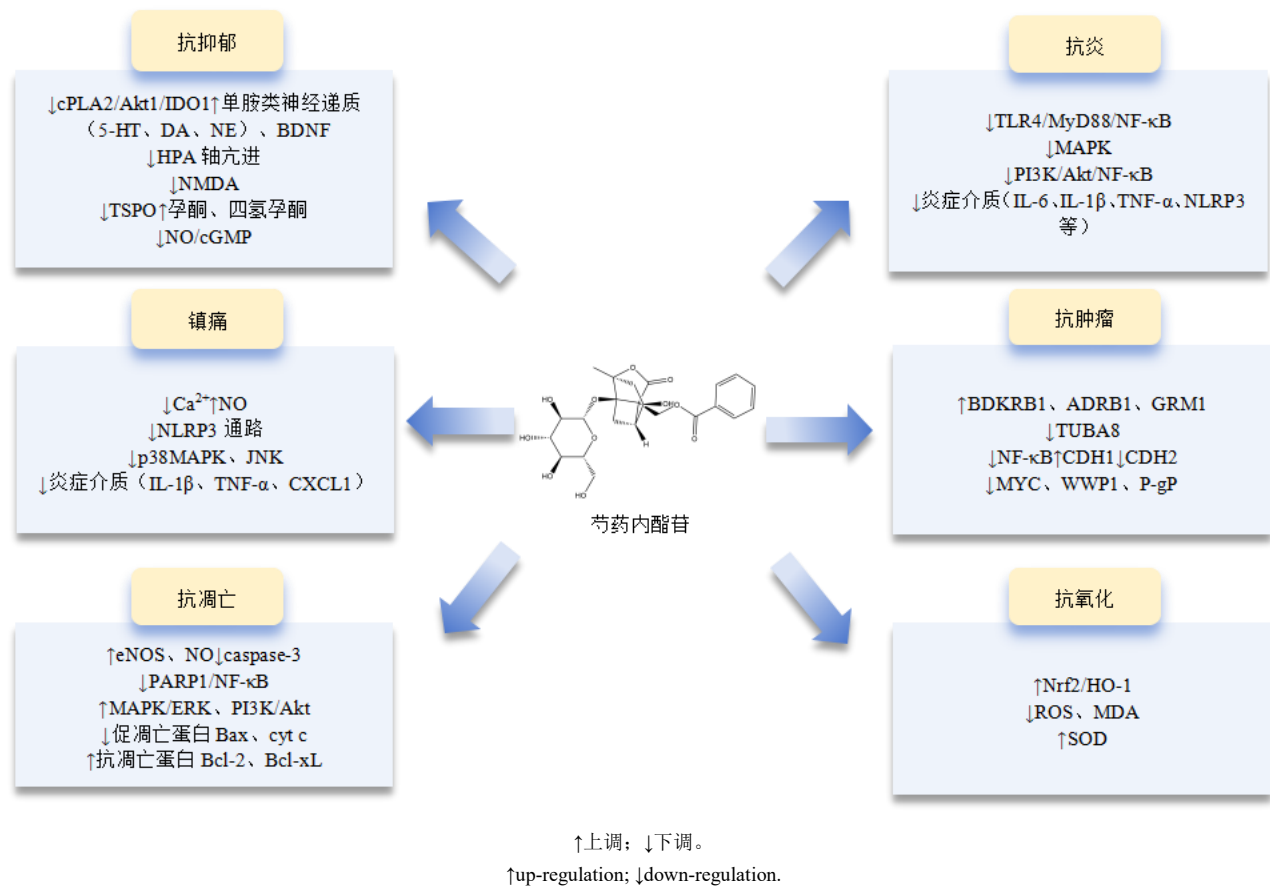


图 1 芍药内酯苷的药理机制

Fig. 1 Pharmacological mechanism of albiflorin

其在联合用药方面具有潜在优势,有望通过与其他药物的协同作用,克服现有抗抑郁药物的局限性。因此,未来可以进一步探索芍药内酯苷与其他药物的联合作用,以优化抑郁症的治疗策略。(4)芍药内酯苷具有一定的抗肿瘤活性,然而其抗肿瘤的作用机制尚未得到充分挖掘,需要进一步探索。(5)芍药内酯苷已经显示出逆转多药耐药性的潜力,未来可以进一步探索其与化疗药物(如紫杉醇、阿霉素等)的联合使用,以提高化疗效果并减少耐药性。(6)芍药内酯苷的口服绝对生物利用度较低,仅为1.7%^[12],半衰期较短,为(2.25±0.59)h^[3],且发现芍药内酯苷在Caco细胞模型中具有超过2的外排率,吸收较差^[52],限制了其发挥疗效及临床应用。因此未来研究针对其低生物利用度问题,可设计基于纳米颗粒的递送系统,或通过前药修饰改善其渗透性。同时探索穿透血脑屏障的纳米载体(如外泌体装载技术)以增强中枢靶向性。(7)芍药内酯苷制备方法较少,大多为芍药总苷的制备工艺^[53-54],且制备规模较小,所以应加强芍药内酯苷制备工艺的

研究,以达到短期内获得大量高纯度的芍药内酯苷。

本文通过对芍药内酯苷的药理作用进行总结,希望可以为芍药内酯苷的未来研究提供参考,使其开发成应用于临床的新药。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 薛剑, 马伟, 徐世一, 等. 赤芍活性成分治疗中枢神经系统疾病的研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(19): 6806-6819.
Xue J, Ma W, Xue S Y, et al. Research progress on treatment of central nervous system diseases with active ingredients of *Paeoniae Radix Rubra* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(19): 6806-6819.
- [2] Ma W, Ren H, Meng X, et al. A review of the ethnopharmacology, phytochemistry, pharmacology, pharmacokinetics and quality control of *Paeonia lactiflora* Pall [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 335: 118616.
- [3] 于双慧, 毕开顺, 佟玲. LC-MS/MS 同时检测大鼠血浆中芍药苷和芍药内酯苷的浓度及其药代动力学研究

- [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(3): 539-542.
- Yu S h, Bi K S, Tong L. Simultaneous determination and pharmacokinetic study of paeoniflorin and albiflorin of *Radix Paeoniae Alba* extract in rat plasma after oral administration by LC-MS/MS [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2015, 33(3): 539-542.
- [4] Liu F, Nong X J, Qu W H, et al. Pharmacokinetics and tissue distribution of 12 major active components in normal and chronic gastritis rats after oral administration of Weikangling Capsules [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 316: 116722.
- [5] Friedrich M J. Depression is the leading cause of disability around the world [J]. JAMA, 2017, 317(15): 1517.
- [6] 王玉露, 贾铷, 陈燕, 等. 基于 TSPO 的芍药内酯苷抗抑郁作用及机制初探 [J]. 中国药理学通报, 2022, 38(12): 1869-1875.
- Wang Y L, Jia R, Chen Y, et al. The antidepressant effect of albiflorin based on TSPO and mechanism [J]. Chin Pharmacol Bull, 2022, 38(12): 1869-1875.
- [7] Wang Y L, Wang J X, Hu X X, et al. Antidepressant-like effects of albiflorin extracted from *Radix Paeoniae Alba* [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 179: 9-15.
- [8] Wang Q S, Yan K, Li K D, et al. Targeting hippocampal phospholipid and tryptophan metabolism for antidepressant-like effects of albiflorin [J]. Phytomedicine, 2021, 92: 153735.
- [9] Song J J, Hou X T, Hu X Y, et al. Not only serotonergic system, but also dopaminergic system involved in albiflorin against chronic unpredictable mild stress-induced depression-like behavior in rats [J]. Chem Biol Interact, 2015, 242: 211-217.
- [10] Zhu Y L, Wang L Y, Zhao D P, et al. Antidepressant-like effects of albiflorin involved the NO signaling pathway in rats model of chronic restraint stress [J]. Chin J Nat Med, 2020, 18(11): 872-880.
- [11] 吴丽, 王丽丽, 李伟, 等. 芍药苷和芍药内酯苷的抗抑郁作用与 NO/cGMP 信号转导通路的相关性 [J]. 世界中医药, 2018, 13(7): 1714-1717, 1722.
- Wu L, Wang L L, Li W, et al. Correlation study on antidepressant effect of paeoniflorin and albiflorin and NO/cGMP signal transduction pathway [J]. World Chin Med, 2018, 13(7): 1714-1717, 1722.
- [12] Fei F, Yang H L, Peng Y, et al. Sensitive analysis and pharmacokinetic study of the isomers paeoniflorin and albiflorin after oral administration of total glucosides of White Paeony Capsule in rats [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2016, 1022: 30-37.
- [13] Zhao Z X, Fu J, Ma S R, et al. Gut-brain axis metabolic pathway regulates antidepressant efficacy of albiflorin [J]. Theranostics, 2018, 8(21): 5945-5959.
- [14] 付苏凝. 基于靶向代谢组学研究方法探究芍药内酯苷通过调节肠道菌群抗抑郁的机制 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2020.
- Fu S N. Explore the mechanism of anti-depression of albiflorin by regulating intestinal flora based on targeted metabolomics research methods [D]. Tianjin: Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2020.
- [15] 黄梅, 颜景颖. 基于 NF- κ B/COX-2 信号通路探讨芍药内酯苷对溃疡性结肠炎模型大鼠的影响 [J]. 中医学报, 2022, 37(2): 365-370.
- Huang M, Yan J Y. Effect of albiflorin on ulcerative colitis model rats based on NF- κ B/COX-2 signaling pathway [J]. Acta Chin Med, 2022, 37(2): 365-370.
- [16] Zhou F, Liu J F, Xu X Z, et al. Albiflorin alleviation efficacy in osteoarthritis injury using *in-vivo* and *in-vitro* models [J]. J Pharm Pharmacol, 2023, 75(10): 1332-1343.
- [17] Yu H Y, Wang Y, He Z D, et al. Albiflorin ameliorates mesangial proliferative glomerulonephritis by PI3K/AKT/NF- κ B pathway [J]. Hum Exp Toxicol, 2023, 42: 9603271221145386.
- [18] Wang X H, Su L L, Tan J H, et al. Albiflorin alleviates DSS-induced ulcerative colitis in mice by reducing inflammation and oxidative stress [J]. Iran J Basic Med Sci, 2023, 26(1): 48-56.
- [19] Fang X H, Wu X, Zhu X M, et al. Albiflorin attenuates inflammatory injury by regulating the TLR4 signaling pathway and its negative regulating factor Tollip in experimental models of ulcerative colitis [J]. J Chin Pharm Sci, 2016, 25 (05): 366-372.
- [20] Xu X P, Liu H Y, Pan Y, et al. Albiflorin attenuates inflammation and apoptosis by upregulating AMPK-mediated expression of CDX2 in a mouse model of ulcerative colitis [J]. Trop J Pharm Res, 2020, 19(5): 995-999.
- [21] Zhang H H, Wang J, Lang W Y, et al. Albiflorin ameliorates inflammation and oxidative stress by regulating the NF- κ B/NLRP3 pathway in Methotrexate-induced enteritis [J]. Int Immunopharmacol, 2022, 109: 108824.
- [22] Wei Q Y, Lin J Q, Li Y M. Albiflorin attenuates sepsis-induced acute lung injury (ALI) via the TLR-4/NF- κ B pathway [J]. J Funct Foods, 2023, 107: 105633.
- [23] Zhang Y Z, Sun D J, Meng Q J, et al. Calcium channels contribute to albiflorin-mediated antinociceptive effects in mouse model [J]. Neurosci Lett, 2016, 628: 105-109.
- [24] 吴丽, 王丽丽, 费文婷, 等. 芍药苷和芍药内酯苷对小

- 鼠疼痛模型的镇痛作用及对 β -EP、PGE₂ 的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(3): 915-918.
- Wu L, Wang L L, Fei W T, et al. Analgesic effect of paeoniflorin and albiflorin on acetic acid induced writhing mice and the expression of β -EP and PGE₂ [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2018, 33(3): 915-918.
- [25] 吴丽, 王丽丽, 侯燕, 等. 芍药苷、芍药内酯苷对原发性痛经模型小鼠的解痉镇痛作用 [J]. 环球中医药, 2018, 11(11): 1670-1674.
- Wu L, Wang L L, Hou Y, et al. Effect of paeoniflorin and albiflorin on the spasmolysis and analgesic in mice model of primary dysmenorrhea [J]. Glob Tradit Chin Med, 2018, 11(11): 1670-1674.
- [26] Truini A. A review of neuropathic pain: From diagnostic tests to mechanisms [J]. Pain Ther, 2017, 6(Suppl 1): 5-9.
- [27] 徐林, 周剑宇. 芍药内酯苷通过抑制脊髓 NLRP3 炎症小体活化缓解神经病理性疼痛 [J]. 承德医学院学报, 2022, 39(5): 361-365.
- Xu L, Zhou J Y. Albiflorin relieves neuropathic pain by inhibiting the activation of the spinal cord NLRP3 inflammasome [J]. J Chengde Med Univ, 2022, 39(5): 361-365.
- [28] Zhou J Y, Wang L Y, Wang J X, et al. Paeoniflorin and albiflorin attenuate neuropathic pain via MAPK pathway in chronic constriction injury rats [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016, 2016: 8082753.
- [29] 连建安. 芍药内酯苷对肝癌 SMMC7721 细胞增殖及凋亡的影响 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2016.
- Lian J A. Effects of albiflorin on proliferation and apoptosis of SMMC7721 cells in hepatocellular carcinoma [D]. Hangzhou: Zhejiang Chinese Medical University, 2016.
- [30] 周雅婷, 罗志强, 张彬彬, 等. 基于转录组学的芍药内酯苷抗肝癌的作用机制研究 [J]. 中南药学, 2021, 19(6): 1074-1079.
- Zhou Y T, Luo Z Q, Zhang B B, et al. Mechanism of albiflorin against hepatocellular carcinoma based on transcriptomics [J]. Cent South Pharm, 2021, 19(6): 1074-1079.
- [31] 韩立, 史芳瑜, 郭晓娟, 等. 芍药内酯苷调控 NF- κ B 抑制卵巢癌转移的作用研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(22): 2361-2365.
- Han L, Shi F Y, Guo X J, et al. The effect of albiflorin on ovarian cancer metastasis by regulating NF- κ B [J]. Chin J Hosp Pharm, 2022, 42(22): 2361-2365.
- [32] 韩立, 郭晓娟, 杜瑞娟, 等. 芍药内酯苷对人卵巢癌多药耐药的逆转作用 [J]. 中国药理学通报, 2023, 39(2): 268-274.
- Han L, Guo X J, Du R J, et al. The reversal effect of albiflorin on multidrug resistance of human ovarian cancer and its mechanism [J]. Chin Pharmacol Bull, 2023, 39(2): 268-274.
- [33] 李璐, 郭常润, 杨中林. 芍药内酯苷对高糖诱导的人脐静脉内皮细胞损伤的保护作用 [J]. 海峡药学, 2014, 26(1): 42-45.
- Li L, Guo C R, Yang Z L. Protective effect of albiflorin on human umbilical vein endothelial cells induced by high glucose [J]. Strait Pharm J, 2014, 26(1): 42-45.
- [34] Yang R, Yang Y. Albiflorin attenuates high glucose-induced endothelial apoptosis via suppressing PARP1/NF- κ B signaling pathway [J]. Inflamm Res, 2023, 72(1): 159-169.
- [35] Xu Y J, Mei Y, Shi X Q, et al. Albiflorin ameliorates memory deficits in APP/PS1 transgenic mice via ameliorating mitochondrial dysfunction [J]. Brain Res, 2019, 1719: 113-123.
- [36] 薛慧, 姜晶, 张悦, 等. 基于网络药理学和体外实验探究芍药内酯苷改善阿尔茨海默病的作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(17): 4738-4746.
- Xue H, Jiang J, Zhang Y, et al. Mechanism of albiflorin in improvement of Alzheimer's disease based on network pharmacology and *in vitro* experiments [J]. China J Chin Mater Med, 2023, 48(17): 4738-4746.
- [37] 胡馨予, 王雪, 卢文倩, 等. 芍药内酯苷对 MPP⁺所致 PC12 细胞损伤的保护机制 [J]. 中国药理学杂志, 2016, 51(17): 1467-1471.
- Hu X Y, Wang X, Lu W Q, et al. Involvement of mitochondria-mediated pathway and Akt/GSK3 β signaling in protective action of albiflorin against MPP⁺-induced PC12 cells apoptosis [J]. Chin Pharm J, 2016, 51(17): 1467-1471.
- [38] 杨梅, 李明玉, 李德渊. 芍药内酯苷对新生缺氧缺血性脑损伤小鼠的神经保护的实验研究 [J]. 河北医学, 2022, 28(9): 1414-1420.
- Yang M, Li M Y, Li D Y. Experimental study on the neuroprotection of albiflorin in mice with neonatal hypoxic-ischemic brain injury [J]. Hebei Med, 2022, 28(9): 1414-1420.
- [39] 王东超, 魏颖, 高佳琪, 等. 芍药内酯苷对大鼠坐骨神经雪旺细胞的保护作用研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2017, 19(5): 780-785.
- Wang D C, Wei Y, Gao J Q, et al. Study on albiflorin activity in protection of schwann cells in rats' sciatic nerve [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2017, 19(5): 780-785.
- [40] Ma X J, Song M, Yan Y S, et al. Albiflorin alleviates cognitive dysfunction in STZ-induced rats [J]. Aging,

- 2021, 13(14): 18287-18297.
- [41] Zhu F, Xiong J Z, Yi F, et al. Albiflorin relieves cerebral ischemia-reperfusion injury by activating Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Histol Histopathol*, 2023, 38(2): 233-245.
- [42] Kim J H, Kim M, Hong S, et al. Albiflorin promotes osteoblast differentiation and healing of rat femoral fractures through enhancing BMP-2/smad and Wnt/ β -catenin signaling [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 690113.
- [43] Biddinger S B, Haas J T, Yu B B, et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones [J]. *Nat Med*, 2008, 14(7): 778-782.
- [44] Fang B J, Shen J Y, Zhang H, et al. Albiflorin Granule significantly decreased the cholesterol gallstone formation by the regulation of insulin transduction signal [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2016, 9(9): 877-881.
- [45] 孙继友. 芍药内酯苷对泡沫细胞及动脉粥样硬化形成的影响 [D]. 长春: 吉林大学, 2017.
- Sun J Y. Impact of *Paeoniae albiflorin* on formation of foam cells and atherosclerosis [D]. Changchun: Jilin University, 2017.
- [46] Qiu Z K, He J L, Liu X, et al. Anti-PTSD-like effects of albiflorin extracted from *Radix Paeoniae Alba* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 198: 324-330.
- [47] 朱映黎, 王林元, 赵丹萍, 等. 芍药内酯苷、芍药苷对血虚免疫抑制小鼠的补血作用及机制 [J]. *北京中医药大学学报*, 2016, 39(3): 204-207.
- Zhu Y L, Wang L Y, Zhao D P, et al. Blood-enriching effects and mechanism of albiflorin and paeoniflorin on immunosuppressional model mice with blood deficiency pattern [J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med*, 2016, 39(3): 204-207.
- [48] 王成龙, 王林元, 王景霞, 等. 芍药内酯苷、芍药苷对放射线辐照致血虚小鼠 IL-3, GM-CSF, IL-6 及 TNF- α 的影响 [J]. *世界中医药*, 2016, 11(8): 1574-1577.
- Wang C L, Wang L Y, Wang J X, et al. Study of blood nourishing effects of albiflorin and paeoniflorin on blood deficiency mouse model induced by irradiation of and effect on levels of IL-3, GM-CSF, IL-6 and TNF- α [J]. *World Chin Med*, 2016, 11(8): 1574-1577.
- [49] 张建军, 黄银峰, 王丽丽, 等. 白芍、赤芍及芍药苷、芍药内酯苷对综合放血法致血虚小鼠补血作用的比较研究 [J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(19): 3358-3362.
- Zhang J J, Huang Y F, Wang L L, et al. Comparative study on effects of blood enriching on mouse model of blood deficiency syndrome induced by compound method of bleeding, starved feeding and exhausting of *Paeoniae Radix Alba* and *Paeoniae Radix Rubra*, paeoniflorin and albiflorin [J]. *China J Chin Mater Med*, 2013, 38(19): 3358-3362.
- [50] Han J, Xia Y H, Lin L J, et al. Next-generation metabolomics in the development of new antidepressants: Using albiflorin as an example [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(22): 2530-2540.
- [51] Elias E, Zhang A Y, Manners M T. Novel pharmacological approaches to the treatment of depression [J]. *Life (Basel)*, 2022, 12(2): 196.
- [52] 赵朕雄. 芍药内酯苷临床前药代动力学研究 [D]. 济南: 济南大学, 2015.
- Zhao Z X. Preclinical pharmacokinetic study of albiflorin [D]. Jinan: University of Jinan, 2015.
- [53] 刘玉峰, 王程程, 刘宇, 等. 正交试验法优化赤芍总苷闪式提取工艺 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(2): 12-15.
- Liu Y F, Wang C C, Liu Y, et al. Optimization of smashing tissue extraction process of total paeony glycoside by orthogonal test [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2012, 18(2): 12-15.
- [54] 吴英华, 任凤莲, 肖劲, 等. 白芍中芍药总苷的提取工艺研究 [J]. *应用化工*, 2007, 36(7): 651-652, 667.
- Wu Y H, Ren F L, Xiao J, et al. Study on extraction of paeoniflorin in *Paeonia lactiflora* pall [J]. *Appl Chem Ind*, 2007, 36(7): 651-652, 667.

[责任编辑 刘东博]