

赤芍的化学成分和药理作用研究进展

陆小华^{1,2}, 马 骁^{1,2}, 王 建¹, 朱 云², 周宗元¹, 陈 哲^{1,2}, 赵艳玲^{2*}, 王伽伯²

1. 成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137

2. 解放军第三〇二医院全军中药研究所, 北京 100039

摘 要: 赤芍为临床常用中药, 具有清热凉血、散瘀止痛的功效。其主要化学活性成分为芍药总苷, 尚含鞣质类、黄酮类、挥发油类成分。因具有保肝、抗肿瘤、神经保护、心脏保护、抗血栓、抗氧化等多种显著的药理作用而成为近年研究的热点。查阅近 10 年国内外文献, 就赤芍的化学成分、药理作用等方面进行综述, 以期能对赤芍的研究和临床应用提供参考。但针对赤芍开发出安全有效的药物仍相对较少, 明确赤芍的作用机制和推广赤芍的临床应用仍是赤芍研究的主要任务。

关键词: 赤芍; 芍药总苷; 鞣质; 黄酮类; 保肝; 抗肿瘤

中图分类号: R282.71 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2014)04-0595-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.04.026

Research progress on chemical constituents of *Paeoniae Rubra Radix* and their pharmacological effects

LU Xiao-hua¹, MA Xiao^{1,2}, WANG Jian¹, ZHU Yun², ZHOU Zong-yuan¹, CHEN Zhe^{1,2}, ZHAO Yan-ling², WANG Jia-bo²

1. College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

2. China Military Institute of Chinese Medicine, 302 Hospital of People's Liberation Army, Beijing 100039, China

Abstract: *Paeoniae Rubra Radix* (PRR) with the function of clearing heat and cooling blood, dissipating blood stasis and relieving pain, has been widely used in clinics. PRR, containing total glucosides of paeony, tannins, flavones, and volatile oil, is the current research focus because its significant hepatoprotective, antitumor, neuroprotective, and cardio-protective effect thus far, as well as its antithrombosis and anti-oxidative activities. According to vast information from literatures in the last decade, we summarize the chemical compositions and pharmacological actions, in hopes of offering more clues for further research as well as clinical application of PRR. Meanwhile, despite of enormous progress has been made all over the international research on PRR, the development of relevant safe and effective agents is still needed. At present, the definition of the mechanism and the extension of the clinical application remain as the primary tasks of the exploration of PRR.

Key words: *Paeoniae Rubra Radix*; total paeony glucosides; tannins; flavones; hepatoprotective effect; antitumor

赤芍 *Paeoniae Rubra Radix* (PRR) 为毛茛科 (Ranunculaceae) 植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 或川赤芍 *Paeonia veitchii* Lynch 的干燥根。其味苦, 性微寒, 归肝经, 具有清热凉血、散瘀镇痛之功效^[1]。芍药最早出自《神农本草经》, 被列为中品。唐之前将白芍、赤芍统称芍药; 唐宋以后, 因其主治功效不尽相同, 渐有白芍、赤芍之分。《本草纲目》对二者的功效进行了区分, 从色泽上看“白补而收, 赤散而泻”。《景岳全书》云“白者味甘, 补性多。

赤者味苦, 泻性多。生者更凉”^[2]。《医学衷中参西录》记载“化瘀血, 赤者较优……为其能化毒热之瘀血不使溃脓也”^[3]。由此可见, 赤芍与白芍的应用早已区分。

现代研究表明, 赤芍包含萜类及其苷、黄酮类及其苷、挥发油类等多种化学成分, 具有保肝、抗肿瘤、神经保护、心脏保护、抗血栓、抗氧化、抗内毒素等多种药理作用, 其对心血管系统、神经系统及血液系统等均有良好的临床治疗效果, 尤以重

收稿日期: 2014-05-10

基金项目: 国家科技重大专项 (2012ZX10005010-002-002); 国家自然科学基金资助项目 (81303120, 81173571)

作者简介: 陆小华 (1991—), 女, 本科在读, 制药工程专业。Tel: 18081842883 E-mail: luxh0305@163.com

*通信作者 赵艳玲, 女, 博士, 研究员。E-mail: zhaoyl2855@126.com

用赤芍治疗瘀胆型肝炎及重度黄疸型肝炎为特效。本文就赤芍的化学成分、药理作用、临床应用等方面的研究进展进行综述,梳理赤芍的化学活性成分和已明确的药理作用及机制,为赤芍的进一步开发研究和临床应用提供科学依据。

1 化学成分

采用不同极性的提取溶剂可提取不同极性的化学成分,赤芍的主要化学成分为极性或非极性,所以目前提取溶剂主要为蒸馏水、不同体积分数的乙醇、丙酮等。研究赤芍中的化学成分则主要采用高效液相色谱法(HPLC)、薄层色谱(TLC)、气相色谱-质谱联用法(GC-MS)、超高液相色谱-二极管阵列检测器-四极杆飞

行时间串联质谱联用(UPLC-PDA-QTOFMS)、指纹图谱等。赤芍含有多种化学成分^[4-5],主要包括萜类及其苷、黄酮及其苷、鞣质类、挥发油类、酚酸及其苷等,此外还有多糖类、醇类、酚类、生物碱、微量元素等成分。

1.1 萜类及其苷

赤芍中各苷类的总称为赤芍总苷(total paeony glucosides, TPG),是其主要有效成分。其中单萜及其苷类化合物主要分为具蒎烷结构和具内酯结构的单萜及其苷。目前,赤芍中具蒎烷结构的单萜及其苷类成分有17个,见表1;具内酯结构的单萜及其苷类成分有7个,见表2,代表性的化学结构见图1;三萜及其苷类成分有13个,见表3。

表1 赤芍中具蒎烷结构的单萜及其苷

Table 1 Monoterpenoids and monoterpene glucoside with pinane structure in PRR

序号	化合物名称	文献	序号	化合物名称	文献
1	paeoniflorin	4-6	10	galloylpaeoniflorin	8
2	oxypaeoniflorin	4,6	11	9-ethyl-neopaeoniaflorin A	8
3	benzoylpaeoniflorin	4-6	12	4-ethyl-paeoniflorin	9
4	benzoyloxypaeoniflorin	4	13	4-ethyl-benzoyl-paeoniflorin	10
5	albiflorin	5-6	14	epi-4-ethyl-benzoyl-paeoniflorin	10
6	paeoniflorigenone	7	15	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- <i>trans</i> -2-hydroxy-1,8-cineole- β - <i>D</i> -glucopyranoside	11
7	paeonilactinone	7	16	1- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranosyl-paeonisuffrone	12
8	(<i>Z</i>)-(1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)- β -pinen-10-yl- β -vicianoside	7	17	6'- <i>O</i> -benzoyl-4"-hydroxy-3"-methoxy-paeoniflorin	13
9	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- <i>trans</i> -1,8-cineole-2- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside	8			

表2 赤芍中具内酯结构的单萜及其苷

Table 2 Monoterpenoids and monoterpene glucoside with lactone structure in PRR

序号	化合物名称	文献
18	palbinone	7
19	paeonilactone A	7
20	paeonilactone B	7
21	paeonilactone C	7
22	lactinolide	7
23	pailactone B	7
24	6- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranosyllactinolid	7,12

1.2 鞣质类

从赤芍中分离所得的鞣质成分17个,见表4。

1.3 黄酮及其苷类

目前,从赤芍中分离出黄酮及其苷类成分8个,见表5。

1.4 挥发油类

可能由于赤芍生长环境不同,其挥发油中各成

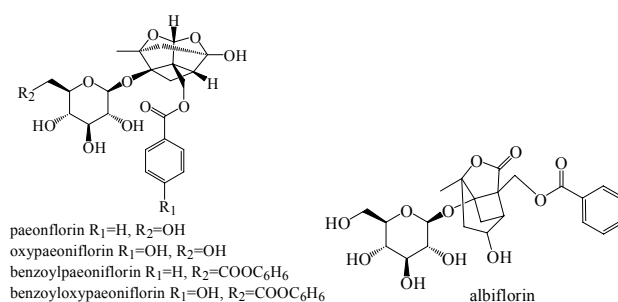


图1 赤芍中代表性成分的化学结构

Fig. 1 Structures of representative components in PRR

分量有所不同,成分大体一致。黄兰芳等^[16]采用水蒸气蒸馏法从川赤芍中提取挥发油,采用GC-MS检测,测得其主要成分为苯甲酸、牡丹酚和邻甲基苯酚;而李国辉等^[17]采用同样的提取和检测方法测得的挥发油的主要成分为*n*-十六烷酸、(*Z*)-9,12-十八碳烯酸、油酸、十五烷酸、[1*S*-(1 α ,2 α ,5 α)]-6,6-二甲基-二环[3.1.1]庚烷-2-甲醇、十六烷酸乙酯、*Z*- β -松油基苯甲酸酯、(*R*)-1-甲烯基-3-(1-甲基-乙基)

表 3 赤芍中的三萜及其苷类

Table 3 Triterpenoids and triterpene glucoside in PRR

序号	化合物名称	文献
25	11 α ,12 α -epoxy-3 β ,23-dihydroxy-30-norolean-20-en-28,13 β -olide	7
26	friedelin	7
27	epifriedelanol	7
28	23 β -hydroxyolean-12-en-28-al	7
29	betulinic acid	7
30	11 α ,12 α -epoxy-3 β ,23-dihydroxy-olean-28,13 β -olide	7,10
31	3 β -hydroxy-11 α ,12 α -epoxy-olean-28,13 β -olide	7,10
32	3 β -hydroxy-11-oxo-olean-12-en-28-oic acid	7,10
33	oleanolic acid	7,10
34	hederagenin	7,10
35	23-hydroxy betulinic acid	7,10
36	30-norhederagenin	7,10
37	3 β -hydroxyolean-12-en-28-al	10

表 4 赤芍中的鞣质类成分

Table 4 Tannins in PRR

序号	化合物名称	文献	序号	化合物名称	文献
38	3,4'- <i>O</i> -dimethylellagic acid	10	46	methyl gallate	11-12
39	gallic acid	8,11	47	ethyl gallate	11
40	gallotannin	14	48	propyl gallate	4,7
41	1,2,3,6-pentagalloylglucose	14	49	butyl gallate	10
42	1,2,3,4,6- <i>O</i> -pentagalloylglucose	15	50	1- <i>O</i> -galloylglucose	10
43	3,3'- <i>O</i> -dimethyl ellagic acid	10	51	eugeniin	10
44	3,4,4'- <i>O</i> -trimethyl-5-hydroxy-5-methyl ellagic acid	10	52	ellagitannin	7
45	3,3',4'- <i>O</i> -trimethyl ellagic acid	10	53	gallotannic acid	10
			54	pedunculagin	7

表 5 赤芍中黄酮及其苷类

Table 5 Flavones and flavone glycoside in PRR

序号	化合物名称	文献
55	catechin	11
56	<i>D</i> -catechin	8,11
57	kaempferol	14
58	dihydroquercetin	10
59	dihydrokaempferol	10
60	naringenin	9
61	kaempferol-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucoside	7,10
62	kaempferol-3,7-di- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucoside	7,10

环己烷等。此外,还含有量较少的物质如丁香油酚、麝香草酚、芳樟醇等。

1.5 其他

赤芍中还含有腺苷类^[9]、棕榈酸类^[18]、氨基酸^[19]等其他成分。

2 药理作用及其机制

赤芍具有多种药理作用,如保肝作用、抗肿瘤、对神经系统和心脏的保护作用、抗凝、抗血栓、抗氧化、抗内毒素等。对于赤芍药理作用及其机制的研究主要集中于 TPG。

2.1 保肝作用

赤芍保肝作用研究较为系统,也是继临床大剂量应用赤芍治疗黄疸肝炎之后的研究热点,其主要作用机制为:①抗氧化损伤;②抑制炎症因子释放,改善肝脏微循环;③降低肝脏总一氧化氮合酶(NOS)/诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的活性及 NO 的量,阻断 NO 对肝脏的损伤作用以及调控对肝脏基因表达等。

赤芍中具有明显保肝活性的化学组分有 3 个,

分别是芍药苷、棕榈酸乙酯、亚油酸乙酯。赵艳玲课题组^[20-22]发现芍药苷可通过降低肝组织丙二醛(MDA)、活性氧(ROS)、NO、NADPH 氧化酶 4(NOX4)的量及增加谷胱甘肽(GSH)的量而避免肝氧化损伤。研究表明^[23],赤芍可上调胆碱、5-甲基四氢叶酸水平而起到保肝作用;TPG 还可退黄降酶,其作用机制可能与增加胆汁分泌量、提高肝药酶及尿苷二磷酸葡萄糖酸转移酶的活性有关^[24]。另外,赤芍具有显著的抗肝纤维化作用^[25-26],其机制与转化生长因子- β 1(TGF- β 1)和 Smad3/4 信号传导通路、白细胞介素-13(IL-13)的表达、Janus 激

酶 2 (JAK2) 和 (或) 转录激活因子 6 (STAT6) 的磷酸化水平等有关。

2.2 抗肿瘤作用

赤芍可通过多种途径, 如通过对免疫系统的调节、抑制肿瘤细胞 G₀/G₁ 期比例及向 S 期细胞转化、下调肿瘤细胞中抗凋亡基因蛋白以及上调拮抗促凋亡基因蛋白的表达等, 抑制肿瘤细胞的生长和转移, 最终导致肿瘤细胞的死亡。

许惠玉等^[27-29]开展的一系列实验研究表明, TPG 主要通过线粒体途径诱导肿瘤细胞死亡。发现其一方面提高细胞内的钙离子浓度, 诱导肿瘤细胞的凋亡; 另一方面引起线粒体的膜电位下降, 并释放细胞色素 C 到细胞液中。此外, TPG 可抑制 bcl-2、bcl-xL、C-myc mRNA 的表达而上调 bax、p16 的表达。在免疫系统方面, TPG 能够使荷瘤鼠的胸腺指数和脾指数均增加, 降低 IL-10、TGF- β 1 分泌而增加 IL-12 分泌, 纠正荷瘤机体的 Th1/Th2 漂移现象, 调节荷瘤鼠的免疫功能; TPG 还可提高小鼠腹腔巨噬细胞吞噬指数, 增强 B 细胞产生抗体的能力和 T 淋巴细胞增殖能力, 调节 CD4⁺/CD8⁺ 细胞的比例, 逆转化疗后小鼠免疫的抑制状态。有学者证实^[30-31], TPG 可抑制人黑色素瘤的增殖, 并推测与上调 p21、p27、p53 表达和下调增殖细胞核抗原 (PCNA)、cyclin D 表达有关; 而 TPG 影响黑色素瘤细胞迁移和侵袭, 则与下调金属蛋白酶-2 (MMP-2)、MMP-9 及上调基质金属蛋白酶组织抑制因子 2 (TIMP-2) 水平有关, 使 MMP-TIMP 达到平衡, 还可下调细胞多药耐药基因 1 (MDR1)、生存素、拓扑异构酶 II 同工酶、多药耐药相关蛋白 1 (MRP1) mRNA 及其蛋白的表达水平。也有研究显示^[32], 赤芍中的没食子酸和川芎的没食子酸可通过二者的协同作用, 诱导 LTB4DH 抑癌基因的表达。

2.3 对神经系统的作用

2.3.1 神经细胞保护作用 芍药苷通过抑制细胞凋亡、活化腺苷 A₁ 受体、阻断钠通道而抑制钠内流、减轻细胞钙超载损伤等作用机制发挥保护神经细胞的作用; 此外, M 胆碱受体、阿片受体、核转录因子- κ B (NF- κ B) 也都有可能参与了芍药苷对神经系统的作用。其他研究表明^[33], 芍药苷及其同分异构体芍药内酯苷均能够改善谷氨酸引起的细胞活性的降低, 降低活性氧的积累以及调节 Bcl-2/Bax 的比例, 从而发挥一定的神经保护作用, 但起到抑制细胞内的 Ca²⁺ 的超载和钙/钙调蛋白激酶 II 表达的作用为

芍药苷, 而非芍药内酯苷。

2.3.2 抗抑郁作用 芍药抗抑郁的机制可能是提高单胺类神经递质的量、调节下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能异常、修复受损神经元、抑制单胺氧化酶表达、增强神经保护作用等^[34]。有研究表明^[35], 芍药内酯苷和芍药苷均能够降低急性应激小鼠中 IL-6 的量, 芍药苷对急性应激小鼠血浆中皮质酮的分泌及脑组织中单胺类神经递质水平具有下调作用, 而芍药内酯苷对二者有上调作用。Mao 等^[36]发现芍药苷可减少氧化应激和上调神经生长因子的表达从而表现出抗抑郁作用。

2.3.3 改善学习记忆作用 TPG 可抑制糖基化-氧化应激反应, 降低早期和糖基化终产物及脂质过氧化产物浓度, 抑制应激醛糖还原酶活性, 改善 D-gal 诱导衰老大鼠学习记忆能力, 且呈剂量依赖性^[37]。Hu 等^[38]研究发现, 以芍药苷为主要成分的中药活性部位 JD-30 能够明显改善 β -淀粉样蛋白侧脑室注射小鼠和快速老化模型小鼠学习记忆功能的下降。

2.4 心脏保护作用

赤芍对心脏的保护机制主要有避免氧化损伤、调节凋亡基因与促凋亡基因的表达以及维持细胞内外环境的平衡。首先, TPG 可通过调节多种心肌酶、脂质氧化产物 MDA、超氧化物歧化酶 (SOD) 水平而发挥心肌保护作用^[39], 且呈剂量依赖性^[40], TPG 还可延长凝血酶原时间和活化部分凝血酶原时间等。其次, TPG 可抑制 bax 及其蛋白的表达, 促进 bcl-2 及其蛋白的表达。TPG 亦可明显改善心血管系统功能^[41], 降低 NOX2 和 NOX4 的表达和 NOX 的活性^[42], 从而减少氧化应激而达到保护心肌细胞的作用。

2.5 抗凝、抗血栓作用

TPG 抗凝血、抗血栓作用可能与其降低大鼠的血液黏度、纤维蛋白原量、红细胞聚集指数、血小板聚集等有关。TPG 一方面可显著降低血小板、红细胞聚集, 增强红细胞变形能力, 延长凝血酶原时间、活化部分凝血酶原时间, 降低高、低切变率下全血黏度及血浆黏度, 从而减少血栓的生成^[43]; 另一方面, 赤芍的乙醇提取物可通过内膜依赖舒张功能、激活 K_{Ca} 与 K_{ATP} 介导的 AKT-eNOS-cGMP 和 SOCE-eNOS-cGMP 的通路以及抑制 L 型钙离子通道而产生扩血管效应^[44]。

2.6 抗氧化作用

赤芍具有较强的抗氧化作用, 不仅减少氧化剂

的产生,还能够调节抗氧化的防御目标系统并维持细胞能量学系统^[45]。赤芍多糖在体外具有较强的抗氧化作用,其对自由基与超氧阴离子的清除率和多糖浓度呈一定的量效关系^[46]。有研究表明^[47],赤芍水提取物可显著增加小鼠血清 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性,降低MDA量,从而发挥抗氧化活性,最终对CCl₄诱导的肝损伤发挥一定的保护作用。赤芍中的没食子酸丙酯同样具有抗氧化作用^[48]。

2.7 抗炎作用

赤芍抗炎的化学成分及作用机制研究主要集中在芍药苷。芍药苷可抑制促炎性介质如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β 、iNOS、环氧合酶-2(COX-2)、5-脂氧酶(5-LOX)的上调,而抑制JNK、p38 MAPK的活化,最终对缺血性的脑损伤发挥一定的保护作用^[49]。研究显示^[50-51],芍药苷亦可抑制 β -抑制蛋白2抗体的表达,同时下调环磷酸腺苷-蛋白激酶A(cAMP-PKA)信号,改善G蛋白偶联受体信号转导的过度脱敏,降低炎症因子水平,从而抑制人类成纤维样滑膜的增殖。

2.8 抗内毒素

Lv Genfa等^[52]从赤芍中筛选并分离出1,2,3,4,6- β -D-pentagalloylglucose(PGG),具有束缚类脂质体A的能力,即能够中和类脂质体A,降低血清内毒素和TNF- α 的释放,从而达到治疗脓血症的目的。雷玲等^[53]也发现,TPG体外、体内均表现出明显的抗内毒素作用,TPG为赤芍抗内毒素的有效部位,赤芍的挥发性部分及多糖部分未见有明显作用。魏利召等^[54]考察不同产地及不同煎煮方法的赤芍对抗内毒素的作用,结果表明,川赤芍醇提取物的抗内毒素作用最强,鞣质抗内毒作用较强。

2.9 其他

TPG具有抗幽门结扎型胃溃疡作用^[55],芍药苷可抗惊厥^[56],还可抑制组胺系统,通过腺苷A₁受体促进非快动眼睡眠^[57]。

3 临床应用

赤芍单用较少,通常是以复方或重用赤芍的方式。赤芍主要同白芍、生地、牡丹皮、大黄、黄芩、黄柏、枳实、香附、丹参、川芎、归尾、虎杖、甘草13味中药形成药对,分别发挥补泻结合、养阴散瘀、凉血活血、泻热逐瘀、清肝利胆、凉血止痢、行气活血、行气止痛、活血通经、行血破滞、化瘀止痛、活血定痛、解毒活血的功效^[58]。

3.1 治疗肝病

汪承柏教授基于“血瘀发黄”理论创立重用赤芍治疗瘀胆型肝炎,现已形成共识,并研发出具有特效的治疗瘀胆型肝炎的中成药——赤丹退黄颗粒。蒋芳莉等^[59]认为,慢性乙型重度黄疸型肝炎患者多与血热血瘀有关,毒深入血分,血受热邪煎熬炼成瘀,以致肝经血热血瘀、瘀热壅阻肝胆、胆汁外溢,其重用赤芍治疗慢性乙型重度黄疸型肝炎,总有效率能达到88%。据报道,小柴胡汤加赤芍可成功治愈黄疸与肝硬化^[60]。

3.2 治疗类风湿性关节炎

类风湿性关节炎(RA)是一种多发的慢性、炎性、系统性自身免疫性疾病,RA成纤维样滑膜细胞(FLS)凋亡不足是引起RA滑膜组织过度增生、增厚的主要原因之一^[61]。蔡勇等^[62]发现,赤芍可体外诱导RA FLS fas mRNA的上调。以芍药苷为主要有效成分白芍总苷是目前已经批准上市的抗炎、免疫调节药物,用于治疗RA。赤芍主要和其他中药以复方的形式治疗类风湿性关节炎,发挥其抗炎、抗凝及抗血栓作用,如蠲痹汤、祛瘀通络解毒方、桂枝芍药知母汤以及补阳还五通痹汤等。

3.3 其他

大剂量赤芍可治疗急性乳腺炎^[63];早期给予赤芍煎剂对预防急性胰腺炎重症化具有重要的临床价值^[64]。

4 讨论

赤芍因其广泛而显著的药理作用,在药材市场流通及医院药房应用中均占有重要的地位,备受国内外中医药界人士的推崇。近年来,国内外学者对赤芍的化学成分及其药理作用研究广泛而深入,随着高效、高灵敏的检测技术和方法学的进步,赤芍中多种化合物被发现,为其物质基础及药理作用机制的研究提供了扎实的理论依据。目前,赤芍的药效物质基础研究多集中于单萜苷类成分,但由于中药具有多成分、多靶点、多疗效的特点,仅对单一成分或部位的药理作用及作用机制研究仍有待进一步探讨;值得注意的是,赤芍中的其他成分如多糖、黄酮及其苷类、挥发油等的药理作用及其机制仍不可忽视。

赤芍在血液系统、免疫体统、神经系统以及心血管系统等均表现出良好的药理作用,但在赤芍的临床现代应用中仅展现了其部分功效作用。临床诸多报道证实,重用赤芍治疗瘀胆型肝炎、重度黄疸

型肝炎均具有良好的效果,但为何要重用赤芍?中小剂量赤芍与大剂量赤芍药效的区别何在?其科学依据一直未阐明,仍是今后赤芍相关研究值得深入探索的方向。此外,赤芍的保肝、抗凝血、抗血栓等药理作用明确,而如今针对其药理作用及临床应用为导向的赤芍相关药物研发仍具有很大的发展空间,明确赤芍的化学成分,阐明其药效物质基础,就赤芍开发出安全、有效的药物仍任重而道远。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [2] 张介宾. 景岳全书 [M]. 上海: 第二军医大学出版社, 2006.
- [3] 张锡纯. 医学衷中参西录 [M]. 石家庄: 河北科学技术出版社, 1985.
- [4] 杨昌林. 赤芍商品药材调查及品质评价研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2010.
- [5] 王云涛, 王莉梅, 金向群. 赤芍的高效液相指纹图谱及液-质联用分析 [J]. 中成药, 2010, 32(7): 1089-1092.
- [6] Liu E H, Qi L W, Li B, *et al.* High-speed separation and characterization of major constituents in *Radix Paeoniae Rubra* by fast high-performance liquid chromatography coupled with diode-array detection and time-of-flight mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectr*, 2009, 23(1): 119-130.
- [7] 薛辉, 王文全, 高增平. 赤芍的化学研究进展 [A] // 中华中医药学会中药化学分会 2008 年度学术研讨会论文集 [C]. 北京: 中华中医药学会中药化学分会, 2008.
- [8] 王彦志, 冯卫生, 石任兵, 等. 赤芍中的单萜类成分 [J]. 中国药学杂志, 2008, 43(9): 669-671.
- [9] 王彦志, 石任兵, 刘斌. 赤芍化学成分的分离与结构鉴定 [J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29(4): 267-269.
- [10] 卜璟. 赤芍降血糖有效部位化学成分研究 [D]. 北京: 中国中医科学院苑西医院, 2013.
- [11] 段文娟, 姜艳, 靳鑫, 等. 赤芍的化学成分研究 [J]. 中国药物化学杂志, 2009, 19(1): 55-58.
- [12] Li S L, Song J Z, Franky F K, *et al.* Chemical profiling of *Radix Paeoniae* evaluated by ultra-performance liquid chromatography/photo-diode-array/quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2009, 49(2): 253-266.
- [13] 王瑞, 俞桂新, 朱恩圆, 等. 川赤芍化学成分研究 [J]. 中国天然药物, 2007, 42(9): 661-663.
- [14] 吴金雄. 白芍、赤芍化学成分与活血功效的比较研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2012.
- [15] Xu S, Yang L, Tian R, *et al.* Species differentiation and quality assessment of *Radix Paeoniae Rubra* (Chi-shao) by means of high-performance liquid chromatographic fingerprint [J]. *J Chromatogr A*, 2009, 1216(11): 2163-2168.
- [16] 黄兰芳, 贺云彪, 王玉林, 等. GC-MS 分析川赤芍挥发油成分 [J]. 光谱实验室, 2013, 30(6): 2912-2913.
- [17] 李国辉, 兰正刚, 李晓如. 联用色谱和化学计量学方法分析赤芍挥发性成分 [J]. 中南大学学报: 自然科学版, 2007, 38(1): 89-92.
- [18] 孙荣斌, 程宝荣, 武露凌. 赤芍中脂溶性成分 GC/MS 联用分析 [J]. 长春中医药大学学报, 2010, 26(2): 283-285.
- [19] 杨媛媛. 维吾尔药新疆赤芍的定性分析 [J]. 亚太传统医药, 2011, 7(9): 16-18.
- [20] 魏思思, 赵艳玲, 江凤娟, 等. 重用赤芍治疗 ANIT 诱导大鼠急性淤胆型肝炎的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(12): 151-155.
- [21] Zhao Y L, Zhou G D, Wang J B, *et al.* Paeoniflorin protects against ANIT-induced cholestasis by ameliorating oxidative stress in rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 58: 242-248.
- [22] Jiang F J, Zhao Y L, Wang J B, *et al.* Comparative pharmacokinetic study of paeoniorin and albiorin after oral administration of *Radix Paeoniae Rubra* in normal rats and the acute cholestasis hepatitis rats [J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(2): 415-421.
- [23] Wang R, Xiong A Z, Teng Z Q, *et al.* *Radix Paeoniae Rubra* and *Radix Paeoniae Alba* spectrometry (UPLC-MS) based metabolomic approach for the pharmacodynamic study of traditional Chinese medicines (TCMs) [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(11): 14634-14647.
- [24] 罗琳, 窦志华, 吴锋, 等. 赤芍总苷退黄降酶的作用及机制研究 [J]. 中国现代应用药学, 2010, 27(4): 285-288.
- [25] Li X Y, Shen J L, Zhong Z R, *et al.* Paeoniflorin: a monomer from traditional Chinese medical herb ameliorates *Shistosoma japonicum* EGG-induced hepatic fibrosis in mice [J]. *Parasitology*, 2009, 95(6): 1520-1524.
- [26] Chu D Y, Du M Z, Hu X G, *et al.* Paeoniflorin attenuates schistosomiasis japonica-associated liver brosis through inhibiting alternative activation of macrophages [J]. *Parasitology*, 2011, 138(10): 1259-1271.
- [27] Xu H Y, Chen Z W, Wu Y M. Antitumor activity of total paeony glycoside against human chronic myelocytic leukemia K562 cell lines *in vitro* and *in vivo* [J]. *Med Oncol*, 2012, 29(2): 1137-1147.
- [28] 许惠玉, 华东, 于晓红, 等. 赤芍总苷对荷瘤鼠体内 IL-10、IL-12、TGF- β 1 分泌及细胞免疫功能的影响 [J].

- 齐齐哈尔医学院学报, 2009, 30(2): 2737-2739.
- [29] 许惠玉, 官杰, 吴艳敏, 等. 赤芍总苷对环磷酰胺免疫抑制小鼠免疫功能的影响 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2010, 31(20): 3193-3195.
- [30] 王亚珍, 吕品田, 王凤红. 赤芍总苷对人黑色素瘤 A375 细胞迁移及侵袭活性的影响 [J]. 广东医学, 2012, 33(3): 318-320.
- [31] 王亚珍, 吕品田, 王凤红, 等. 赤芍总苷逆转黑色素瘤细胞株多药耐药的效果及机制研究 [J]. 中国全科医学, 2012, 15(3): 328-330.
- [32] Wei L, Liu J X, Chris L, *et al.* Pharmacological induction of leukotriene B4-12-hydroxy-dehydrogenase suppresses the oncogenic transformation of human hepatoma HepG2 cells [J]. *Int J Oncol*, 2011, 39(3): 735-745.
- [33] Wang D, Tan Q R, Zhang Z J. Neuroprotective effects of paeoniflorin, but not the isomer albiflorin, are associated with the suppression of intracellular calcium and calcium/calmodulin protein kinase II in PC12 cells [J]. *J Mol Neurosci*, 2013, 51(2): 581-590.
- [34] 张永超, 黄世敬. 芍药抗抑郁作用机制探析 [J]. 环球中医药, 2013, 6(10): 795-798.
- [35] 王强松, 崔元璐. 芍药苷内酯苷和芍药苷对小鼠急性应激模型的比较研究 [A] // 2010 施慧达杯第十届全国青年药理学工作者最新科研成果交流会论文集 [C]. 长春: 中国药学会, 2010.
- [36] Mao Q Q, Zhong X M, Qiu F M, *et al.* Protective effects of paeoniflorin against corticosterone-induced neurotoxicity in PC12 cells [J]. *Phytother Res*, 2012, 26(7): 969-973.
- [37] 王修银, 成文利, 邝少松, 等. 赤芍总苷改善 D-半乳糖诱导衰老大鼠学习记忆能力及机制 [J]. 广州医药, 2011, 42(6): 41-45.
- [38] Hu Z Y, Liu G, Yuan H, *et al.* JD-30, an active fraction extracted from Danggui-Shaoyan-San, decreases beta-amyloid content and deposition, improves LTP reduction and prevents spatial cognition impairment in SAMP8 mice [J]. *Exp Gerontol*, 2012, 47(1): 14-22.
- [39] Long J G, Gao M L, Kong Y, *et al.* Cardioprotective effect of total paeony glycosides Against isoprenaline-induced myocardial ischemia in rats [J]. *Phytomedicine*, 2012, 19(8/9): 672-676.
- [40] Mo X, Zhao N, Du X, *et al.* The protective effect of peony extract on acute myocardial infarction in rats [J]. *Phytomedicine*, 2011, 18(6): 451-457.
- [41] 孙英莲, 王英军, 许荔新. 赤芍总苷对大鼠急性心肌缺血的影响 [J]. 中草药, 2009, 40(12): 1961-1962.
- [42] Li J Z, Yu S Y, Wu J H, *et al.* Paeoniflorin protects myocardial cell from doxorubicin-induced apoptosis through inhibition of NADPH oxidase [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2012, 90(12): 1569-1575.
- [43] 王琳琳, 丁安伟. 赤芍总苷对大鼠血瘀证模型的影响 [J]. 南京中医学院学报, 2011, 27(6): 552-554.
- [44] Jin S N, Wen J F, Wang T T, *et al.* Vasodilatory effects of ethanol extract of *Radix Paeoniae Rubra* and its mechanism of action in the rat aorta [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 142(1): 188-193.
- [45] Luo C, Wang H, Chen X X, *et al.* Protection of H9c2 rat cardiomyoblasts against oxidative insults by total paeony glucosides from *Radix Paeoniae Rubrae* [J]. *Phytomedicine*, 2013, 21(1): 20-24.
- [46] 张伟杰, 王鹏, 杨明俊, 等. 川芎、赤芍多糖活性分析及其比较 [J]. 中药材, 2011, 34(10): 1569-1572.
- [47] Li R D, Guo W Y, Fu Z R, *et al.* Hepatoprotective action of *Radix Paeoniae Rubra* aqueous extract against CCl4-induced hepatic damage [J]. *Molecules*, 2011, 16(10): 8684-8693.
- [48] Garrido J, Garrido E M, Borges F. Studies on the food additive propyl gallate: synthesis, structural characterization, and evaluation of the antioxidant activity [J]. *J Chem Edu*, 2011, 89(1): 130-133.
- [49] Guo R B, Wang G F, Zhao A P, *et al.* Paeoniflorin protects against ischemia-induced brain damages in rats via inhibiting MAPKs/NF- κ B-mediated inflammatory responses [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e49701.
- [50] Wu H X, Chen J Y, Wang Q T, *et al.* Expression and function of β -arrestin 2 stimulated by IL-1 β in human broblast-like synoviocytes and the effect of paeoniflorin [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 12(4): 701-706.
- [51] 周婷, 赵福涛, 王汉伟, 等. 芍药苷对胶原诱导型关节炎模型的治疗作用及机制 [J]. 中华临床医师杂志, 2013, 7(5): 2047-2050.
- [52] Lv Genfa, Jiang Z, Hong Z, *et al.* The screening and isolation of an effective anti-endotoxin monomer from *Radix Paeoniae Rubra* using affinity biosensor technology [J]. *Int Immunopharmacol*, 2005, 5(6): 1007-1017.
- [53] 雷玲, 胡竞一, 余悦, 等. 赤芍的抗内毒素作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2006, 22(6): 32-34.
- [54] 魏利召. 赤芍拮抗内毒素活性物质的分离及生物学活性研究 [D]. 重庆: 第三军医大学附属西南医院中心实验室, 2005.
- [55] 林彦君, 章津铭, 瞿燕, 等. 赤芍总苷对实验性大鼠胃溃疡模型的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(6): 215-217.
- [56] Hino H, Takahashi H, Suzuki Y, *et al.* Anticonvulsive effect of paeoniflorin on experimental febrile seizures in

- immature rats: Possible application for febrile seizures in children [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e42920.
- [57] Chen C R, Sun Y, Luo Y J, *et al*. Paeoniflorin inhibits the histaminergic system and promotes non-rapid eye movement sleep via adenosine A₁ receptors [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol*, 2012, 26(3): 452.
- [58] 刘庆林. 赤芍的临床配伍应用浅析 [J]. 光明中医, 2009, 24(1): 131-132.
- [59] 蒋芳莉. 重用赤芍治疗慢性乙型重度黄疸型肝炎的临床观察 [J]. 山西医药杂志, 2014, 43(3): 325-326.
- [60] 韩娟, 高永翔, 雷鸣, 等. 小柴胡汤加赤芍治疗黄疸与肝硬化各 1 例 [J]. 光明中医, 2013, 28(6): 1241-1242.
- [61] Smith M D, Weedon H, Papangelis V, *et al*. Apoptosis in the rheumatoid arthritis synovial membrane: modulation by disease-modifying anti-rheumatic drug treatment [J]. *Rheumatology*, 2010, 49(5): 862-875.
- [62] 蔡勇, 彭爱红. 赤芍 801 对类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞 fas/fasL mRNA 表达的影响 [J]. 湖南师范大学学报, 2013, 10(4): 69-72.
- [63] 王凯, 王毅. 大剂量赤芍治疗急性乳腺炎 60 例 [J]. 中国民间疗法, 2013, 21(3): 35.
- [64] 李叔国. 赤芍大黄煎剂早期辅治重症急性胰腺炎 45 例 [J]. 中国中医药科技, 2013, 20(3): 328.