

芍药苷药理作用研究新进展

张育贵^{1,2}, 张淑娟^{1,2}, 边甜甜^{1,2}, 司昕蕾^{1,2}, 牛江涛^{1,2}, 辛二旦^{1,2}, 王文顺¹, 李越峰^{1,2*}

1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000

2. 甘肃省中药质量与标准研究重点实验室, 甘肃 兰州 730000

摘要: 芍药苷是中药芍药和牡丹的主要有效成分, 大量研究证明芍药苷具有抗抑郁、抗炎、镇痛、抗肿瘤、保肝、保护神经、调节免疫、镇静催眠等多种药理作用。截止目前, 芍药苷极少以单体的形式应用于临床。通过查阅国内外近 3 年的文献, 对芍药苷药理作用研究新进展进行梳理和总结, 探讨其与中药复方药效关系, 为芍药苷的进一步开发和临床应用提供参考。

关键词: 芍药苷; 芍药; 牡丹; 抗抑郁; 抗炎; 镇痛; 抗肿瘤; 调节免疫; 机体保护作用

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)15-3735-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.15.033

New progress in pharmacological action of paeoniflorin

ZHANG Yu-gui^{1,2}, ZHANG Shu-juan^{1,2}, BIAN Tian-tian^{1,2}, SI Xin-lei^{1,2}, NIU Jiang-tao^{1,2}, XIN Er-dan^{1,2}, WANG Wen-shun¹, LI Yue-feng^{1,2}

1. GanSu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

2. Gansu Key Laboratory of Standard and Quality of Chinese Medicine Research, Lanzhou 730000, China

Abstract: Paeoniflorin is the main effective component of *Paeoniae lactiflora* and *Paeonia suffruticosa*. A large number of studies have proven that paeoniflorin has many pharmacological effects, such as anti-depression, anti-inflammation, analgesia, anti-tumor, liver protection, nerve protection, sedation and hypnosis, immunomodulation and so on. It has little toxic and side effects and has been highly concerned by people. At present, paeoniflorin is rarely used in clinical practice in the form of monomers. This article mainly refers to the related research literatures on paeoniflorin pharmacological action in recent three years, combs and summarizes the new progress of its pharmacological action research. The relationship between the drug effect and the prescription of traditional Chinese medicine was discussed, in order to provide a reference for further development and clinical application of paeoniflorin.

Key words: paeoniflorin; *Paeoniae lactiflora* Pall.; *Paeonia suffruticosa* Andr.; antidepressant; anti-inflammation; analgesia; antitumor; immunity regulation; body protective effect

芍药苷 (paeoniflorin) 是白芍 *Paeoniae Radix Alba*、赤芍 *Paeoniae Radix Rubra* 和牡丹 *Paeonia suffruticosa* Andr. 的主要有效成分, 是一种水溶性单萜类糖苷^[1], 1963 年首次从芍药中提取^[2]。芍药苷化学性质不稳定, 需保存于低温、冷冻环境, 且要避免碱性环境^[3-4]。芍药苷具有镇静、抗炎、镇痛、改善认知能力等多种作用, 广泛应用于神经系统疾病及神经退行性疾病如老年痴呆、脑卒中、抑郁、癫痫等的临床治疗和基础研究中^[5]。芍药苷的抗抑郁、抗炎、镇痛、抗肿瘤、保肝、神经保护、免疫

调节、防治糖尿病并发症等药理作用的研究已取得长足进展。对近 3 年芍药苷药理作用研究进展进行梳理和总结, 为芍药苷的进一步开发和临床应用提供参考。

1 抗抑郁作用

抑郁症是一种精神系统疾病, 以情绪低落、兴趣缺乏、思维迟缓、睡眠障碍等症状为主要特征, 甚至会丧失社会功能, 造成严重的疾病负担。其发病机制尚未完全阐明, 目前公认的有单胺类神经递质假说、下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴激活假说、

收稿日期: 2019-05-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81460611); 甘肃省自然科学基金创新基地和人才计划项目 (18JR3RA197); 甘肃省中药质量与标准研究重点实验室开放基金 (ZYZL18-008)

作者简介: 张育贵, 男, 硕士研究生, 研究方向为中药及复方加工炮制机制及活性成分研究。Tel: 17793249124 E-mail: 1534048937@qq.com

***通信作者** 李越峰, 女, 博士后, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为中药及复方加工炮制机制及活性成分研究。E-mail: lyfyxk@126.com

炎症假说、细胞因子假说、神经重塑减少假说、边缘系统回路异常假说等^[6-8]。目前,芍药苷抗抑郁作用机制的研究主要在以下几个方面。

1.1 调节单胺类神经递质

穆道周^[9]研究表明,芍药苷及氟西汀均可提高血浆脑源性神经营养因子(BDNF)和超氧化物歧化酶(SOD)及海马内单胺类神经递质 5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NE)水平,降低血浆丙二醛(MDA)及海马促肾上腺皮质激素(ACTH)、促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)、一氧化氮(NO)、皮质酮水平,提示芍药苷可发挥类似氟西汀的抗抑郁作用。李艳霞等^[10]通过分析芍药苷对血虚肝郁证模型大鼠海马内单胺类神经递质的影响,发现芍药苷组大鼠外周红细胞和白细胞均升高,体质量增长,旷场实验水平运动和垂直运动数目增多,大鼠海马 5-HT 和 DA 含量明显升高,芍药苷“养血柔肝”的作用机制可能与调节单胺类神经递质有关。

1.2 调节 HPA 轴

薛梅等^[11]发现芍药苷治疗抑郁模型大鼠后海马组织 BDNF 水平显著升高($P<0.05$),说明芍药苷可能是通过提高大鼠海马、杏仁核及额叶皮质部位 BDNF 及酪氨酸激酶受体 B(TrkB)mRNA 表达,逆转 HPA 轴功能亢进来改善抑郁症状,具有类似柴胡疏肝散的抗抑郁作用。李艳霞等^[10]发现芍药苷干预血虚肝郁证模型大鼠后,使 HPA 轴中血清 ACTH 水平明显升高,从而达到抗抑郁作用。

1.3 调节细胞因子表达

Hu 等^[12]采用 Western blotting 和免疫荧光技术检测海马复合体 CA1 区磷酸化 CREB(p-CREB)和 BDNF 的表达,发现芍药苷能改善脑卒中后抑郁(PSD)大鼠的抑郁症状并改善其功能,类似于抗抑郁药物氟西汀;并检测 p-CREB 和 BDNF 在海马复合体 CA1 区的表达,发现芍药苷能显著增加 CA1 区 BDNF 和 p-CREB 的表达,与氟西汀抗抑郁作用类似。

1.4 介导炎症

Heng 等^[13]研究发现芍药苷能显著降低脂多糖(LPS)诱导的髓核细胞中白细胞介素-1(IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)等炎症因子水平,降低丙二醛(MDA)水平,增加超氧化物歧化酶(SOD)活性,从而发挥抗抑郁作用。

2 抗炎作用

早期有研究者^[14]发现芍药苷明显抑制 TNF- α 诱导的人真皮微血管内皮细胞(HMEC-1)趋化因

子 mRNA 的表达,减少培养上清液中趋化因子的分泌;并发现芍药苷抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)向核转运,表明芍药苷具有抗 TNF- α 诱导的趋化因子产生和白细胞迁移的抗炎能力,其机制与抑制 NF- κ B 和 ERK 通路有关。表明芍药苷具有体外抗炎作用,可作为治疗炎症性皮肤病的候选药物。近几年,芍药苷的体内抗炎作用作为研究的重点。缪成贵等^[15]研究芍药苷对佐剂性关节炎(AA)大鼠关节滑膜成纤维样滑膜细胞(FLS)异常增殖的影响,发现芍药苷可显著抑制 AA 大鼠足爪肿胀程度,加入 FLS 培养液后可抑制 FLS 增殖,显著上调 AA 大鼠 FLS 中 Bax、Caspase-3 表达,抑制 Bcl-2、Fibronectin、白细胞介素-8(IL-8)表达。表明芍药苷通过抑制 FLS 异常增殖抑制 AA 大鼠病理发展。刘琦等^[16]研究表明芍药苷可显著减轻溃疡性结肠炎小鼠(UC)症状并促进体质量和脾脏指数恢复,降低周血单核细胞比例,减少结肠和肠系膜中巨噬细胞浸润的数量,并通过抑制结肠巨噬细胞中核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族 pyrin 结构域蛋白 3(NLRP3)炎症小体活化进而降低结肠组织上清中 IL-1 β 含量,表明芍药苷可改善 UC 小鼠病理症状。Zhai 等^[17]采用完全弗氏佐剂经皮内注射牛 II 型胶原诱导大鼠胶原诱导性关节炎(CIA)模型,口服芍药苷(50、100 mg/kg)检测,结果显示芍药苷治疗能明显改善 CIA 大鼠的症状,降低炎症细胞因子和足肿胀,下调 p-NF- κ B、p65 和磷酸化肌球蛋白磷酸酶靶亚基 1(p-MYPT1)表达。表明芍药苷可通过抑制关节滑膜组织中 Rho 激酶的激活,减少促炎细胞因子的含量,推断芍药苷可能是治疗类风湿性关节炎(RA)的活性成分。Tu 等^[18]通过添加苯磺酸来修饰芍药苷,获得新型抗炎免疫调节剂芍药苷-6'-O-苯磺酸盐(CP-25),其对各种慢性炎症均具有药理作用,使之成为具有前景的抗炎药物。

3 镇痛作用

芍药苷具有镇痛作用,不仅与苯甲酰乌头原碱配伍使用时作用明显^[19],在单独治疗多种疼痛方面 also 具有重要价值。吴丽等^[20]研究发现芍药苷的镇痛作用可能与升高血清和大脑皮层中 β -内啡肽(β -EP)水平、减少大脑皮层前列腺素 E₂(PGE₂)生成或释放有关。白芍和赤芍中的芍药苷对原发性痛经模型小鼠具有解痉镇痛作用,二者水煎液均能使小鼠潜伏期延长、扭体次数减少,子宫组织 PGF2 α 水平降低、NO 水平升高。洪嘉琪等^[21]运用弗氏完全佐剂

诱导小鼠炎症疼痛模型,发现 ip 80 mg/kg 芍药苷能有效缓解疼痛;同时发现芍药苷可抑制 Akt/NF- κ B 信号通路,从而抑制炎症因子释放和脊髓小胶质细胞的激活,缓解慢性炎症疼痛。张路路等^[22]观察芍药苷对小鼠背根神经节(DRG)细胞电压门控河豚毒素敏感型(TTX-S)钠电流的影响,发现芍药苷可能通过抑制 TTX-S 钠通道,改变钠通道的动力学特征,从而发挥镇痛作用,为将芍药苷开发成镇痛药物提供理论依据。

4 抗肿瘤作用

早期研究证明芍药苷通过多通路、多靶点诱导肝癌、胃癌细胞的凋亡、阻滞其侵袭及转移,且具有抑制黑色素瘤细胞的作用^[23-25],近年研究发现芍药苷对大肠癌和血管生成相关疾病的肿瘤和转移具有潜在治疗作用。Zhang 等^[26]采用细胞增殖、伤口愈合和 Transwell 检测等方法,发现芍药苷显著降低组蛋白去乙酰化酶 2(HDAC2)和波形蛋白(Vimentin)的表达,抑制大肠癌细胞的迁移和侵袭能力,逆转上皮间充质转换(EMT)过程,进而在细胞水平上影响 E-cadherin 和 Vimentin 的表达,表明芍药苷可能是大肠癌治疗的候选药物。Abd El-Aal 等^[27]通过寄生虫学、组织病理学和免疫组织化学观察芍药苷对感染曼氏血吸虫病的 BALB/c 小鼠的疗效,发现芍药苷具有抗血管生成作用,有望成为慢性肝纤维化和血管生成相关疾病的潜在治疗药物,从而预防晚期严重并发症、肿瘤和转移。

5 机体保护作用

5.1 肝损伤保护作用

以往研究发现芍药苷对非酒精性脂肪肝、化学性肝损伤、放射性肝损伤、免疫性炎症肝损伤、缺血再灌注肝损伤等疾病均有一定的治疗作用^[28],但作用机制在近几年得以进一步阐释,主要在抑制炎症因子、抗氧化应激的调节作用、调节免疫以及抗细胞凋亡方面。刘玲等^[29]发现芍药苷可显著降低小鼠血清中天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)水平,对脂多糖引起的肝损伤具有保护作用。郭心怡等^[30]研究发现芍药苷对四氯化碳诱导的急性肝损伤与肝纤维化具有保护作用,机制可能与减少肝细胞凋亡、减轻氧化应激、减少促炎细胞因子产生、促进血红素加氧酶-1 的表达有关。Hu 等^[31]采用 X 线照射建立放射性肝纤维化模型,发现芍药苷可明显减轻肝损伤,对辐射所致大鼠肝纤维化具有保护作用,机制与下调 Smad 3/4 的表达,上调

Smad 7 的表达有关。谢长好等^[32]发现芍药苷能显著降低 MRL/lpr 狼疮小鼠血清及肝脏组织中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平,减轻肝组织炎症细胞浸润;并能显著降低 MRL/lpr 狼疮小鼠肝组织中受体相互作用蛋白 140(RIP140)、Toll 样受体 4(TLR 4)、p-NF- κ Bp65、NF- κ Bp65 蛋白水平。与地塞米松作用机制一样,均是通过抑制 NF- κ B 信号通路,缓解 MRL/lpr 狼疮小鼠肝组织的炎症,从而对其肝脏损伤起到保护作用。Xie 等^[33]对芍药苷处理肝缺血再灌注(I/R)模型发现能显著抑制血清 ALT、AST 活性、肝组织病理损害和肝细胞凋亡,还能抑制炎症细胞因子的产生,降低高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、下调的 TLR4 和磷酸化的 ERK 1/2、JNK 1/2、p38 和 NF- κ B 信号分子的表达。提示芍药苷在肝脏 I/R 损伤中保护作用与抑制 I/R 激活的 HMGB1-TLR4 信号通路减轻肝脏炎症反应有关。

5.2 神经保护作用

芍药苷对神经元、神经毒性和神经细胞损伤具有明显的保护作用,近 2 年的研究进一步阐明了该作用机制。Zhong 等^[34]研究发现芍药苷通过激活 NF-E2 相关因子 2/ARE 调控基因(Nrf2/ARE)通路,抑制 AD 大鼠 A β (1-42)介导的氧化应激和海马神经元损伤。Cong 等^[35]发现芍药苷可减轻三丁基氯化锡(TBTC)所致神经元的丢失,通过抑制应激活化蛋白激酶(JNK)活性,逆转丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和 JNK 水平的下降。此外,发现芍药苷可能通过抑制丝裂原活化蛋白激酶激酶-4(MKK4)-JNK 信号通路来预防或治疗神经退行性疾病和神经损伤。Chen 等^[36]发现不同剂量芍药苷对激活布比卡因诱导的人神经母细胞瘤细胞(SH-SY5Y)p38 MAPK 通路有抑制作用,证明芍药苷可减轻布比卡因对 SH-SY5Y 的神经毒性,从而保护神经,提示其在减轻布比卡因诱导的神经毒性方面具有潜在应用价值。胡宝玲等^[37]研究表明芍药苷对鱼藤酮诱导的 SH-SY5Y 损伤具有明显的保护作用,其机制与降低人 α -突触核蛋白(α -Syn)和 Bax/Bcl-2 有关。曾嘉豪等^[38]发现芍药苷通过激活 PI3K/Akt 通路而上调 Bcl-2 蛋白表达水平,下调 Caspase-9、Caspase-3 和 Bax 蛋白表达水平,从而抑制神经细胞凋亡和保护神经细胞,芍药苷长期治疗可以改善神经退行性疾病的症状,从而延缓该疾病发生。

5.3 其他保护作用

此外,近期研究发现芍药苷还具有保护细胞活

性、肺损伤保护、保护心脏等作用。Qiu 等^[39]发现芍药苷具有脑星形胶质细胞保护活性,保护作用可能与转位因子蛋白(TSPO)与神经甾体(如孕酮和烯丙酮)的生物合成有关。谢长好等^[40]发现芍药苷能通过降低血清 MDA 含量,提高血清 SOD、CAT、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平,减少血清炎症因子水平,改善肺组织病理改变,对 MRL/lpr 狼疮小鼠肺损伤起到保护作用。还有研究^[41-42]发现芍药苷能够降低 IL-6、MCP-1、NGFR、GRIN2B、Ntf 4、p-JNK、p-ERK 1/2、p-p38 表达水平,减轻心肌肥厚、心肌纤维化和炎症,改善左室功能,抑制 MAPK 信号通路,促进心室重构,明显改善左室射血分数,为临床芍药苷治疗心肌梗死提供理论参考。

6 免疫调节作用

早期研究发现,白芍总苷对类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病具有治疗作用^[43],近 2 年的文献报道芍药苷是发挥免疫调节作用的主要成分。张晗等^[44]通过探讨芍药苷对树突状细胞(DC)表型及功能的影响,发现芍药苷能够明显抑制 DC 的成熟和功能,为芍药苷治疗自身免疫病提供依据。Ji 等^[45]发现芍药苷可降低脂多糖(LPS)诱导的白细胞介素受体 1 相关激酶 1 (IRAK 1)及其下游蛋白的磷酸化,抑制 TNF- α 和 IL-6 的表达。表明芍药苷通过抑制 MRL/LPR 小鼠巨噬细胞的 IRAK 1/NF- κ B 通路而抑制 LPS 诱导的细胞活化,可能是自身免疫性疾病系统性红斑狼疮的一种潜在治疗方法。Kong 等^[46]研究发现,单用芍药苷或芍药苷联合抗真菌药物氟康唑 FCZ 组小鼠的存活时间分别比单纯感染组和 FCZ 组明显缩短、小鼠肾脏真菌负荷较单纯感染组和 FCZ 组明显增加、血清 γ 干扰素 (IFN- γ)、IL-17 和 IL-22 水平明显降低,血清 IL-4 水平升高,芍药苷对 TNF- α 的产生无明显影响。芍药苷单独或联合 FCZ 可抑制 Th1 (IFN- γ CD4) 和 Th17 细胞 (IL-17 CD4) 的增殖,增加 Th2 细胞 (IL-4 CD4) 的表达。这些结果提示芍药苷具有双重免疫调节作用。

7 防治糖尿病并发症

芍药苷在防治糖尿病肾病(DN)、糖尿病视网膜病变(DR)和认知障碍方面有一定突破。蔡建月等^[47]和 Li 等^[48]探讨芍药苷通过 JAK2/信号转导和转录活化因子(STAT3)信号通路抑制高糖诱导的 RAW264.7 巨噬细胞激活,发现芍药苷能明显下调 HG 诱导的巨噬细胞趋化迁徙、炎症因子表达分泌

及 JAK2、STAT3 蛋白磷酸化水平,为芍药苷防治糖尿病 DN 提供了理论依据。还发现芍药苷可抑制糖尿病 DR 状态下视网膜胶质细胞活化,上调视网膜 GLAST、GS 表达,降低视网膜谷氨酸含量,对糖尿病大鼠视网膜病 Müller 细胞(MC)具有保护作用,对研究 DR 的治疗策略提供了新方向。Wang 等^[49]发现芍药苷通过上调胞内磷酸化的磷脂酰肌醇-3-激酶(p-PI3K)和 p-Akt 蛋白的表达而下调胰岛素受体底物 1 (p-IRS-1) 蛋白的表达,从而改善胰岛素缺陷信号,发现芍药苷在 ICV-STZ 所致认知障碍中的治疗潜力。

8 其他作用

此外,芍药苷还具有改善睡眠、抗氧化、调节血脂、下调经前期综合征大脑皮层雌激素水平等药理作用。李越峰等^[50]通过白芍对戊巴比妥钠所致小鼠睡眠时间影响的脑脊液移行成分分析,确认了白芍中的芍药苷是改善睡眠药效物质基础。巩仔鹏等^[51]建立辛芍组方中芍药苷的药动学-药效动力学(PK-PD)结合模型,经验证发现超氧化物歧化酶(SOD)和乳酸脱氢酶(LDH)的浓度与芍药苷的质量浓度存在一定的相关性。辛芍组方及其主要活性成分芍药苷可通过提高 SOD 浓度和降低 LDH 浓度来发挥抗氧化作用。Xiao 等^[52]通过探讨芍药苷对小鼠血脂异常的影响,发现芍药苷可明显下调血管生成素样蛋白 3 基因(Angptl 3)的表达,上调多肽 N-乙酰半乳糖胺基转移酶 2 (GALNT 2) 和脂蛋白脂肪酶(LPL)的表达,同时升高血浆高密度脂蛋白胆固醇水平,降低血浆低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇、甘油三酯、丙二醛和 8-异戊二烯浓度。提示芍药苷可通过调节 GALNT2-Angptl3-LPL 途径来调节小鼠血脂异常。于春玲^[53]通过研究芍药苷对经前期综合征大鼠大脑皮层雌激素受体表达的影响,发现实验组大鼠大脑皮层雌激素受体 α (ER α) mRNA、ER β mRNA 相对表达量及 ER α 、ER β 蛋白表达量均较模型组显著降低,表明芍药苷能够下调经前期综合征大鼠异常升高的雌激素水平。

9 结语与展望

目前对于芍药苷抗抑郁、抗炎镇痛、抗肿瘤、调节免疫、保肝、保护神经、抗糖尿病并发症等药理作用的研究较为深入,提示将其开发为有效的药物有一定的可能性。在抗抑郁方面,芍药苷作为中药单体可发挥其毒副作用小、成分单一明确的优点,但对神经重塑减少假说、边缘系统回路异常假说抗

抑郁机制的研究尚不充足, 今后可进一步研究。芍药苷对多种类型的肝损伤均有保护作用, 但缺乏对酒精性肝损伤的实验研究; 对免疫调节、抗肿瘤及糖尿病并发症的作用机制及具体干预靶点的研究, 相关文献报道较少, 亟待深入探讨。芍药苷是一种水溶性单萜类糖苷, 不稳定, 强碱和高温对它的影响较大, 作用于体内后是否会有分解反应还需要进一步研究。

前文所述芍药苷的抗抑郁、调节免疫、镇痛、抗炎等作用分别与中药复方中芍药柔肝解郁(四逆散)、益阴和营(芍药汤)、牡丹消肿止痛(清胃散)、凉血散瘀(犀角地黄汤)等功效相似; 将古今功用结合、根据中药复方功效探讨中药单体新药理作用, 为今后研究中药单体药理活性和中药复方发挥作用的药效物质提供思维导向。如镇肝熄风汤中芍药平抑肝阳而治疗高血压所致的头晕目眩、耳鸣等症, 当归芍药散中芍药泄肝木、利阴塞而治妇人妊娠或经期病, 因此可将芍药苷是否具有降血压和治疗妇女妊娠、月经病的药理作用作为今后研究的重点。综合以上分析, 芍药苷有望成为预防和治疗多种疾病的药物, 从而更好地体现其药用价值和临床优势。

参考文献

- [1] Wu S H, Wu D G, Chen Y W. Chemical constituents and bioactivities of plants from the genus *Paeonia* [J]. *Chem Biodivers*, 2010, 7(1): 90-104.
- [2] 邢 敏, 毛敬洁, 陈文列, 等. 芍药苷干预阿尔茨海默病作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2019, 50(4): 1022-1026.
- [3] 霍晓光, 胡欣彤, 陈丽霞, 等. 芍药苷稳定性研究 [J]. *中国科技论文*, 2017, 12(18): 2092-2097.
- [4] 唐安玲, 郑 琰, 宋 英, 等. 芍药苷在疏经防痛胶囊水提液和浓缩液中热稳定性考察 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(7): 24-26.
- [5] 张东方, 税丕先, 高红莉, 等. 生药学 [M]. 北京: 中国医药科学出版社, 2016.
- [6] Smith K. Mental health: A world of depression [J]. *Nature*, 2014, doi: 10.1038/515180a.
- [7] 陈梦静, 龚雪媛, 龚恒佩, 等. 芍药苷对皮质酮致原代皮层细胞神经损伤的保护作用及机制研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(4): 1507-1511.
- [8] 张 潇, 田俊生, 刘 欢, 等. 抗抑郁中药新药研发进展 [J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(1): 29-33.
- [9] 穆道周. 芍药苷抗抑郁促动力作用的实验研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- [10] 李艳霞, 张建军, 王景霞, 等. 芍药苷对血虚肝郁证大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴和单胺类神经递质的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(8): 2591-2595.
- [11] 薛 梅, 穆道周, 黄 熙. 芍药苷对抑郁大鼠海马组织形态及 BDNF 水平的影响 [J]. *南京中医药大学学报*, 2016, 32(5): 439-441.
- [12] Hu M Z, Wang A R, Zhao Z Y, *et al.* Antidepressant-like effects of paeoniflorin on post-stroke depression in a rat model [J]. *Neur Res*, 2019, 41(5): 446-455.
- [13] Heng Y, Mao W, Yong M, *et al.* Paeoniflorin attenuates LPS-induced inflammation in nucleus pulposus cells via Nrf-2/HO-1/HMGB1/NF- κ B pathway [J]. *Microbial Pathogenesis*, 2018, doi: 10.1016/j.micpath.2018.08.009.
- [14] Chen T, Guo Z P, Jiao X Y, *et al.* Paeoniflorin suppresses tumor necrosis factor- α induced chemokine production in human dermal microvascular endothelial cells by blocking nuclear factor- κ B and ERK pathway [J]. *Arch Dermatol Res*, 2011, 303(5): 351-360.
- [15] 缪成贵, 周丽丽, 熊友谊, 等. 芍药苷抑制佐剂性关节炎大鼠 FLS 异常增殖 [J]. *中国免疫学志*, 2018, 34(12): 1809-1813.
- [16] 刘 琦, 罗 霞, 罗 爽, 等. 芍药苷通过抑制 NLRP3 炎症小体治疗溃疡性结肠炎小鼠的研究 [J]. *中药新药与临床药理*, 2018, 29(4): 409-414.
- [17] Zhai W J, Ma Z, Wang W, *et al.* Paeoniflorin inhibits Rho kinase activation in joint synovial tissues of rats with collagen-induced rheumatoid arthritis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 255-259.
- [18] Tu J, Guo Y, Hong W, *et al.* The regulatory effects of paeoniflorin and its derivative paeoniflorin-6'-O-benzene sulfonate CP-25 on inflammation and immune diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2019, doi: 10.3389/fphar.2019.00057.
- [19] 顾 平, 李晋奇, 童荣生. 苯甲酰乌头原碱配伍芍药苷的抗炎镇痛作用研究 [J]. *中国现代应用药理学*, 2018, 35(8): 1212-1216.
- [20] 吴 丽, 王丽丽, 费文婷, 等. 芍药苷和芍药内酯苷对小鼠镇痛模型的镇痛作用及对 β -EP、PGE-2 的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(3): 915-918.
- [21] 洪嘉琪, 史家欣, 敖 欢, 等. 芍药苷通过抑制脊髓 Akt-NF- κ B 信号通路及小胶质细胞激活缓解炎症性疼痛 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2018, 34(3): 325-333.
- [22] 张路路, 洪江茹, 苏亦睿, 等. 芍药苷对小鼠背根神经节 TTX-S 钠电流的影响 [J]. *药学研究*, 2018, 37(11): 625-629.
- [23] 吴 昊. 芍药苷抑制 NF- κ B 活性对人胃癌细胞增殖、凋亡的影响及其机制研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2008.
- [24] 路景涛. Hedgehog/Gli 信号通路介导肝细胞癌侵袭转移的作用及芍药苷对其的影响 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2012.
- [25] 张建青. 芍药苷对黑素瘤 A375 增殖及 NF- κ B 影响的研究 [D]. 汕头: 汕头大学, 2011.
- [26] Zhang J W, Li L X, Wu W Z, *et al.* Anti-tumor effects of paeoniflorin on epithelial-to-mesenchymal transition in

- human colorectal cancer cells [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 6405-6413.
- [27] Abd El-Aal N F, Abdelbary E H. Paeoniflorin in experimental BALB/c mansoniasis: A novel anti-angiogenic therapy [J]. *Exp Parasitol*, 2019, doi: 10.1016/j.exppara.2018.11.002.
- [28] 张 晔. 芍药苷对各类型肝损伤保护作用的实验研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(6): 681-684.
- [29] 刘 玲, 赵建龙. 芍药苷对脂多糖诱导的小鼠急性肝损伤的保护作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(5): 433-436.
- [30] 郭心怡, 尹昕茹, 袁红梅, 等. 芍药苷减轻四氯化碳诱导的急性肝损伤 [J]. 基因组学与应用生物学, 2018, 37(8): 3693-3698.
- [31] Hu Z, Qin F, Gao S, *et al.* Paeoniflorin exerts protective effect on radiation-induced hepatic fibrosis in rats via TGF- β 1/Smads signaling pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(3): 1012-1021.
- [32] 谢长好, 吴冰冰, 席 进, 等. 芍药苷通过抑制 NF- κ B 通路减轻 MRL/lpr 狼疮小鼠肝损伤 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2017, 33(11): 1467-1471.
- [33] Xie T J, Li K, Gong X, *et al.* Paeoniflorin protects against liver ischemia/reperfusion injury in mice via inhibiting HMGB1-TLR4 signaling pathway [J]. *Phytother Res*, 2018, 32(11): 2245-2255.
- [34] Zhong S Z, Ma S P, Hong Z Y, *et al.* Paeoniflorin activates Nrf2/ARE pathway to alleviate the A β (1-42)-induced hippocampal neuron injury in rats [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2013, 48(8): 1353-1357.
- [35] Cong C, Kluwe L, Li S, *et al.* Paeoniflorin inhibits tributyltin chloride-induced apoptosis in hypothalamic neurons via inhibition of MKK4-JNK signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, doi: 10.1016/j.jep.2019.03.030.
- [36] Chen L, Li Q S, Wang H, *et al.* Paeoniflorin attenuated bupivacaine-induced neurotoxicity in SH-SY5Y cells via suppression of the p38 MAPK pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2019, doi: 10.1002/jcb.27964.
- [37] 胡宝玲, 李双双, 万 叶, 等. 芍药苷对鱼藤酮诱导人神经瘤母细胞凋亡和线粒体损伤的保护作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(10): 1187-1190.
- [38] 曾嘉豪, 杨承佑, 文 军, 等. 芍药苷对 APP/PS1 小鼠的神经细胞保护作用及机制研究 [J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(6): 1049-1054.
- [39] Qiu Z K, Liu X, Tang D, *et al.* Cytoprotective effects of paeoniflorin are associated with translocator protein 18 kDa [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.112.
- [40] 谢长好, 李志军, 陈琳洁, 等. 芍药苷对 MRL/lpr 狼疮小鼠肺损伤的保护作用 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2018, 49(3): 394-398.
- [41] Liu X, Chen K, Zhuang Y X, *et al.* Paeoniflorin improves pressure overload-induced cardiac remodeling by modulating the MAPK signaling pathway in spontaneously hypertensive rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.090.
- [42] Chen H, Dong Y, He X, *et al.* Paeoniflorin improves cardiac function and decreases adverse postinfarction left ventricular remodeling in a rat model of acute myocardial infarction [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2018, doi: 10.2147/DDDT.S163405.
- [43] 马 丽, 李作孝. 白芍总苷的免疫调节功能及其临床应用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(17): 244-246.
- [44] 张 晗, 罗清琼, 朱丽萍, 等. 芍药苷抑制骨髓源性树突状细胞的成熟及功能 [J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(24): 3015-3018.
- [45] Ji L N, Hou X L, Liu W H, *et al.* Paeoniflorin inhibits activation of the IRAK1-NF- κ B signaling pathway in peritoneal macrophages from lupus-prone MRL/lpr mice [J]. *Microb Pathog*, 2018, doi: 10.1016/j.micpath.2018.08.051.
- [46] Kong X, Leng D N, Liang G Z, *et al.* Paeoniflorin augments systemic *Candida albicans* infection through inhibiting Th1 and Th17 cell expression in a mouse model [J]. *Inter Immunopharmacol*, 2018, doi: 10.1016/j.intimp.2018.03.001.
- [47] 蔡建月, 邵云侠, 王 坤, 等. 芍药苷通过 JAK2/STAT3 信号通路抑制高糖诱导的 RAW264.7 巨噬细胞激活 [J]. 中国药理学通报, 2019, 35(1): 56-62.
- [48] Li X, Wang Y, Wang K, *et al.* Renal protective effect of paeoniflorin by inhibition of JAK2/STAT3 signaling pathway in diabetic mice [J]. *Biosci Trends*, 2018, 12(2): 168-176.
- [49] Wang D M, Liu L, Li S Q, *et al.* Effects of paeoniflorin on neurobehavior, oxidative stress, brain insulin signaling, and synaptic alterations in intracerebroventricular streptozotocin-induced cognitive impairment in mice [J]. *Physiol Behav*, 2018, doi: 10.1016/j.physbeh.2018.03.016.
- [50] 李越峰, 张泽国, 徐富菊, 等. 白芍改善睡眠作用的药效物质基础研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(15): 127-130.
- [51] 巩仔鹏, 胡建春, 李 梅, 等. 基于大鼠脑缺血再灌注损伤模型建立辛芍组方中灯盏乙素和芍药苷的 PK-PD 结合模型 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(1): 74-78.
- [52] Xiao H B, Liang L, Luo Z F, *et al.* Paeoniflorin regulates GALNT2-ANGPTL3-LPL pathway to attenuate dyslipidemia in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, doi: 10.1016/j.ejphar.2018.08.006.
- [53] 于春玲. 芍药苷对经前期综合征大鼠血清雌激素水平及大脑皮层雌激素受体表达的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(13): 1568-1570.