

赤芍活性成分治疗中枢神经系统疾病的研究进展

薛 剑^{1,2}, 马 伟¹, 徐世一^{1*}, 刘秀波^{3*}

1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150040

3. 黑龙江中医药大学佳木斯学院, 黑龙江 佳木斯 154007

摘 要: 中枢神经系统疾病涵盖脑部和脊髓系统的病变, 这类疾病的发生和发展受到病理和环境因素的双重影响, 临床治疗风险性大且治愈率低。难治性的中枢神经系统疾病如阿尔茨海默症、帕金森症、缺血性脑卒中以及脊髓损伤等, 这类疾病缺乏治疗药物和针对性的治疗方案, 严重威胁人类健康。赤芍是我国传统中药材, 为毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* 和川赤芍 *Paeonia veitchii* 的干燥根部, 主要功效为清热镇痛、活血祛瘀。研究表明中药赤芍的总提取物及其活性成分对治疗中枢神经系统疾病具有积极的意义, 尤其是在抑郁症、神经退行性疾病、神经性疼痛、脑卒中、脊髓损伤以及脑部肿瘤等方面的有效性已经被证实。其发挥药效的机制可能是通过肠-脑轴、抗炎、抗氧化应激、干预神经元凋亡、调节神经递质和激素分泌等路径, 但具体的分子机制和关键靶点还需深入挖掘。以“赤芍活性成分治疗中枢神经系统疾病”为主题, 通过关键词的自由组合检索中国知网 (CNKI)、万方数据知识服务平台、维普网以及 Pubmed 等数据库近年来发表的实验性研究论文, 统计赤芍活性成分种类并分类综述其干预相关疾病的途径和分子机制, 为中枢神经系统疾病的治疗及赤芍的开发利用提供思路 and 参考。

关键词: 赤芍; 芍药苷; 芍药内酯苷; 6'-O-没食子酰芍药苷; 中枢神经系统疾病; 分子机制

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)19-6806-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.19.033

Research progress on treatment of central nervous system diseases with active ingredients of *Paeoniae Radix Rubra*

XUE Jian^{1,2}, MA Wei¹, XU Shiyi¹, LIU Xiubo³

1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

3. Jiamusi College, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Jiamusi 154007, China

Abstract: Central nervous system diseases (CNSD) refer to lesions in the brain and spinal cord systems. The occurrence and development of this type of disease are influenced by both pathological and environmental factors, with high clinical treatment risks and low cure rates. CNSD that is difficult to treat, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, ischemic stroke, and spinal cord injury, pose a serious threat to human health due to the lack of therapeutic drugs and appropriate treatment methods. *Paeoniae Radix Rubra* is a kind of traditional Chinese medicinal herb, which is the dried root of the plants *Paeonia lactiflora* Pall. and *Paeonia vetchii* Lynch. It has the main functions of clearing heat and relieving pain, promoting blood circulation and removing blood stasis. Many studies have shown that the total extract and active ingredients of *Paeoniae Radix Rubra* have positive effects on the treatment of CNSD, especially in areas such as depression, neurodegenerative diseases, neuropathic pain, stroke, spinal cord injury, and brain tumors. The mechanisms by which these active ingredients exert their pharmacological effects may be through pathways such as gut brain axis, anti-inflammatory, antioxidant stress, intervention in neuronal apoptosis, regulation of neurotransmitters and hormone

收稿日期: 2024-03-07

基金项目: 国家重点研发计划 (2021YFD1600901); 黑龙江省中医药经典普及化专项课题 (ZWY2023-102); 黑龙江中医药大学科研基金资助项目 (2019MS09)

作者简介: 薛 剑, 男, 主治医师, 博士, 从事针灸结合治疗心脑血管疾病。E-mail: xuejianmyth@163.com

*通信作者: 徐世一, 女, 实验师, 硕士, 从事中药资源与植物生物工程研究。E-mail: 994010246@qq.com

刘秀波, 女, 教授, 博士, 从事中药资源与植物生物工程研究。E-mail: zyyxlb@foxmail.com

secretion, but the specific molecular mechanisms and key targets still need to be further explored. The theme of this article's literature collection was "the active ingredients of *Paeoniae Radix Rubra* in the treatment of CNSD". The retrieval method was to search for experimental research papers published in recent years through free combinations of keywords on databases such as CNKI, Wanfang Data, CQVIP, and Pubmed, etc. The types of active ingredients in *Paeoniae Radix Rubra* were analyzed and classified to review their intervention pathways and molecular mechanisms in related diseases. This review article provides ideas and references for the treatment of CNSD and the development and utilization of *Paeoniae Radix Rubra*.

Key words: *Paeoniae Radix Rubra*; paeoniflorin; albiflorin; 6'-*O*-galloylpaeoniflorin; central nervous system diseases; molecular mechanism

中枢神经系统疾病 (central nervous system diseases, CNSD) 是一类全球发病率极高的疾病, 包括脑卒中、神经退行性疾病、脊髓损伤、情绪障碍、抑郁症及脑梗死等^[1-2]。CNSD 涵盖的疾病种类较多且成因复杂, 疾病发展过程中伴随的脑供血不足、神经元损伤、神经功能紊乱及炎症等问题还会导致一系列的级联反应诱发全身性的并发症。近年来的调查显示, CNSD 的发病人群逐步趋于年轻化, 这与社会压力以及亚健康生活习惯有着密切的关系, 所在地区的医疗资源也直接关系到患者的治愈率和愈后的生活质量^[3]。事实上, 尽管全球医疗技术和诊疗手段在不断的进步, 但是针对 CNSD 的治疗药物和技术仍然非常有限, 治疗方案和药物的毒副反应, 患者的顺应性等直接影响最终的治疗效果。近年来研究证实中药及其活性成分在控制 CNSD 发展上发挥了积极的作用, 中药复方开心散可以通过调控神经递质、调节自噬、抑制小胶质细胞激活和氧化应激^[4]等途径改善和预防神经退行性疾病和神经炎症; 中药赤芍和白芍对病理性神经疼痛具有显著的抑制作用, 针对其药效物质基础的深入研究发现芍药苷和芍药内酯苷可能是赤芍和白芍发挥抗神经炎症作用的主要成分, 但是二者发挥药理作用的机制可能不同^[5]。因此, 深入挖掘和开发安全有效的中药制剂和中药产物, 研究中药治疗 CNSD 的药理作用机制可为 CNSD 的临床治疗提供重要思路。

CNSD 的中医辨证分型较为复杂, 同一种疾病由于病机不同, 其治疗方法也不同。CNSD 发病的常见证型包括痰郁气结、痰火扰心、精气亏虚、心神失养、心脾两亏和气滞血瘀等。中药材赤芍 *Paeoniae Radix Rubra* 为我国传统大宗药材, 基原植物为毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 或川赤芍 *P. veitchii* Lynch, 取其根部干燥而得, 其主要功效为清热镇痛、活血祛瘀^[6], 可以用于治疗气滞血瘀诱发的 CNSD 疾病, 代表方剂为通窍活血汤。赤芍富含单萜糖苷类、三萜类、黄酮类以及酚酸类等

多种化学成分^[7], 赤芍总苷及富含的单萜糖苷类化合物可能是其发挥药理活性的主要成分, 例如抗炎、抗肿瘤、抗补体和调节免疫活性等作用^[8-11]。大量研究已经证实, 赤芍提取物、赤芍总苷、芍药苷、芍药内酯苷和 6'-*O*-没食子酰芍药苷等赤芍活性成分可有效延缓 CNSD 发展, 尤其是针对抑郁症、神经退行性疾病和神经性疼痛等成因复杂且机制不明的疾病表现出了良好的治疗效果。本文就近年来赤芍提取物和活性成分针对 CNSD 的药理作用及分子机制的研究进展进行了综述, 总结并讨论其发挥作用的基本规律、开发价值及面临的问题挑战, 为赤芍在 CNSD 治疗领域的临床应用及新药研发提供参考。

1 抑制神经炎症

神经炎症参与并促进了 CNSD 疾病的发生和发展, 是该类疾病的主要病因。赤芍活性成分可通过调节炎症相关通路和细胞焦亡等途径, 进一步影响炎症相关因子的表达、小胶质细胞的活化以及氧化应激反应的发生等炎症相关的生理学过程^[12-13], 从而发挥治疗 CNSD 疾病的作用 (表 1)。

1.1 调控炎症因子和相关通路

中枢神经系统的炎症反应常导致慢性的神经疼痛且伴有认知功能障碍、抑郁、焦虑和失眠等病症, 赤芍活性成分具有良好的抗炎作用, 可有效改善多种 CNSD 的神经炎症反应, 缓解疾病症状, 抑制疾病的恶化。疼痛和抑郁症患者的外周血液中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1) 和 IL-6 等促炎性因子的浓度会显著性升高, 这是由于神经疼痛反应激活了海马小胶质细胞从而使促炎细胞因子释放增加。芍药苷可以通过抑制 Ca^{2+} 依赖性通路-Toll 样受体 4/核因子- κB (toll-like receptor 4/nuclear factor-kappa B, TLR4/NF- κB) 抑制上述炎症因子的表达, 缓解神经炎性疼痛和其导致的抑郁样行为, 同时芍药苷可以改善神经疼痛导致的小鼠模型海马区结构损伤的进一步恶化^[14]。

表 1 赤芍活性成分抑制神经炎症作用及机制

疾病	活性成分	生物材料	剂量	给药方式	机制	文献
神经性疼痛	芍药苷	神经疼痛小鼠模型	50、100 mg·kg ⁻¹	ip	抑制 TLR4/NF-κB 通路	14
脑出血导致的神经功能损伤	赤芍总苷	脑出血 SD 大鼠模型	50、100、200 mg·kg ⁻¹	ip	调节 Th17/Treg 细胞的分化和细胞因子的分泌	15
缺氧导致的脑损伤	芍药苷	H/I SD 幼鼠模型	6.25、12.5、25 mg·kg ⁻¹	ig	调节 TLR4/NF-κB 通路	16
新生儿缺氧缺血性脑损伤	芍药内酯苷	新生小鼠缺氧性脑损伤模型	30 mg·kg ⁻¹	ig	激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路	17
缺血性脑卒中	芍药苷	短暂性大脑中动脉闭塞大鼠模型	5、10 mg·kg ⁻¹	ip	抑制 JNK、NF-κB 通路	18
脑缺血再灌注损伤	6'-O-没食子酸芍药苷	脑缺血再灌注损伤 Wistar 大鼠模型	2.5、5、10 mg·kg ⁻¹	ip	活化 PI3K/Akt/Nrf2 通路	19
		大鼠嗜铬细胞瘤细胞系、PC12 细胞	0、10、50、100 μmol·L ⁻¹	—		
Aβ 介导的神经炎症	芍药苷	C6 胶质细胞	1、5、10 μg·mL ⁻¹	—	调节 NF-κB，抑制炎症相关因子表达	20
糖尿病性脑病	芍药内酯苷	糖尿病脑病大鼠模型	100、200 mg·kg ⁻¹	ig	调节 Nrf2/HO-1/HMGB1/NF-κB 通路	21
神经性疼痛	赤芍水提物	对醋酸扭体法致小鼠疼痛模型	0.5、1、2 g·kg ⁻¹	ig	升高血清和大脑皮层中 β-EP 水平、减少大脑皮层 PGE ₂ 生成或释放	22
	芍药苷、芍药内酯苷	对醋酸扭体法致小鼠疼痛模型	20、40、80 mg·kg ⁻¹	ip		
神经性疼痛	芍药苷	坐骨神经慢性压迫损伤 SD 大鼠模型	25、50、100 mg·kg ⁻¹	ip	抑制脊髓 NLRP3 免疫激酶体的激活	23
神经性疼痛	芍药内酯苷	坐骨神经慢性压迫损伤 SD 大鼠模型	50 mg·kg ⁻¹	ip	抑制海马 NLRP3 炎症小体的激活	24
神经病理性疼痛	芍药苷	大鼠外周神经病变模型	50 mg·kg ⁻¹	ip	激活 Keap1-Nrf2 通路，限制 ROS 水平，抑制脊髓背角 NLRP3 炎症小体	25
神经性疼痛	芍药苷	坐骨神经慢性压迫损伤 SD 大鼠模型	50 mg·kg ⁻¹	ip	抑制 p38 MAPK 通路的激活，抑制星形胶质细胞中 p-JNK 磷酸化表达，降低脊髓中趋化因子 CXCL1 含量	26
	芍药内酯苷			ip		
神经性疼痛	芍药苷	慢性收缩性损伤大鼠疼痛模型	40、60 mg·kg ⁻¹	ip	抑制 P38 和 JNK 的上游蛋白 ASK1 磷酸化	27
脊髓损伤	芍药苷	脊髓损伤大鼠模型	20 mg·kg ⁻¹	ip	抑制 NF-κB 通路	28
脊髓损伤	芍药内酯苷	脊髓损伤大鼠模型	50、100、200 mg·kg ⁻¹	ig	抑制 Nrf2/HO-1 通路，抗氧化应激和炎症反应	29
抑郁症	芍药苷	利水平诱导的小鼠抑郁症模型	10、20、40 mg·kg ⁻¹	ig	抑制焦亡相关通路 CASP-11/GSDMD	30
缺氧脑损伤	芍药苷	缺氧大鼠模型	—	—	调节 hif1a/miR-210/caspase1/GSDMD 通路，抑制细胞焦亡	31
		CTX-TNA2	—	—		

脑梗死、缺血性脑病、脑出血以及脑部缺氧等疾病均可导致严重的中枢神经系统炎症反应和功能损伤。赤芍总苷可以通过抑制炎症因子 TNF-β、IL-10 和 IL-17 的分泌，调节脑组织中调节性 T 细胞/辅助性 T 细胞（regulatory T cells/helper T cells，Treg/Th17）的含量比，改善脑出血导致的神经功能损伤和炎症反应^[15]。芍药苷对 TLR4/NF-κB^[16]和磷

酸肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/雷帕霉素哺乳动物靶点（phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin，PI3K/AKT/mTOR）信号通路^[17]的调节作用也被证实是抑制新生儿缺氧和缺血（neonatal hypoxia/ischemia，H/I）疾病产生的神经炎症、氧化应激、神经元丢失、小胶质细胞活化以及白质损伤的主要机制。

芍药苷对炎症相关因子和通路的调节作用在缺血性脑卒中疾病发展中也发挥了重要作用。Tang 等^[18]通过建立短暂性大脑中动脉闭塞大鼠模型探究芍药苷对缺血性脑卒中的治疗作用和分子机制,结果表明芍药苷可以恢复动物模型的感觉运动功能和学习能力,抑制小胶质细胞增殖以及促炎症因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的分泌,促进了内皮细胞标志物——血管性血友病因子和神经母细胞标记物——双皮质激素的表达,抑制 c-Jun N 末端激酶 (c-Jun N terminal kinase, JNK) 和 NF- κ B 通路的表达。在脑卒中治疗过程中,由于自发性或人为干预导致的脑缺血再灌注损伤会导致严重的神经炎症和神经功能障碍。6'-O-没食子酰芍药苷被证实具有显著的抗炎和抗氧化作用,其可以通过激活 PI3K/磷酸化 Akt/核因子-E2 相关因子 2 (phosphorylated Akt/nuclear factor erythroid 2-related factor 2, p-Akt/Nrf2) 通路,抑制脑缺血再灌注损伤导致的氧化应激、神经细胞炎症和神经元细胞凋亡^[19]。

淀粉样蛋白 (β -amyloid protein, A β) 的沉积和阿尔茨海默症密切相关,A β 可以促进神经胶质细胞中 NO 和促炎细胞因子的产生,导致严重的神经炎症甚至神经元凋亡,芍药苷可以通过抑制 NF- κ B 信号通路增强 A β 降解酶活性,抑制 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 因子的表达,对 A β 介导的神经炎症发挥抑制作用^[20]。糖尿病性脑病是由高糖诱发的中枢神经系统退行性改变,最终或可导致阿尔茨海默症,芍药内酯苷可以通过调节海马区 Nrf2/血红素加氧酶-1/高迁移率组蛋白 1 (heme oxygenase-1/high mobility group box chromosomal protein 1, HO-1/HMGB1) /NF- κ B 通路,发挥降低 A β 斑块密度,减轻氧化应激和炎症反应,缓解糖尿病脑病模型大鼠的认知功能障碍等作用^[21]。

近年来多项研究表明赤芍水提物,芍药苷和芍药内酯苷可以有效抑制神经性疼痛。给予醋酸扭体法致小鼠疼痛模型赤芍水提液、白芍水提液、芍药苷和芍药内酯苷,在同等剂量下赤芍水提液组的扭转次数明显低于白芍水提液组,芍药苷和芍药内酯苷组也表现出了明显的抑制疼痛作用,其机制可能与升高血清和大脑皮层中 β -内啡肽 (β -enkephalin, β -EP) 水平以及减少大脑皮层前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 生成或释放等机制相关^[22]。病理性的神经性疼痛发生机制复杂,诸多证据表明 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体在神经疼痛的发病机制中发挥了

重要的作用。近年来基于坐骨神经慢性压迫损伤 SD 大鼠模型的研究证实了,芍药苷和芍药内酯苷抑制神经性疼痛是通过抑制 NLRP3 炎症小体的激活和启动,增强转录因子 Nrf2 进入细胞核的易位,抑制脊髓和海马区中 NF- κ B 通路的活性,拮抗脊髓小胶质细胞中 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK) 通路的激活,下调 IL-1 β 和 TNF- α 的高表达等途径^[23-25]。芍药内酯苷还可以抑制星形胶质细胞中 c-JunN 末端激酶 (c-JunN-terminal kinases, p-JNK) 磷酸化过程相关表达从而抑制星形胶质细胞的激活,降低脊髓趋化因子 C-X-C 基序趋化因子配体 1 (C-X-C motif chemokine ligand 1, CXCL1) 的含量发挥镇痛作用^[26]。除此之外,炎症经典信号通路丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 家族成员 p38 MAPK 和 JNK 的上游调控蛋白细胞凋亡信号调节激酶 1 (apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1) 的磷酸化也是诱发炎症的原因之一,芍药苷可以通过抑制该路径发挥缓解神经性疼痛的作用^[27]。

脊髓损伤致残率和致死率极高,其典型症状是中枢运动神经元控制功能受损或完全丧失以及神经功能失调,严重者甚至危害泌尿系统和呼吸系统功能。炎症反应和氧化应激是脊髓损伤的主要有害因素,芍药苷和芍药内酯苷均通过抗炎机制治疗脊髓损伤。芍药苷已经被证实可通过抑制 NF- κ B 通路、诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 和神经突起生长抑制因子 (neurite outgrowth inhibitor-A, Nogo-A) 的表达,继发性的调控炎症因子 TNF- α 、IL-6、和 IL-1 β 的分泌减少,减轻炎症反应并增加脊髓部位神经元存活率^[28]。而芍药内酯苷被证实可以通过抑制 Nrf2/HO-1 通路来减轻脊髓损伤的炎症反应,有效改善脊髓损伤大鼠模型的运动功能^[29]。这些研究都充分说明芍药苷和芍药内酯苷作为脊髓损伤和其他神经损伤的治疗保护剂具有极大的研究价值。

通过以上研究成果可以发现,赤芍活性成分调节神经炎症通路和因子的过程常常是复杂的级联反应,因此针对上游触发因素的研究将有助于赤芍活性成分新靶点的发现并为 CNSD 疾病靶向疗法的设计提供参考。

1.2 抑制焦亡

活化小胶质细胞介导的 NLRP3 及其下游“细

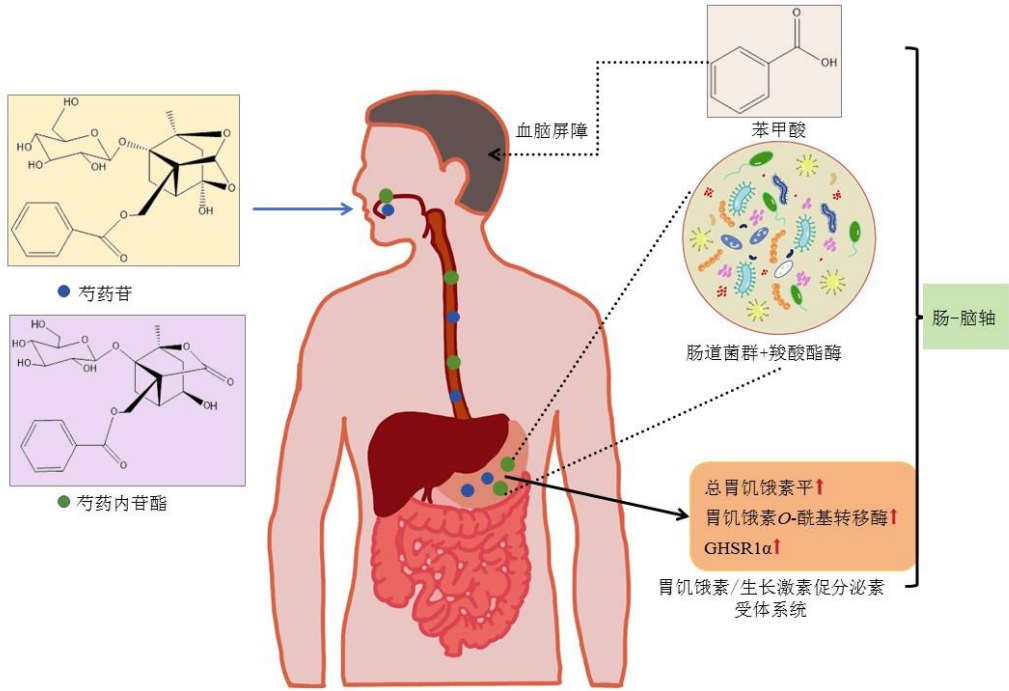


图 1 赤芍活性成分作用肠-脑轴发挥抗抑郁作用

Fig. 1 Active ingredients of *Radix Paeoniae Rubra* exert antidepressant effects on gut brain axis

表 2 赤芍活性成分改善脑部损伤和功能障碍作用及机制

Table 2 Improving brain injury and functional impairment effects and mechanisms of active ingredients of *Paeoniae Radix Rubra*

疾病	活性成分	生物材料	剂量	给药方式	机制	文献
脑缺血损伤	赤芍提取物 (70% 乙醇 提取)	大鼠中动脉闭塞大鼠模型 小鼠海马神经元细胞 HT22	0.27、0.54、0.81 g·kg ⁻¹ 100 μg·mL ⁻¹	ig —	调节 PI3K/Akt 通路	37
抑郁症	芍药苷	慢性不可预测轻度应激大鼠模型	30、60 mg·kg ⁻¹	ip	激活 ERK-CREB 通路	38
抑郁症	芍药苷	慢性不可预测轻度应激小鼠模型	20 mg·kg ⁻¹	ip	抑制海马中树突棘密度和 BDNF 和 PSD95 表达的降低	39
神经保护	芍药苷	产前应激 SD 大鼠模型及其雌性后代 SH-SY5Y 细胞	15、30、60 mg·kg ⁻¹ 1×10 ⁻⁶ 、1×10 ⁻⁵ 、1×10 ⁻⁴ μmol·L ⁻¹	ig —	调节 Nrf2/HO-1, 抑制细胞毒性	40
脑缺血再灌注损伤	芍药内酯苷	大鼠中动脉闭塞/缺血再灌注诱导的脑缺血再灌注损伤大鼠模型 缺氧葡萄糖剥夺/复氧诱导的 PC12 细胞	10 mg·kg ⁻¹ 1.25、2.5、5、10、20、40、80 μmol·L ⁻¹	ip —	上调 Nrf2/HO-1 通路	41
神经保护	芍药苷	下丘脑神经元	25、50、100 μmol·L ⁻¹	—	抑制 MKK4-JNK 信号通路	43
帕金森症	芍药苷	MPP ⁺ 诱导 PC12 帕金森细胞模型 MPTP 诱导帕金森小鼠模型	12.5、25、50 μmol·L ⁻¹ 7.5、15、30 mg·kg ⁻¹	— ig	上调 Bcl-2/Bax 表达, 下调 Caspase-3 表达	44
帕金森症	芍药苷	MPTP 诱导的帕金森小鼠模型	7.5、30 mg·kg ⁻¹	ig	抑制黑质 DA 能神经元凋亡	45
帕金森症	芍药苷	MPTP 诱导的帕金森小鼠模型	7.5、15、30 mg·kg ⁻¹	ip	调节 α-突触核蛋白/PKC-δ 通路	46
阿尔茨海默症	芍药苷	5XFAD 转基因小鼠	5 mg·kg ⁻¹	ip	激活腺苷 A1 受体	47
帕金森症	芍药苷	1-甲基-4-苯基吡啶诱导的胎鼠原代海马神经元细胞铁死亡模型	1、5、10、50、100 μmol·L ⁻¹	—	调节 Akt/Nrf2/GPX4 通路	48

表 2 (续)

疾病	活性成分	生物材料	剂量	给药 方式	机制	文献
阿尔茨海默症	芍药苷	APP/PS1 转基因小鼠模型	5、10 mg·kg ⁻¹	ig	抑制细胞铁死亡	49
帕金森症	芍药苷	MPTP 诱导的帕金森症小鼠模型	30 mg·kg ⁻¹	ip	抑制 JNK/p53 通路	50
糖尿病性脑病	芍药苷	SD 乳鼠大脑皮质神经元细胞	2.5、5.0、10.0 μmol·L ⁻¹	—	调节凋亡相关蛋白, 抑制氧化应激和细胞凋亡	51
糖尿病性脑病	芍药苷	糖尿病脑病大鼠模型	15、30 mg·kg ⁻¹	ig	调节 SOCS2/IRS-1 信号通路	52
局麻药导致的 神经毒性	芍药苷	人神经母细胞瘤细胞系 SH-SY5Y	10、20、40、80、160 μmol·L ⁻¹	—	抑制 p38-MAPK 通路	53
铅暴露导致的 神经发育损伤	芍药苷	胎鼠原代海马神经元凋亡模型	5、10、20、40、80 μmol·L ⁻¹	—	降低 Cyt-C 含量及细胞内 Ca ²⁺ 浓度, 升高线粒体膜电位水平, 调控 Bcl-2/Bax 等凋亡相关蛋白的表达	54
蛛网膜下腔出血 造成的脑损伤	芍药苷	蛛网膜下腔出血大鼠模型	5 mg·kg ⁻¹	ip	减少氧化应激和神经元凋亡, 下调 Nrf2/HO-1 通路	55
缺血性脑卒中	芍药苷	PC12 细胞	25、50、100、200、400 μmol·L ⁻¹	—	激活 JAK2/STAT3 通路	56
急性脑梗死	芍药苷	急性脑梗死大鼠模型	10 mg·kg ⁻¹	ig	激活 LKB1/AMPK 通路	57
缺血性脑卒中	芍药苷	脑卒中大鼠模型	30 mg·kg ⁻¹	ig	激活 cAMP/PKA/CREB 通路	58
抑郁症	芍药苷	慢性不可预测应激大鼠模型	60 mg·kg ⁻¹	ip	促进海马齿状回的神经形成, 调节脑源性神经营养因子-原肌球蛋白受体激酶 B 信号通路	59
抑郁症	芍药苷	慢性抑制应激小鼠模型	10、30、60、120 mg·kg ⁻¹	ip	提高 ERK1/2 表达	60
缺血性脑卒中	芍药苷	缺血性脑卒中 SD 大鼠模型	40 mg·kg ⁻¹	ip	上调 VEGF/VEGF-R2 表达, 促进血管生成	61
		骨髓源性内皮祖细胞 (BM-EPCs)	100 μmol·L ⁻¹	—		
阿尔茨海默症	芍药内酯苷	APP/PS1 转基因小鼠模型	20、40 mg·kg ⁻¹	ig	改善线粒体功能障碍	62

著上调脂多糖诱导的 SH-SY5Y 细胞活力的降低, 其发挥神经保护功能的机制是通过降低 ROS、一氧化氮 (NO) 水平和细胞内 Ca²⁺浓度, 显著性抑制线粒体膜电位升高, 调节 Nrf2/HO-1 信号通路的表达, 增加了 Nrf2 和 iNOS 的表达, 抑制细胞凋亡相关蛋白的表达, 从而起到保护神经元的作用。Nrf2/HO-1 通路也被证实是芍药内酯苷抑制脑缺血再灌注损伤的关键通路^[41], Nfr2 属于亮氨酸拉链家族的转录因子, 是一种脑组织内源性因子, 在缓解氧化应激和炎症反应中发挥重要作用, Nfr2 的激活可以减轻缺血再灌注导致的氧化损伤以及 HO-1 缺陷小鼠的脑部损伤^[42], 因此 Nrf2/HO-1 可以作为芍药苷和芍药内酯苷治疗脑部损伤相关疾病的关键靶点。

Cong 等^[43]通过体外实验证实, 芍药苷可以通过抑制丝裂原活化丝裂原活化蛋白激酶激酶 4 (mitogen-activated protein kinase kinase 4, MKK4) / JNK 通路减少三丁基氯化锡 (tributyltin chloride, TBTC) 诱导的下丘脑神经元凋亡。在 1-甲基-4-苯基-吡啶离子 (1-methyl-4-phenylpyridinium, MPP⁺)

诱导的 PC12 帕金森模型和 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP) 诱导的小鼠帕金森症模型中, 芍药苷通过上调细胞内 B 细胞淋巴瘤-2 基因/BCL2 相关 X 蛋白 (B-cell lymphoma-2/BCL2-Associated X, Bcl-2/Bax) 表达, 下调 Caspase-3 表达起到抗细胞凋亡并发挥神经保护作用^[44]。另外有研究证实芍药苷还可以通过抑制黑质多巴胺 (dopamine, DA) 能神经元凋亡, 缓解 MPTP 诱导的帕金森病小鼠模型的行为学改变, 酪氨酸羟化酶 (tyrosine hydroxylase, TH) 染色结果表明芍药苷可以抑制模型小鼠黑质区域 TH 阳性细胞的表达, 免疫印迹结果证实了芍药苷还可以抑制 α-syn 蛋白的表达起到保护 DA 能神经元的作用^[45], 同时芍药苷通过干预 α-突触核蛋白/蛋白激酶 C-δ 亚型 (protein kinase C δ subtype, PKC-δ) 通路调节帕金森模型小鼠脑部凋亡相关蛋白的表达, α-突触核蛋白通过上调 14-3-3 蛋白的表达, 进一步增强 PKC-δ 激酶的活性同时调节下游通路 NF-κB, 起到抗神经毒性和保护神经元的作用^[46]。14-

3-3 蛋白与肿瘤、Cruetzfeldt-Jacob 病和神经退行性疾病等密切相关, 芍药苷对这一重要蛋白的作用提示 14-3-3 蛋白结构域可以作为重要的疾病靶点开展研究。

芍药苷的神经保护功能在治疗阿尔茨海默症方面也发挥了重要作用, 给予阿尔茨海默症模型五转家族性 (five familial AD mutations, 5XFAD) 转基因糖尿病小鼠 ip 芍药苷 $[5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}, 28 \text{ d}]$, 可显著降低脑内 $\text{A}\beta$, 抑制星形胶质细胞活化, 抑制炎症因子表达, 激活腺苷 A1 受体 (adenosine A1 receptor, A1R) 发挥神经保护作用^[47]。铁死亡是帕金森疾病中诱发 DA 能神经元凋亡的重要原因之一, 芍药苷可以有效抑制 MPP^+ 诱导的胎鼠原代海马神经元细胞凋亡, 芍药苷在体外模型中通过激活 Akt/Nrf2/谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, Gpx4) 通路来防止细胞铁死亡的发生, 这一机制对于干预帕金森症的发展具有重要意义^[48]。Zhai 等^[49]通过体内研究证实, 芍药苷可以降低 APP/PS1 转基因小鼠模型脑部的铁离子浓度和 MDA 水平, 并且芍药苷与肿瘤蛋白 P53 (tumor protein P53, p53) 表现出了明显的亲和力, 从而抑制了铁死亡过程, 最终改善神经损伤。

He 等^[50]通过网络药理学和分子对接技术分析发现, 芍药苷在干预帕金森症方面与 JNK/p53 通路具有良好的亲和力, JNK 是 MAPK 的分支通路之一与 P38 功能相近, 在 MPTP 诱导的帕金森症小鼠模型中的验证结果显示芍药苷可以有效抑制 CA1 和 CA3 区海马神经元的凋亡, 上调 PSD-95 和突触素 (synaptophysin, SYN) 蛋白水平, 改善神经元损伤和认知缺陷。

高糖诱导的神经损伤和退行性改变与氧化应激以及凋亡相关蛋白异常表达相关, 芍药苷可以调节凋亡相关蛋白的正常表达和抑制氧化应激, 抑制海马区 tau 蛋白的过度磷酸化, 降低细胞因子信号传导抑制因子 2 (cytokine signaling 2, SOCS2) 表达和促进胰岛素受体底物-1 (insulin receptor substrate-1, IRS-1) 活性的能力, 促进 Akt 和糖原合酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 的磷酸化水平, 最终改善糖尿病性脑病大鼠的皮质神经元损伤和认知功能障碍, 起到保护神经元的作用^[51-52]。

局麻药和血铅浓度过高都会导致神经元细胞的损伤和凋亡, 芍药苷对于局麻药例如丁哌卡因 (Bupivacain) 诱发的神经毒性具有治疗作用, 体外

研究结果证实芍药苷可以通过抑制 p38 MAPK 的表达缓解丁哌卡因诱导的 SH-SY5Y 细胞的神经毒性^[53]。芍药苷可以抑制醋酸铅诱导的海马神经元细胞凋亡, 且这种抑制作用呈现了明显的剂量相关性, 主要机制是上调抗细胞凋亡基因 Bcl-2 的表达, 下调促细胞凋亡基因 Bax 的表达, 同时芍药苷还可以降低细胞内 Ca^{2+} 和细胞色素 C (cytochrome C, Cyt-C) 的浓度, 升高线粒体膜电位水平^[54]。

蛛网膜下腔出血 (subarachnoid hemorrhage, SAH) 在发展过程中导致的脑血压和颅内压升高等病理学改变会造成严重的脑组织及神经元损伤, 芍药苷可以减少大鼠蛛网膜下腔出血后的氧化应激和神经元凋亡, 降低 ROS、MDA、3-硝基酪氨酸和 8-羟基-2-脱氧鸟苷 (8-hydroxy-2-deoxy guanosine, 8-OHdG) 的水平, 上调超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD), 谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 和过氧化氢酶活性及 Nrf2-HO-1 通路的表达, 此外还可下调细胞凋亡相关因子的表达, 起到减轻脑损伤的作用^[55]。

脑梗死造成的神经损伤机制复杂, 包括炎症, 氧化应激以及细胞凋亡。体外研究表明, 芍药苷可以通过激活 Janus 激酶 2/信号转换器和转录激活因子 3 (janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3, JAK2/STAT3) 通路抑制神经细胞炎症和凋亡, 改善氧-葡萄糖剥夺/复氧诱导的 PC12 模型细胞损伤^[56], 这为芍药苷治疗缺血性脑卒中提供了依据。芍药苷的神经保护作用在急性脑梗死大鼠模型中被证实有效, 口服芍药苷可以通过激活肝激酶 B1/5'-磷酸腺苷激活的蛋白激酶 (liver kinase B1/5'-amp activated protein kinase, LKB1/AMPK) 通路, 增强 LKB1 和 AMPK 的磷酸化, 减轻脑梗死面积和海马神经元凋亡率, 下调 Bax 蛋白的表达水平, 清除氧自由基最终修复急性脑梗死模型大鼠的认知功能障碍^[57]。环磷酸腺苷/蛋白激酶 A/环磷酸腺苷反应元 (cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A system/cAMP-response element binding protein, cAMP/PKA/CREB) 通路或缺血性脑卒中的脑损伤过程密切相关, 芍药苷可以通过激活该通路保护脑卒中模型大鼠的神经功能, 逆转神经功能损伤^[58]。

神经元细胞损伤和凋亡是 CNSD 疾病的典型病理表现, 也是造成脑组织和功能改变的重要原因, 赤芍活性成分通过抑制该病理性过程有效改善 CNSD 疾病的恶化。除此之外, 赤芍活性成分还可

以促进神经元形成,因此其不仅可以遏制疾病发展还可以促进中枢神经系统功能的恢复。

3.2 促进神经元形成

BDNF 和原肌球蛋白受体激酶 B (tropomyosin receptor kinase B, TrkB) 在神经元兴奋、发育、凋亡和突触可塑性等生理过程中发挥着关键作用。芍药苷可以通过调节 BDNF/TrkB 通路促进海马齿状回的神经形成从而干预抑郁症^[59]。芍药苷还可以通过提高慢性抑制应激 (chronic restraint stress, CRS) 小鼠模型脑部细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2) 通路相关蛋白质的表达,包括 ERK、CREB 和 BDNF,减轻模型小鼠抑郁样行为,逆转海马区神经元形变,增加海马正常神经元的数目^[60]。

3.3 促进血管生成

芍药苷在治疗缺血性脑卒中过程中,除了发挥抗炎和抑制细胞凋亡作用外,还可以通过促进骨髓源性内皮祖细胞 (BM-EPCs) 的增殖、迁移和血管生成,从而缓解脑卒中的病理性损伤并增加缺血性脑卒中大鼠模型的脑血管密度,体内外研究结果表明上调血管内皮生长因子/血管内皮生长因子-R₂ (vascular endothelial growth factor/vascular endothelial growth factor-R₂, VEGF/VEGF-R₂) 的表达可能是芍药苷发挥血管生成作用的机制^[61]。

3.4 改善线粒体功能障碍

线粒体功能障碍是阿尔茨海默症典型的病理性特征表现之一,除此之外还包括突触缺失及功能障碍、脑部功能区 A β 沉积及损伤、炎症和神经元死亡。A β 诱导的过量 ROS 会破坏线粒体动力学使其功能受损,线粒体无法向突触传递足够的能量,最终将导致脑部神经元损伤和凋亡。Xu 等^[62]以 APP/PS1 转基因小鼠为模型,探究了芍药内酯苷对阿尔兹海默症的干预效果,结果表明芍药内酯苷可以有效改善模型小鼠的记忆缺陷,降低脑部 A β 和 ROS 水平,提高 PSD-95, SYN 和突触蛋白 1 的水平,改善裂变基因动力蛋白相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, DRP1), 融合基因丝裂分裂蛋白 1 和 2 (fusion genes mitofusins 1 and 2, MFN1 和 MFN2) 以及核基因 OPA1 (optic atrophy 1, OPA1) 从而改善线粒体形态和功能,抑制神经元凋亡。

神经元凋亡和脑组织缺血是导致 CNSD 疾病认知功能障碍的主要因素。因此,近年来主要研究的是赤芍活性成分对海马区域的作用机制,暂时没有

赤芍活性成分通过以上机制或其他途径改善 CNSD 疾病运动功能障碍的研究,相关研究亟待填补。

4 调节神经递质和激素分泌

神经递质承载着机体神经元与各类细胞之间信息传递的重要功能,研究已经证实神经递质和激素分泌紊乱会诱发神经功能障碍,尤其是抑郁症和创伤后应激反应等疾病。赤芍活性成分可以干预神经递质的异常分泌,使递质和相关激素水平回归正常,抑制疾病的进一步发展 (图 2)。

4.1 调节脑部神经递质

Jin 等^[63]为了探究芍药内酯苷发挥抗抑郁作用时对相关神经递质的作用机制,采用体内微透析的微量分析方法测定芍药内酯苷对单胺能系统的体内影响,研究表明芍药内酯苷明显抑制了脑部 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 和去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 的摄取,并对两种神经递质的转运体表现出强大的结合亲和力,相比较之下对 NE 摄取的抑制作用大约是 5-HT 摄取的 10 倍,但是对广泛的中枢神经系统受体 DA 的亲和力较前两种低。芍药内酯苷可以与人单胺转运体结合并抑制大鼠突触体对单胺的摄取,选择性的抑制 5-HT 和 NE 单胺转运体的神经递质摄取活性,显著增加了自由运动大鼠下丘脑中 5-HT 和 NE 的细胞外浓度。除此之外,芍药内酯苷还可增加海马区 5-羟基吲哚乙酸 (5-hydroxyindoleacetic acid, 5-HIAA), BDNF 的表达水平。芍药内酯苷可以降低下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamo-pituitary-adrenal, HPA) 级联水平,下调海马区血清中 NO 和 cGMP 水平,抑制 5-HT_{2A}R mRNA 和相关蛋白的过表达,通过调节 NO 介导的海马体网络对抗应激诱导的大鼠抑郁样行为^[64]。芍药内酯苷在抗抑郁和促进海马区域 5-HT 神经递质分泌的过程中还有 2 个关键的靶点是调控海马区域磷脂和色氨酸的代谢,芍药内酯苷可以通过抑制胞质磷脂酶 A2 (cytosolic phospholipases A2, cPLA2) 使海马区的磷脂恢复正常代谢,同时芍药内酯苷通过 cPLA2-蛋白激酶 B-氨基胺 2,3-双加氧酶 1 (cPLA2-protein kinase B-indoleamine 2,3-dioxygenase 1, Akt1-IDO1) 调节环纠正海马区色氨酸代谢途径,将色氨酸分解代谢导向合成更多的 5-HT^[65]。

芍药苷对神经递质的调节功能在高泌乳素血症的治疗中也发挥了关键作用。在奥氮平诱导的大鼠高泌乳素血症模型中,芍药苷表现出了显著性抑制垂体和下丘脑中血浆催乳素浓度的作用,同时也下

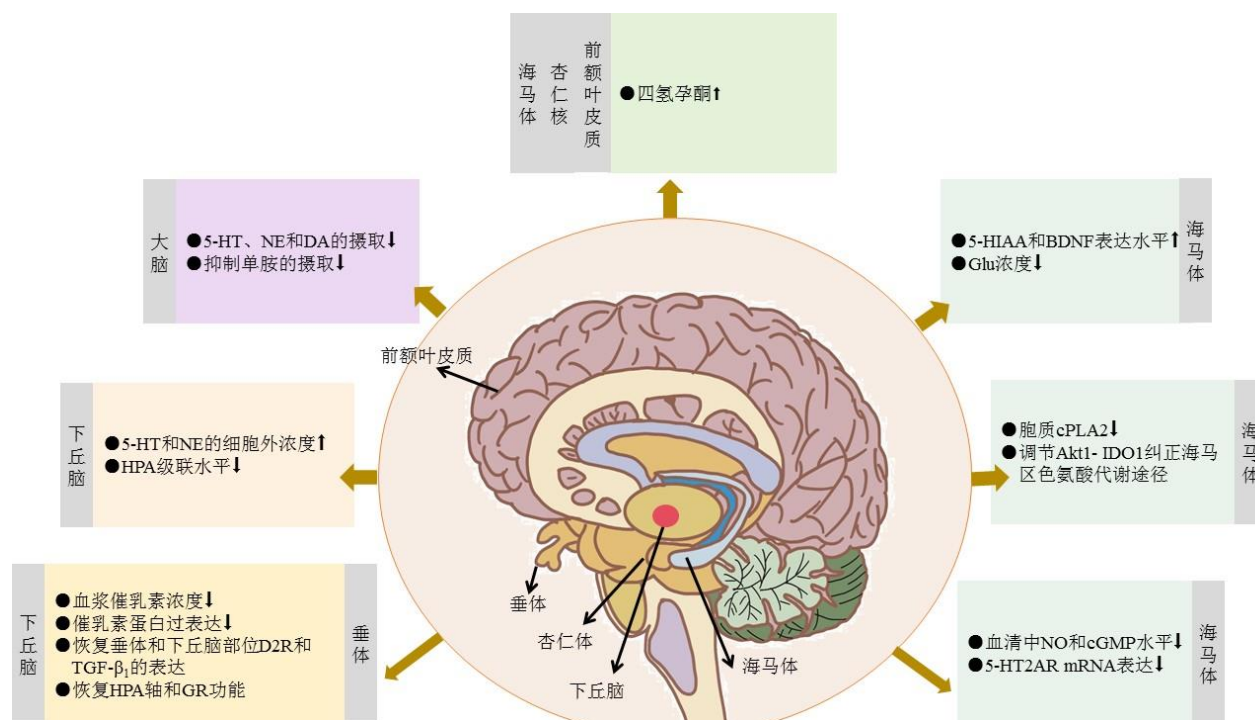


图 2 赤芍活性成分调节神经递质和激素分泌作用示意图

Fig. 2 Schematic diagram of regulatory effects of active ingredients from *Radix Paeoniae Rubra* on neurotransmitters and hormone secretion in gut brain axis

调了催乳素蛋白的过表达，其主要机制是通过恢复垂体和下丘脑部位多巴胺 D2 受体 (dopamine D2 receptor, D2R) 以及转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) 及其下游基因蛋白的表达^[66]。

4.2 调节激素

芍药苷在产前应激导致的新生儿抑郁样行为中表现出了明显的正向作用，产前应激是指母亲在妊娠期间暴露于不利的环境因素中造成的心理和生理影响，其会干扰胎儿中枢神经系统的正常发育，伴随 HPA 和糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 相关的功能障碍可导致抑郁样行为和抑郁症。芍药苷可以有效改善产前应激大鼠雄性后代的抑郁样行为，恢复 HPA 轴、GR 系统以及海马谷氨酸 (hippocampal glutamate, Glu) 转运系统的功能，显著性降低海马区域 Glu 的浓度^[67]。Glu 过度释放会导致的神经细胞与 Glu 受体结合后持续去极化，使脑部细胞内 Ca^{2+} 持续的超载最终导致神经元死亡。

芍药苷可以通过调节神经活性类固醇-四氢孕酮的生物合成，使前额叶皮质、海马体和杏仁核中四氢孕酮的水平提高，从而抑制创伤后应激精神失调导致的焦虑样行为^[68]。同时芍药苷和芍药内酯苷均

可通过激活 HPA 发挥抗抑郁作用^[69]。

综上所述，赤芍活性成分对神经递质和相关激素分泌的调节作用，对干预 CNSD 疾病尤其是抑郁样行为具有重要意义。除此之外，相关靶点的研究仍需深入开展以促进其临床转化和应用。

5 抗中枢神经系统肿瘤

赤芍活性成分对神经胶质瘤和胶质母细胞瘤等中枢神经系统肿瘤有显著的抑制作用。转位蛋白 18 KDa (translocator protein 18 KDa, TSPO) 是神经胶质瘤的关键靶点之一，芍药苷已被证实可以通过靶向 TSPO，调控其介导的异孕酮生物合成途径，降低神经类固醇表达，抑制肿瘤细胞的增殖^[70]。除此之外，芍药苷通过抑制上皮-间充质转化 (epithelial mesenchymal transition, EMT) 和血管生成对胶质母细胞瘤起到显著的抑制作用，实验研究表明芍药苷抑制 EMT 过程的机制是通过下调 k63 链接的 c-Met 多泛素化依赖性自噬降解途径，c-Met 是受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTK) 家族的重要成员之一，抑制 c-Met 活性可以减少肿瘤模型中的新生血管和微血管的形成^[71]。同时芍药苷可以通过抑制 c-Met 介导的 Ras 同源基因家族成员 A/Rho 相关激酶 (Ras homolog gene family, member A/Rho-

associated kinase, RhoA/ROCK) 信号通路, 进一步控制肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 诱导的迁移、侵袭和肌动蛋白重排从而抑制胶质母细胞瘤的发展^[72]。

6'-O-没食子酰芍药苷也是赤芍活性成分中对神经母细胞瘤有抑制作用的有效成分。神经母细胞瘤是婴幼儿常见的恶性肿瘤之一, 至今除了化疗药物治疗和干细胞移植以外并无有效的治疗办法, 已有体外研究证明了 6'-O-没食子酰芍药苷可以通过调节 AMPK/miR-489/X 连锁凋亡抑制蛋白 (X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP) 通路, 可以有效抑制肿瘤细胞的增殖还可以增强肿瘤细胞对顺铂的敏感性, 这说明 6'-O-没食子酰芍药苷不仅具备作为抗肿瘤药物的潜质, 其也可以作为化疗增效剂与化疗药物协同抵抗神经母细胞瘤^[73]。

事实上, 赤芍活性成分抗肿瘤作用效果已经到了大量的研究确认, 但是对中枢神经系统肿瘤的研究仍有较大的空间, 明确赤芍活性成分抗中枢神经系统肿瘤的机制及靶点, 可以为新型抗肿瘤制剂的研发提供重要参考。

6 结语与展望

在近年来针对 CNSD 的治疗和疗效机制研究中, 赤芍提取物、赤芍总苷、芍药苷、芍药内酯苷和 6'-O-没食子酰芍药苷表现出了良好的干预作用, 这些活性成分通过抑制神经炎症, 抗氧化应激, 恢复神经功能, 抑制神经细胞凋亡和海马等部位神经元损伤, 调节激素分泌, 调节肠-脑轴和 HPA, 调节肿瘤细胞周期和促进凋亡等作用, 干预、缓解以及治疗 CNSD。其中值得关注的是肠-脑轴这一机制通路, 芍药苷和芍药内酯苷口服后均会在肠道菌群和羧酸酯酶等的作用下转化为苯甲酸, 透过血脑屏障发挥抗抑郁作用, 这证实在赤芍活性成分发挥抗抑郁作用的过程中肠道菌群发挥了关键的作用, 这也说明针对菌群调节配合赤芍提取物干预抑郁和焦虑等疾病的研究是值得继续开展的。同时, 赤芍活性成分也具有优良的免疫调节作用^[74], 机体免疫系统能力的提升对治疗 CNSD 或许也起到了积极的意义, 但是相关机制的研究较少。虽然赤芍活性成分治疗 CNSD 的研究明确了一部分药效机制, 但是现有的相关研究还存在一些欠缺。部分研究成果给药剂量和给药方式不明确, 模型不够多元化, 一些研究仅有体外研究结果而缺乏体内数据, 且大部分实验设计都是针对活性成分与某单一通路及相关因子

的调控机制研究, 而欠缺结合上下游通路以及其它通路进行相关性分析。除此之外, 赤芍总提取物和总苷发挥药效的物质基础相对比较复杂, 这其中微量成分是否发挥显著作用有待验证, 并且提高单体活性成分的生物利用度和膜通透性也是提高赤芍活性成分治疗效果的关键切入点。因此, 需继续开展针对赤芍干预 CNSD 相关的新化合物分离提取和药理学验证, 赤芍活性成分的免疫调节功能在 CNSD 疾病治疗中发挥的作用和分子机制研究, 赤芍活性成分与其他药物配伍组合治疗 CNSD 方案以及单体活性成分纳米制剂的研究, 这有利于推动 CNSD 疾病临床诊疗手段的逐步优化并促进赤芍活性成分的临床应用转化。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Hong H X, Lu X, Wu C S, *et al.* A review for the pharmacological effects of paeoniflorin in the nervous system [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 898955.
- [2] Fan Y S, Chen Z H, Zhang M Q. Role of exosomes in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of central nervous system diseases [J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 291.
- [3] Zhang M Y, Xu L P, Yang H J. Schisandra chinensis fructus and its active ingredients as promising resources for the treatment of neurological diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7): 1970.
- [4] Bai G Q, Jing S W, Cao H M, *et al.* Kai-Xin-San protects depression mice against CORT-induced neuronal injury by inhibiting microglia activation and oxidative stress [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 5845800.
- [5] 周剑宇. 中药赤芍、白芍对神经病理性疼痛模型大鼠的作用及机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [6] Ma Y N, Xu S J, Ma S B, *et al.* First report of root rot caused by *Coniella fragariae* on *Paeoniae Radix Rubra* in China [J]. *Plant Dis*, 2023, doi: 10.1094/PDIS-12-22-2773-PDN.
- [7] 吴玲芳, 王子墨, 赫柯芊, 等. 赤芍的化学成分和药理作用研究概况 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(18): 198-206.
- [8] Bi X X, Han L, Qu T G, *et al.* Anti-inflammatory effects, SAR, and action mechanism of monoterpenoids from *Radix Paeoniae Alba* on LPS-stimulated RAW 264.7 cells [J]. *Molecules*, 2017, 22(5): 715.
- [9] Song W H, Cheng Z H, Chen D F. Anticomplement monoterpenoid glucosides from the root bark of *Paeonia suffruticosa* [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77(1): 42-48.

- [10] Ding L Q, Zhao F, Chen L X, *et al.* New monoterpene glycosides from *Paeonia suffruticosa* Andrews and their inhibition on NO production in LPS-induced RAW 264.7 cells [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(23): 7243-7247.
- [11] Zhu X, Fang Z H. New monoterpene glycosides from the root cortex of *Paeonia suffruticosa* and their potential anti-inflammatory activity [J]. *Nat Prod Res*, 2014, 28(5): 301-305.
- [12] Leng F D, Edison P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: Where do we go from here? [J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17(3): 157-172.
- [13] Candelario-Jalil E, Dijkhuizen R M, Magnus T. Neuroinflammation, stroke, blood-brain barrier dysfunction, and imaging modalities [J]. *Stroke*, 2022, 53(5): 1473-1486.
- [14] Bai H L, Chen S Z, Yuan T Z, *et al.* Paeoniflorin ameliorates neuropathic pain-induced depression-like behaviors in mice by inhibiting hippocampal neuroinflammation activated via TLR4/NF- κ B pathway [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2021, 25(3): 217-225.
- [15] 贾传宇, 王舒阳, 管海博. 赤芍总苷对脑出血大鼠神经功能损伤的改善及对脑组织中 Treg/Th17 比例的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(2): 272-275.
- [16] Yang F, Li Y, Sheng X, *et al.* Paeoniflorin treatment regulates TLR4/NF- κ B signaling, reduces cerebral oxidative stress and improves white matter integrity in neonatal hypoxic brain injury [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2021, 25(2): 97-109.
- [17] 阳梅, 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.
- [18] Tang H L, Wu L R, Chen X X, *et al.* Paeoniflorin improves functional recovery through repressing neuroinflammation and facilitating neurogenesis in rat stroke model [J]. *Peer J*, 2021, 9: e10921.
- [19] Wen Z M, Hou W C, Wu W, *et al.* 6'-O-galloylpaeoniflorin attenuates cerebral ischemia reperfusion-induced neuroinflammation and oxidative stress via PI3K/akt/Nrf2 activation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 8678267.
- [20] Cho E J, Kim H Y, Lee A Y. Paeoniflorin ameliorates A β -stimulated neuroinflammation via regulation of NF- κ B signaling pathway and A β degradation in C6 glial cells [J]. *Nutr Res Pract*, 2020, 14(6): 593-605.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Liu P, Cheng J J, Ma S, *et al.* Paeoniflorin attenuates chronic constriction injury-induced neuropathic pain by suppressing spinal NLRP3 inflammasome activation [J]. *Inflammopharmacology*, 2020, 28(6): 1495-1508.
- [24] Liu P, Chen J J, Ma S, *et al.* Albiflorin attenuates mood disorders under neuropathic pain state by suppressing the hippocampal NLRP3 inflammasome activation during chronic constriction injury [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2021, 24(1): 64-76.
- [25] 徐林. 基于 NLRP3 炎症小体研究芍药苷对神经病理性疼痛模型大鼠的作用机制 [D]. 承德: 承德医学院, 2022.
- [26] 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.
- [27] Zhou D L, Zhang S Q, Hu L, *et al.* Inhibition of apoptosis signal-regulating kinase by paeoniflorin attenuates neuroinflammation and ameliorates neuropathic pain [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 83.
- [28] Wang B, Dai W Y, Shi L J, *et al.* Neuroprotection by paeoniflorin against nuclear factor kappa B-induced neuroinflammation on spinal cord injury [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 9865403.
- [29] Fang P F, Wang Y, Sun F Q, *et al.* Effects of albiflorin on oxidative stress and inflammatory responses in rats with acute spinal cord injury [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2023, 11(9): e1015.
- [30] Tian D D, Wang M, Liu A, *et al.* Antidepressant effect of paeoniflorin is through inhibiting pyroptosis CASP-11/GSDMD pathway [J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(2): 761-776.
- [31] Jiang Z X, Chen J, Chen J J, *et al.* Anti-inflammatory effects of paeoniflorin caused by regulation of the hif1 α /miR-210/caspase1/GSDMD signaling pathway in astrocytes: A novel strategy for hypoxia-induced brain injury in rats [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2021, 43(4): 410-418.
- [32] Ma Q Q, Xing C S, Long W Y, *et al.* Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: The gut-brain axis [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 53.
- [33] Yu J B, Zhao Z X, Peng R, *et al.* Gut microbiota-based pharmacokinetics and the antidepressant mechanism of paeoniflorin [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 268.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] Zhang Y, Zhu M Z, Qin X H, *et al.* The ghrelin/growth hormone secretagogue receptor system is involved in the rapid and sustained antidepressant-like effect of paeoniflorin [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 631424.
- [37] Zhao F Y, Peng C W, Li H L, *et al.* Paeoniae Radix Rubra extract attenuates cerebral ischemia injury by inhibiting ferroptosis and activating autophagy through the PI3K/Akt signalling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 315: 116567.
- [38] Zhong X M, Li G Z, Qiu F M, *et al.* Paeoniflorin ameliorates chronic stress-induced depression-like behaviors and neuronal damages in rats via activation of the ERK-CREB pathway [J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9: 772.
- [39] Liu S C, Hu W Y, Zhang W Y, *et al.* Paeoniflorin attenuates impairment of spatial learning and hippocampal long-term potentiation in mice subjected to chronic unpredictable mild stress [J]. *Psychopharmacology*, 2019, 236(9): 2823-2834.
- [40] Wang X, Hao J C, Shang B, *et al.* Paeoniflorin ameliorates oxidative stress in Glutamate-stimulated SY5Y and prenatally stressed female offspring through Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *J Affect Disord*, 2021, 294: 189-199.
- [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] Wang B, Cao W S, Biswal S, *et al.* Carbon monoxide-activated Nrf2 pathway leads to protection against permanent focal cerebral ischemia [J]. *Stroke*, 2011, 42(9): 2605-2610.
- [43] Cong C, Kluwe L, Li S N, *et al.* Paeoniflorin inhibits tributyltin chloride-induced apoptosis in hypothalamic neurons via inhibition of MKK4-JNK signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 237: 1-8.
- [44] 陆瑶, 鲁婷婷, 郑克迪, 等. 芍药苷对 MPP⁺/MPTP 诱导的帕金森病模型小鼠的保护作用 [J]. 中国兽医学报, 2024, 44(1): 121-127.
- [45] 荣华, 孙晓雪, 李晓明, 等. 芍药苷对 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶诱导的帕金森病小鼠黑质多巴胺能神经元保护作用及机制 [J]. 中国现代医药杂志, 2022, 24(7): 18-22.
- [46] Guo K D, Zhang Y B, Li L B, *et al.* Neuroprotective effect of paeoniflorin in the mouse model of Parkinson's disease through α -synuclein/protein kinase C δ subtype signaling pathway [J]. *Neuroreport*, 2021, 32(17): 1379-1387.
- [47] Kong Y Y, Peng Q J, Lv N, *et al.* Paeoniflorin exerts neuroprotective effects in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease via activation of adenosine A1 receptor [J]. *Neurosci Lett*, 2020, 730: 135016.
- [48] Wang L F, An H D, Yu F, *et al.* The neuroprotective effects of paeoniflorin against MPP⁺-induced damage to dopaminergic neurons via the Akt/Nrf2/GPX4 pathway [J]. *J Chem Neuroanat*, 2022, 122: 102103.
- [49] Zhai L P, Pei H Y, Shen H P, *et al.* Paeoniflorin suppresses neuronal ferroptosis to improve the cognitive behaviors in Alzheimer's disease mice [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(10): 4791-4800.
- [50] He Z Q, Huan P F, Wang L, *et al.* Correction to: Paeoniflorin ameliorates cognitive impairment in Parkinson's disease via JNK/p53 signaling [J]. *Metab Brain Dis*, 2024, 39(1): 255-261.
- [51] 吴琼, 崔利, 张大伟, 等. 芍药苷通过抑制氧化应激及凋亡保护高糖诱导大鼠皮质神经元损伤 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24(1): 82-86.
- [52] Sun X X, Li S S, Xu L X, *et al.* Paeoniflorin ameliorates cognitive dysfunction via regulating SOCS2/IRS-1 pathway in diabetic rats [J]. *Physiol Behav*, 2017, 174: 162-169.
- [53] 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, 120(5): 7015-7023.
- [54] 严伟伟, 李国辉, 贾仰民, 等. 芍药苷对醋酸铅诱导海马神经元凋亡及 Bcl-2/Bax 蛋白表达的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(6): 730-737.
- [55] Wang T, Xu L, Gao L, *et al.* Paeoniflorin attenuates early brain injury through reducing oxidative stress and neuronal apoptosis after subarachnoid hemorrhage in rats [J]. *Metab Brain Dis*, 2020, 35(6): 959-970.
- [56] Zhang Z, Yang W M. Paeoniflorin protects PC12 cells from oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced injury via activating JAK2/STAT3 signaling [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(6): 572.
- [57] 赵霞, 薛娣, 师少军. 芍药苷通过激活 LKB1/AMPK 信号通路对急性脑梗死大鼠神经损伤的保护作用 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(5): 671-678.
- [58] 陈敬君, 马贤聪, 杨泉, 等. 芍药苷调控环磷酸腺苷/蛋白激酶 A/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白通路对脑卒中大鼠的影响 [J]. 安徽医药, 2022, 26(6): 1073-1078.
- [59] Chen L B, Qiu F M, Zhong X M, *et al.* Promoting neurogenesis in hippocampal dentate gyrus of chronic unpredictable stress-induced depressive-like rats with paeoniflorin [J]. *J Integr Neurosci*, 2019, 18(1): 43-49.

- [60] Tang M L, Chen M, Li Q. Paeoniflorin ameliorates chronic stress-induced depression-like behavior in mice model by affecting ERK1/2 pathway [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 11329-11341.
- [61] Liu R Y, Zheng Y, Han T, *et al.* Angiogenic actions of paeoniflorin on endothelial progenitor cells and in ischemic stroke rat model [J]. *Am J Chin Med*, 2021, 49(4): 863-881.
- [62] 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.
- [63] Jin Z L, Gao N N, Xu W Z, *et al.* Receptor and transporter binding and activity profiles of albiflorin extracted from *Radix paeoniae Alba* [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 33793.
- [64] 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.
- [65] 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.
- [66] Huang X Q, Ren L Y, Hou L B, *et al.* Paeoniflorin ameliorates antipsychotic-induced hyperprolactinemia in rats by attenuating impairment of the dopamine D2 receptor and TGF- β_1 signaling pathways in the hypothalamus and pituitary [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 257: 112862.
- [67] Li Y C, Zheng X X, Xia S Z, *et al.* Paeoniflorin ameliorates depressive-like behavior in prenatally stressed offspring by restoring the HPA axis- and glucocorticoid receptor-associated dysfunction [J]. *J Affect Disord*, 2020, 274: 471-481.
- [68] 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.
- [69] 王成龙, 王林元, 王景霞, 等. 芍药内酯苷及芍药苷对慢性束缚应激配合孤养肝郁模型大鼠行为学及下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(7): 3121-3125.
- [70] Gao Z W, Huang Y Y, Zhang J Q, *et al.* Paeoniflorin elicits the anti-proliferative effects on glioma cell via targeting translocator protein 18KDa [J]. *J Pharmacol Sci*, 2021, 145(1): 115-121.
- [71] Liu Z, Wang Z T, Chen D M, *et al.* Paeoniflorin inhibits EMT and angiogenesis in human glioblastoma via K63-linked C-met polyubiquitination-dependent autophagic degradation [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 785345.
- [72] Yu G Y, Wang Z T, Zeng S L, *et al.* Paeoniflorin inhibits hepatocyte growth factor- (HGF-) induced migration and invasion and actin rearrangement via suppression of c-met-mediated RhoA/ROCK signaling in glioblastoma [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 9053295.
- [73] Zhou L J, Li A W, Zhang Q Y. 6'-O-galloylpaeoniflorin exerts inhibitory bioactivities in human neuroblastoma cells via modulating AMPK/miR-489/XIAP pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 1327835.
- [74] Zhou Y X, Gong X H, Zhang H, *et al.* A review on the pharmacokinetics of paeoniflorin and its anti-inflammatory and immunomodulatory effects [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 130: 110505.

[责任编辑 王文倩]