

芍药苷抗氧化应激研究进展

程泽芳, 刘 波, 沈长虹, 杨芳弟, 刘 菲, 代金鑫, 张若琪*

西南特色中药资源国家重点实验室, 成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137

摘 要: 芍药苷是一种源于芍药 *Paeonia lactiflora* 和牡丹 *Paeonia suffruticosa* 的水溶性单萜糖苷, 其药理功能广泛, 特别是在抗氧化方面呈现较为突出的生物活性。研究表明, 芍药苷对神经退行性疾病、心血管疾病、肝肾疾病、消化系统疾病和糖尿病疗效显著, 其作用机制与抗氧化应激密切相关。芍药苷的抗氧化应激机制包括降低活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和活性氮 (reactive nitrogen species, RNS) 水平; 改善线粒体功能障碍, 激活谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 系统、核因子 E2 相关因子 1 (nuclear factor erythroid 2-related factor 1, Nrf1)、Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)/Nrf2/血红素氧合酶 1 (heme oxygenase-1, HO-1)/NAD(P)H: 醌氧化还原酶 1 [NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1, NQO1]、磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT)/糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β) 途径和自噬; 抑制缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 途径、铁死亡、凋亡和焦亡, 调控丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 途径; 双重调节细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 途径; 抑制 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, P38MAPK) 途径。其中, Nrf2 途径是芍药苷抗氧化应激的关键途径, 各途径之间相互协同发挥抗氧化应激作用。

关键词: 芍药苷; 氧化应激; 抗氧化酶; 抗氧化途径; 自噬; 铁死亡; 凋亡; 焦亡

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)12-4499-17

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.12.031

Advances in antioxidant stress of paeoniflorin

CHENG Zefang, LIU Bo, SHEN Changhong, YANG Fangdi, LIU Fei, DAI Jinxin, ZHANG Ruoqi

State Key Laboratory of Southwestern Chinese Medicine Resources, School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

Abstract: Paeoniflorin is a water-soluble monoterpene glycoside derived from the traditional Chinese medicinal herbs *Paeonia lactiflora* and *Paeonia suffruticosa*. It possesses a wide range of pharmacological effects, with particularly strong activity in the field of antioxidant properties. Extensive studies have demonstrated that paeoniflorin exhibits significant therapeutic effects in neurodegenerative diseases, cardiovascular diseases, hepatic and renal diseases, gastrointestinal diseases, and diabetes. Its mechanisms of action are closely related to the alleviation of oxidative stress. This review, based on existing studies, elucidates that the antioxidant mechanisms of paeoniflorin involve the following aspects: reducing the levels of reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS), improving mitochondrial dysfunction; activating the glutathione (GSH) system, the nuclear factor erythroid 2-related factor 1 (Nrf1) pathway, the Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1)/Nrf2/heme oxygenase-1 (HO-1)/NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 (NQO1) pathway, the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT)/glycogen synthase kinase 3 β (GSK3 β) pathway, and autophagy; inhibiting the hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) pathway, ferroptosis, apoptosis, pyroptosis and modulating the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway, dual regulation of the extracellular signal-regulated kinase (ERK) pathway, inhibition of the c-Jun N-terminal kinase (JNK) and p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK) pathways. Among these mechanisms, the Nrf2 pathway is a key pathway for the antioxidant effects of paeoniflorin. Moreover, these pathways also interact with each other to collectively play a role in antioxidant stress.

Key words: paeoniflorin; oxidative stress; antioxidant enzymes; antioxidant pathways; autophagy; ferroptosis; apoptosis; pyroptosis

收稿日期: 2025-01-06

基金项目: 四川省自然科学基金项目 (2022NSFSC1349)

作者简介: 程泽芳, 硕士研究生, 研究方向为中药药理。E-mail: chengzefang@stu.cdutcm.edu.cn

*通信作者: 张若琪, 博士, 副研究员, 研究方向为中药药理。E-mail: zhangruoqi@cdutcm.edu.cn

氧化应激是指体内有害的氧化物质过多,超过抗氧化系统的清除能力,导致细胞和组织受损^[1]。氧化应激状态通常由活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)积累导致。氧化应激状态下,生物机体通过增强抗氧化防御系统减轻氧化损伤,涉及激活超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、谷胱甘肽合成酶(glutamate cysteine ligase, GCL)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX)等内源性抗氧化酶,以及调控核因子 E2 相关因子 1(nuclear factor erythroid 2-related factor 1, Nrf1)、Nrf2、蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)和缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等途径发挥抗氧化效应。此外,外源性抗氧化剂也是提高机体抗氧化应激的有效手段。

芍药苷是从牡丹 *Paeonia suffruticosa* Andr.、芍药 *P. lactiflora* Pall. 和川赤芍 *P. veitchii* Lynch. 中提取的水溶性单萜糖苷^[2]。芍药苷药理作用丰富,包括抗炎、抗氧化、抗血栓、抗癫痫、镇痛、心脏保护、神经保护、抗抑郁和肝脏保护等,尤其是抗氧化作用显著^[3]。因此,芍药苷具有作为外源性抗氧化剂抗氧化应激的潜力^[4]。芍药苷因其增强免疫调节和不干扰细胞增殖的优势,能在发挥抗氧化应激作用的同时不干扰正常的生理过程。芍药苷通过抑制炎症反应和调节 T 细胞活性增强免疫防御功能^[5],通过抑制细胞凋亡和促进组织修复增强细胞增殖^[6]。本文对芍药苷的临床应用研究进展进行综述,阐述其抗氧化应激的作用机制,并探讨提高芍药苷生物利用度的新型技术策略。

1 芍药苷的临床应用

芍药苷能通过抗氧化特性改善神经系统疾病、心血管疾病、消化系统疾病、肝肾疾病、糖尿病和皮肤病的症状。芍药苷应用广泛,但对阿尔茨海默病及帕金森等神经系统退行性疾病疗效更为显著。目前关于芍药苷靶向至脑的新型递送系统研究相对广泛,如芍药苷搭载脂质体、脂质液晶纳米颗粒、微胶囊、微乳剂等通过鼻内给药从而靶向脑,缓解神经系统疾病^[7]。

目前,芍药苷与其他药物联合应用、芍药苷负载新型材料和以芍药苷为主要有效成分的制剂进入临床试验阶段,其临床应用见表 1。芍药苷与其

表 1 芍药苷临床应用

Table 1 Clinical applications of paeoniflorin

	应用形式	临床应用	文献
联合应用	芍药苷-木犀草素	肺损伤	8
	芍药苷-毛蕊异黄酮苷	缺血性卒中损伤	9
	芍药苷- β -蜕皮甾酮	心脏肥大、帕金森病	10-11
	芍药苷-甘草次酸	帕金森病、痛经	12-13
	芍药苷-肢体远程缺血后 调理	脑缺血性损伤	14
新型材料	OBPG & MP 糖肽水凝胶	伤口愈合	15
	微环境响应性水凝胶	慢性感染糖尿病伤口 愈合	16
主要有效成分	氧化锌纳米颗粒	伤口愈合	17
	血必净注射液	脏器功能受损	18-19
	芍药胶囊	冠心病和心绞痛	20-21
	糖脂清片	糖尿病	22-23

他药物联合应用广泛。芍药苷联合木犀草素可缓解急性肺损伤^[8],联合毛蕊异黄酮苷可减轻缺血性卒中损伤^[9],芍药苷联合 β -蜕皮甾酮可保护心脏肥大^[10]、抗帕金森病^[11],芍药苷联合甘草次酸可抗帕金森病^[12]、缓解痛经^[13]。此外,肢体远程缺血后调理(limb remote ischemic postconditioning, LRIP)联合芍药苷可减轻脑缺血性损伤^[14]。芍药苷被制成水凝胶可促进伤口愈合。芍药苷因其抗氧化作用被搭载于 OBPG & MP 糖肽水凝胶,可调节伤口微环境和促进皮肤组织再生重塑^[15]。OBPG & MP 糖肽水凝胶由氧化白及多糖(oxidized blebilla striata polysaccharide, OBSP)、没食子酸接 ϵ -聚赖氨酸(gallic acid-grafted ϵ -polylysine, PLY-GA)和负载芍药素的胶束(paeoniflorin-loaded micelles, MIC@Pae)构建而成。芍药苷因其 ROS 的高响应性被制成微环境响应性水凝胶,能连续止血、抗菌和促血管生成,促进慢性感染糖尿病伤口愈合^[16]。芍药苷搭载于氧化锌(zinc oxide, ZnO)纳米颗粒中, Zn^{2+} 从磁性 ZnO 降解中释放出来杀死细菌促进伤口愈合^[17]。此外,以芍药苷为主要有效成分的制剂也已被应用于临床,如血必净注射液、芍药胶囊和糖脂清片。血必净注射液中芍药苷占检出的单萜糖苷总剂量的 85.5%,适用于感染和多器官功能失常综合征的脏器功能受损^[18-19]。芍药胶囊由川芍和芍药苷组成,临床应用于冠心病和心绞痛^[20-21]。糖脂清片以芍药苷为质量标志物用于治疗糖尿病^[22-23]。芍药苷在治疗各类疾病的抗氧化机制见表 2。

表 2 芍药苷对各类疾病抗氧化机制

Table 2 Antioxidant mechanisms of paeoniflorin in various diseases

疾病	剂量	模型	机制	文献
帕金森病	10、30 mg·kg ⁻¹	C57BL/6 小鼠	MDA↓, SOD↑, GSH↑, Nrf2↑, HO-1↑, Bcl-2↑, BAX↓, Caspase-3↓	24
	3 μmol·L ⁻¹	SH-SY5Y 细胞	ROS↓, GSH↑, GCLc↑, Nrf2↑, ERK1/2↑	12
	10 μmol·L ⁻¹	多巴胺能神经元	ROS↓, GSH↑, p-AKT↑, AKT↑, Nrf2↑, GPX4↑	25
	30 μmol·L ⁻¹	大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤 细胞 PC12	ROS↓, GSH↑, PKCδ↑, NF-κB↓, Caspase-3↓, Caspase-9↓	26
阿尔茨海默病	7.5、15.0、30.0 mg·kg ⁻¹	SD 大鼠	Ca ²⁺ ↓, MDA↓, CP↓, GSH↑, iNOS↓, NO↓	27
	10 mg·kg ⁻¹	APP/PS1 小鼠	ROS↓, MDA↓, SOD↑	28
	2.5、5.0 μmol·L ⁻¹	大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤 细胞 PC12	iron ion↓, GPX4↑, P53↓	
	10 mg·kg ⁻¹	C57BL/6 小鼠	ATP↑, MMP↑, MDA↓, SOD↑, p-PI3K/PI3K↑, p-Akt/Akt↑	29
抑郁症	1、10、50 μmol·L ⁻¹	大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤 细胞 PC12	ROS↓, MDA↓, Ca ²⁺ ↓, calbindin-D28K↓, SOD↑, Caspase-3↓	30-31
早期脑损伤	10 mg·kg ⁻¹	SD 大鼠	ROS↓, MDA↓, SOD↑, GSH-PX↑, CAT↑, Nrf2↑, HO-1↑, Bax/Bcl-2↓	32
脑梗死	60、120、240 mg·kg ⁻¹	SD 大鼠	Na ⁺ , K ⁺ -ATPase↑, SOD↑, MDA↓, LDH↓	33
神经病理性 疼痛	25、50、100 mg·kg ⁻¹	SD 大鼠	ROS↓, Keap1↓, Nrf2↑, NIPR3↓, NF-κB↓, Caspase-1↓	34
糖尿病足溃疡	15、30 mg·kg ⁻¹	SD 大鼠	ROS↓, MDA↓, SOD↑, GSH↑, Nrf2↑, HO-1↑	35
糖尿病周围神 经病变	1、10、100 μmol·L ⁻¹	Schwann 细胞	ROS↓, MDA↓, SOD↑, GSH↑, GST↑, GPX↑, γGCS↑, Keap1↓, Nrf2↑, HO-1↑, Bcl-2↑, Bax↓, Caspase-3↓	36
急性肾损伤	50、100、200 μmol·L ⁻¹	人近端肾小管上皮细胞 HK-2	ROS↓, MDA↓, Keap1↓, Nrf2↑, HO-1↑, HIF-1α↓, Bcl-2↑, Bax↓	37
缺血再灌注 损伤	25、50、100 mg·kg ⁻¹	Wistar 大鼠	MDA↓, SOD↑, GSH↑, NF-κB↓	38
肝损伤	75、150、300 mg·kg ⁻¹	C57BL/6 小鼠	Nox4↓, MDA↓, GSH↑, Nrf2↑	39
	15、30、60 mg·kg ⁻¹	SD 大鼠	ATP↑, MMP↑, complex I enzyme↑, complex III enzyme↑, mROS↓, MDA↓, SOD2↑, NLRP3↓	40
胆汁淤积性肝 损伤	0.20、0.10、0.05 g·kg ⁻¹	SD 大鼠	GSH↑, GCLc↑, GCLm↑, PI3K↑, p-AKT↑, Nrf2↑	41
肝纤维化	50 mg·kg ⁻¹	小鼠	MDA↓, SOD↑, GSH-PX↑, NLRP3↓	42
炎症性肠病	10、50、100 μmol·L ⁻¹	人结肠腺癌细胞 Caco-2	iNOS↓, Nrf2↑, HO-1↑, NF-κB↓	43
白癜风	50 μmol·L ⁻¹	人皮肤黑色素细胞 PIG1	ROS↓, SOD↑, CAT↑, Nrf2↑, HO-1↑, JNK↑	44
		人白癜风皮肤黑色素细 胞 PIG3V	ROS↓, SOD↑, CAT↑,	
皮肤癌/光老化	800 μmol·L ⁻¹	成纤维细胞	ROS↓, MDA↓, SOD↑, Nrf2↑, HO-1↑, NQO1↑	45
心肌肥厚	50、100、200、 400 μmol·L ⁻¹	大鼠心肌细胞 H9c2	MMP↑, ROS↓, MDA↓, SOD↑, CAT↑, Nrf2↑, HO-1↑, PINK1↑, Parkin↑, Bcl-2↑, Bax↓, Cyt-C↓, Caspase-3↓, Caspase-9↓	46
	30、60 mg·kg ⁻¹	SD 大鼠	MDA↓, SOD↑, BCL-2↑, p-ERK↓, p-JNK↓, p-P38↓, Caspase-3↓, Bax↓	47
妊娠高血压综 合征	100、300 mg·kg ⁻¹	血管内皮细胞	MDA↓, SOD↑, GSH-Px↑, NO↑, eNOS↑, iNOS↓	48
血管保护	50、100、200 μmol·L ⁻¹	人脐静脉内皮细胞 HUVECs	ATP↑, MPP↑, ROS↓, NOX2↓, NOX4↓, NF-κB↓, HIF-1α↓	49

表 2 (续)

疾病	剂量	模型	机制	文献
孕期应激	15、30、60 mg·kg ⁻¹	人神经母细胞瘤细胞 SH-SY5Y	GSH↑, Nrf2↑, HO-1↑, p-JNK/JNK↓, p-p38/p38↓, Bax/Bcl-2↓, Caspase-3↓, Caspase-9↓	50
关节炎	0.01、0.10、1.00 mmol·L ⁻¹	小鼠颅骨前成骨细胞 MC3T3-E1	ROS↓, ATP↑, MMP↑, Nrf1↑	51

“↑”表示上调,“↓”表示下调;ATP-三磷酸腺苷;Bcl-2-B 细胞淋巴瘤因子-2;Bax-Bcl-2 相关 X 蛋白;calbindin-D28K-钙结合蛋白-D28;Caspase-1-半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1;CP-铜蓝蛋白;eNOS-内皮型一氧化氮合酶;ERK-细胞外信号调节激酶;GCLc-谷氨酸半胱氨酸连接酶催化亚基;GCLm-谷氨酸半胱氨酸连接酶调节亚基;GPX4-谷胱甘肽过氧化物酶 4;GSH-Px-谷胱甘肽过氧化物酶;GST-谷胱甘肽 S-转移酶;iNOS-诱导型一氧化氮合酶;MDA-丙二醛;MMP-线粒体膜电位;mROS-线粒体活性氧;Na⁺,K⁺-ATPase-钠钾 ATP 酶;NF-κB-核因子-κB;NLRP3-NLR 家族 Pyrin 域蛋白 3;NO-一氧化氮;NOX2-烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 2;PKCδ-蛋白激酶 Cδ;γ-GCS-γ-谷氨酰半胱氨酸合成酶。

“↑” indicates up-regulation, “↓” indicates down-regulation; ATP-adenosine triphosphate; Bcl-2-B-cell lymphoma-2; Bax-Bcl-2 associated X protein; calbindin-D28K-calcium-binding protein-28K; Caspase-1-cystein-aspartate protease-1; CP-ceruloplasmin; eNOS-endothelial nitric oxide synthase; ERK-extracellular signal-regulated kinase; GCLc-glutamate-cysteine ligase catalytic subunit; GCLm-glutamate-cysteine ligase modifier subunit; GPX4-glutathione peroxidase 4; GSH-Px-glutathione peroxidase; GST-glutathione S-transferase; iNOS-inducible nitric oxide synthase; MDA-malondialdehyde; MMP-mitochondrial membrane potential; mROS-mitochondrial reactive oxygen species; Na⁺, K⁺-ATPase-sodium-potassium adenosine triphosphatase; NF-κB-nuclear factor-κB; NLRP3-NLR family pyrin domain containing 3; NO-nitric oxide; NOX2-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 2; γ-GCS-γ-glutamylcysteine synthetase.

2 芍药苷减少 ROS

ROS 源于线粒体内膜的氧化磷酸化过程的电子传递链 (electron transport chain, ETC) 的副产物, 包括超氧阴离子、羟基自由基 (hydroxyl radical, OH·) 和过氧化氢 (hydrogen peroxide, H₂O₂)。SOD 将氧化性强的超氧阴离子转化为 H₂O₂, 而 CAT 则进一步清除 H₂O₂, 且单个分子能够中和 60 亿分子的 H₂O₂^[52]。芍药苷在 H9c2 细胞心脏肥大模型^[46]、帕金森病模型^[53]、黑色素细胞氧化应激模型^[44]中上调 SOD 和 CAT 水平, 其机制分别涉及激活 Nrf2 途径、热休克转录因子 1 (heat shock transcription factor 1, HSF1) -Nrf1 途径和 JNK/Nrf2/HO-1 途径。芍药苷在肝损伤模型中激活去乙酰化酶 1 (silent information regulator 2 homolog 1, SIRT1) /叉头转录因子 O1 亚型 a (forkhead box protein O1a, FOXO1a) /SOD2 促进线粒体清除 ROS^[40]。SIRT1 激活的情况下, FOXO1a 去乙酰化增强其在核内的保留能力和 DNA 结合活性, 促进 SOD2 表达^[54-55]。此外, 芍药苷在阿尔茨海默病^[28]和心肌损伤^[56]模型中上调 SOD, 其机制分别与抗铁死亡和抑制 p38/NF-κB 机制有关。芍药苷通过上调 SOD 和 CAT 的活性消除 ROS。

芍药苷对 ETC 上复合体的调控有助于芍药苷减少线粒体 ROS。泛醌氧化还原酶 (ubiquinone oxidoreductase, NADH:) 复合体 I 和细胞色素 C 还原酶 (cytochrome C reductase) 复合体 III 是线粒体功能障碍时 ETC 产生超氧阴离子的主要位点^[49]。Li 等^[40]证实芍药苷在急性肝损伤模型中增加复合

体 I 和 III 的酶活性以及清除线粒体 ROS。芍药苷通过调控线粒体蛋白减少线粒体 ROS。芍药苷增加 Schwann 细胞和糖尿病周围神经病变大鼠坐骨神经线粒体硫氧还蛋白 2 (mitochondrial thioredoxin 2, Trx2)、Trx 还原酶 2 (Trx reductase 2, TrxR2) 和过氧化物还原蛋白 3 (peroxiredoxin 3, Prx3) 水平增强线粒体功能并减少线粒体 ROS^[57]。TrxR2 利用 NADPH 提供还原当量维持 Trx2 的还原状态。Trx2 通过还原作用清除线粒体内的 H₂O₂。Prx3 被 H₂O₂ 氧化后, 通过 Trx2 系统再生, 循环利用。三者协同作用, 维持线粒体内的氧化还原平衡。芍药苷上调线粒体上相关酶减少线粒体 ROS, 包括复合体 I、III、Trx2、TrxR2 和 Prx3。此外, 芍药苷抑制 NOX 相关酶烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶 1 (NADPH oxidase 1, NOX1)、NOX2 和 NOX4 活性减少 ROS 生成。NADPH 在 NOX 相关酶催化作用下, 向氧气 (oxygen, O₂) 提供电子形成超氧阴离子, 且 NOX4 能迅速将超氧阴离子转化为 H₂O₂。芍药苷在心肌细胞凋亡模型^[58]和 HUVECs 氧化损伤模型^[49]中抑制 NOX2 和 NOX4, 减少 ROS 生成。芍药苷在胆汁淤积性小鼠模型^[39]和胃癌细胞^[59]中抑制 NOX4 并减少 ROS 释放。芍药苷在 ARPE-19 细胞中抑制 NOX1 减少 ROS 水平^[60]。芍药苷通过增强线粒体复合体、线粒体蛋白和 NOX 相关酶减少 ROS。

3 芍药苷减少 RNS

RNS 包括一氧化氮 (nitric oxide, NO)、二氧化氮 (nitrogen dioxide, NO₂) 和过氧亚硝酸盐

(peroxynitrite, ONOO^-), 在有氧和无氧环境中均能产生。抑制 iNOS 和 NO 水平有利于减少 RNS 导致的氧化应激。芍药苷在肾脏炎症^[61]、帕金森病^[53]、炎症性疾病^[62], 能抑制 iNOS, 其机制分别与激活 Krüppel 样因子 4 (Krüppel-like factor 4, KLF4) 介导的线粒体自噬、激活 HSF1-Nrf1 轴、抑制 ROS/NF- κ B/MAPK 途径有关。NO 易与 ROS 作用产生强氧化活性的自由基和硝基类化合物, 一旦 NO 浓度超过 $1 \mu\text{mol/L}$ 就可能引发氧化应激^[63]。NO 在 iNOS 的催化下和超氧阴离子反应产生大量强氧化物 ONOO^- 、 $\text{OH}^\cdot$, 长时间暴露于 NO 会抑制复合体 I 和 GSH 等抗氧化性^[64]。芍药苷在产前约束应激模型和谷氨酸诱导的 SH-SY5Y 细胞兴奋性毒模型中激活 Nrf2/HO-1 途径, 抑制 iNOS 并减少 NO 水平^[50]。

4 芍药苷改善线粒体功能障碍

ATP 和 MMP 能反映线粒体膜的完整性, 是线粒体功能的重要指标。在呼吸氧化过程中, 膜的两侧形成不对称的质子和离子浓度分布, 形成 MMP, 这在维持线粒体氧化磷酸化和推动 ATP 产生中起着关键作用。芍药苷在小鼠认知障碍模型^[29]、HUVECs 氧化损伤模型^[49]、MC3T3-E1 成骨细胞氧化应激模型^[51]中促进 ATP 的合成、恢复 MMP, 从而改善线粒体功能障碍。芍药苷通过增强 Na^+ , K^+ ATPase 活性来改善能量代谢, 从而改善线粒体功能。激活的 Na^+ , K^+ ATPase 分解 ATP 以维持能量代谢, 而氧化应激状态降低 Na^+ , K^+ ATPase 活性, 阻碍 ATP 分解, 使 ATP 供应不足。芍药苷在脑梗死大鼠模型^[33]和急性炎症模型^[65]增强 Na^+ , K^+ ATPase 活性, 改善能量代谢。ROS 增加导致线粒体分裂增加、融合减少^[66]。研究表明, 芍药苷在高糖环境诱导的 Schwann 细胞^[67]和 C2C12 成肌细胞^[68], 上调线粒体融合蛋白 1 (mitofusin 1, Mfn1)、Mfn2 和视神经萎缩蛋白 1 (optic atrophy 1, Opa1) 表达, 下调动力相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, DRP1) 表达。DRP1 是线粒体裂变的关键蛋白, 芍药苷下调 p-DRP1 (Ser616) 和上调 p-DRP1 (Ser637) 抑制线粒体裂变, 以及激活腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) /SIRT1/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 α , PGC-1 α) 信号通路缓解线粒体功能障碍^[68]。芍药苷能促进 ATP 合成、恢复 MMP、激活 Na^+ , K^+ ATPase 活性、减少线粒体分裂和增加线粒体融合增强线粒体功能。

5 芍药苷抑制 Ca^{2+} 超载

芍药苷对 Ca^{2+} 的调节作用与 calbindin-D28K、钙调蛋白 (calmodulin, CaM) 和钙/钙调素蛋白依赖性蛋白激酶 II (calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII) 有关。Calbindin-D28K 是重要钙结合蛋白, 通过结合多余的 Ca^{2+} 抑制 Ca^{2+} 超载^[69]。芍药苷在 PC12 细胞神经毒性模型中增加 calbindin-D28K 的表达^[31]。CaM 是细胞内重要的钙信号转导分子, 能激活 CaMKII。芍药苷在脑缺血模型中上调 CaM 和 p-CaMKII, 并激活 cAMP 反应元件结合蛋白 (cAMP response element-binding protein, CREB) 途径抑制 Ca^{2+} 超载^[70]。芍药苷激活 CaMKII、AMPK 途径改善游离型全跨视网膜的异常积累^[60]。此外, 芍药苷还在经前综合征抑郁大鼠模型^[71]和 PC12 细胞^[72]中激活 CaMKII。线粒体功能障碍导致 Ca^{2+} 摄取减少和线粒体 Ca^{2+} 外流增加, 引起 Ca^{2+} 超载。Liu 等^[65]发现芍药苷增强钙/镁-ATP 酶 (calcium/magnesium-dependent ATPase, Ca^{2+} , Mg^{2+} /ATPase) 活性减轻急性脑损伤。芍药苷靶向 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 的 NR1 和 NR2 亚基抑制 Ca^{2+} 超载。谷氨酸受体与 AMPA 受体的结合促进 Na^+ 进入突后膜, 产生兴奋性突后电位并增加突后膜电位。这将导致 Mg^{2+} 从 NMDAR 脱离和 NMDAR 离子通道的开启, 神经元细胞持续去极化并促进 Ca^{2+} 内流。随后, Ca^{2+} 被储存在线粒体中, 导致这些细胞器中 Ca^{2+} 超载。Wang 等^[50]研究表明芍药苷能在 SH-SY5Y 细胞兴奋毒性模型中下调 NMDAR 的 NR1 和 NR2 亚基, 抑制 Ca^{2+} 超载。此外, Ca^{2+} 超载涉及 NO 的调节。Zhong 等^[27]研究发现芍药苷在大鼠海马神经毒性模型中调节 Ca^{2+} 稳态和抑制 NOS 活性。NMDAR 的激活能增加 iNOS 的产生。iNOS 与 NMDAR-突触后致密蛋白 95 (postsynaptic density protein 95, PSD95) 复合体的结合增加 Ca^{2+} 内流, 产生自由基和 NO^[73-75]。此外, NO 通过 P/Q 型 Ca^{2+} 通道调节 Ca^{2+} 内流^[76]。芍药苷通过激活 calbindin-D28K/CaM/ICaMKII, 增强 Ca^{2+} , Mg^{2+} /ATPase 活性以及调节 NO 而抑制 Ca^{2+} 超载。

6 芍药苷增强 GSH 系统

氧化应激时 GSH 更多地被氧化为氧化型谷胱甘肽 (oxidized glutathione, GSSG), 为维持氧化还原平衡, GSSG 从细胞排出或与蛋白质巯基团反应形成混合二硫键, 将导致细胞内 GSH 耗竭^[77]。GSH

自行或与其他酶一起作用,减少超氧阴离子、 $\text{OH}\cdot$ 和 $\text{ONOO}\cdot$ 生成。芍药苷在胆汁淤积^[41]、肝损伤^[39]和神经毒性模型^[27]中上调 GSH,确保机体处于氧化还原平衡状态。GCL 催化谷氨酸和半胱氨酸结合形成 γ -谷氨酰半胱氨酸从而促进 GSH 生成,由 GCLc 和 GCLm 组成^[77]。芍药苷通过激活 PI3K/Akt/Nrf2 途径增加胆汁淤积的大鼠模型的 GCLc 和 GCLm 水平,恢复 GSH 水平^[41]。芍药苷在帕金森病小鼠模型和 1-甲基-4-苯基吡啶离子诱导的 SH-SY5Y 细胞模型中增加 GCLc 进而提高 GSH 水平,其机制涉及激活 Nrf2 途径^[12]。GST 催化 GSH 与细胞内的亲电子物质发生共轭反应,形成水溶性的硫醚化合物,

进而中和这些有害物质,保护细胞免受氧化损伤。芍药苷上调高糖诱导的 Schwann 细胞中 GST 活性,清除亲电子物质,减轻氧化应激^[36]。GPX 催化 GSH 与 H_2O_2 或其他有机过氧化物反应,将过氧化物还原为水或相应的醇^[78]。芍药苷在蛛网膜下腔出血^[32]、肝缺血再灌注损伤^[79]以及糖尿病相关血管并发症模型^[80]中增加 GPX 水平,减少氧化应激。芍药苷通过增强 GCL、GST 和 GPX 活性以及促进 GSH 生成提高机体抗氧化能力。

芍药苷减少 ROS、RNS 水平、调节 Ca^{2+} 超载、增强 GSH 系统以及改善线粒体功能障碍的机制见图 1。

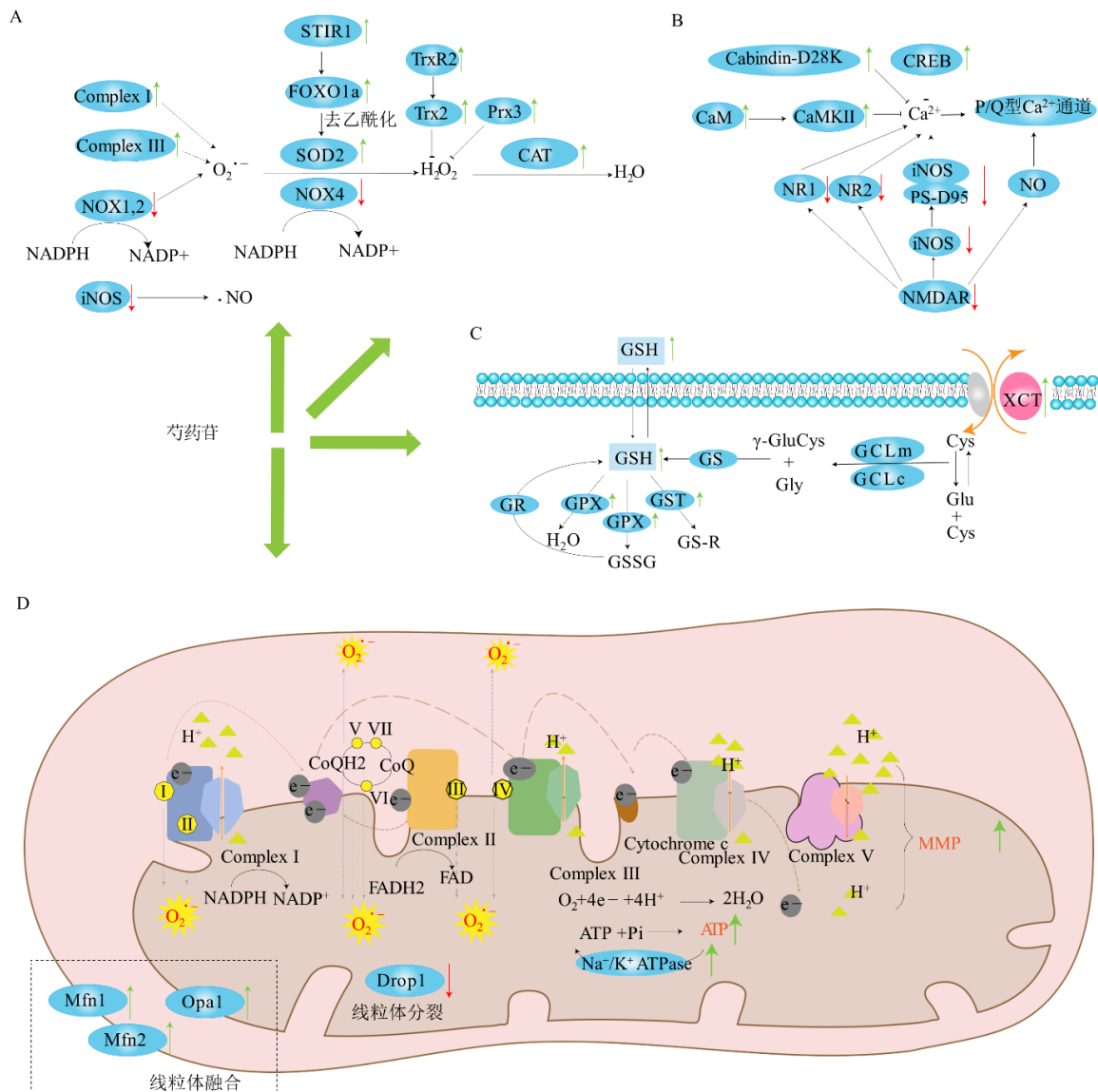


图1 芍药苷减少 ROS、RNS 水平 (A)、调节 Ca^{2+} 超载 (B)、增强 GSH 系统 (C) 以及改善线粒体功能障碍 (D) 机制
Fig. 1 Mechanisms of paeoniflorin include reducing levels of ROS and RNS (A), regulating Ca^{2+} (B), enhancing GSH system (C), and improving mitochondrial dysfunction (D)

7 芍药苷激活 Nrf1、Nrf2 途径

激活 Nrf1 有利于激活线粒体生物发生途径,提高抗氧化能力^[81]。芍药苷通过激活 α 型雌激素受体 α (estrogen receptor alpha, α ER α)/Nrf1 线粒体生物发生途径减轻卵巢切除小鼠的骨骼肌萎缩骨骼肌萎缩^[82]。芍药苷在甲基乙二醛介导的成骨细胞 MC3T3-E1 增加 Nrf1 的表达,减少线粒体功能障碍^[51]。 α ER α 能上调 Nrf1 促进线粒体相关基因转录,使粒体数量和功能提升。Nrf1 是线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 转录和翻译途径中的关键靶点,调节 mtDNA 结合蛋白线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, Tfam) 的磷酸化水平以及 mtDNA 的转录和复制^[83]。此外,芍药苷通过激活 HSF1/Nrf1 途径减轻帕金森病的氧化应激^[53]。芍药苷能通过途径激活 Nrf1 激活线粒体生物发生途径,而 α ER α 和 HSF1 能激活 Nrf1 途径。

下调 Keap1 是激活 Nrf2 经典途径。芍药苷在糖尿病周围神经病变模型^[36]、急性肾损伤模型^[37]、急性肺损伤模型^[84]通过下调 Keap1 激活 Nrf2 途径。Nrf2-ECH 同源结构域 2 (Nrf2-ECH homology domain 2, Neh2) 的天冬氨酸-亮氨酸-甘氨酸三肽基序 (aspartate-leucine-glycine tripeptide motif, DLG) 和谷氨酸-苏氨酸-甘氨酸-谷氨酸四肽基序 (glutamate-threonine-glycine-glutamate tetrapeptide motif, ETGE) 与 Keap1 二聚体的 Kelch 结构域结合,而 Keap1 的泛素 E3 连接酶复合体泛素化降解 Nrf2。正常情况下,Nrf2 不断合成但被 Keap1 降解。氧化应激时,亲电试剂和氧化剂靶向 Keap1 中的硫醇-半胱氨酸富集残基,引起构象变化,影响其底物结合功能^[85]。因此,通过减少 Keap1 的泛素化降解 Nrf2,促进 Nrf2 的核转位。Nrf2 转移至细胞核后,Neh1 域的 bZIP 与小 Maf 蛋白形成异二聚体,使 Nrf2 识别结合抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE),促进 HO-1、NQO1 和 GPX 转录^[86]。HO-1 作为 Nrf2 调控的下游抗氧化酶,将血红蛋白转化为胆绿素。而胆绿素很快被还原为抗氧化性强的胆红素^[87]。芍药苷在长波紫外线辐射的人真皮成纤维细胞可激活 Nrf2/HO-1/NQO1 途径^[45]。芍药苷在心肌肥大^[10,46]、炎症性肠病^[43]、急性肾损伤^[37]、帕金森病^[24]、阿尔茨海默病^[88]、脑损伤^[32,65]、白癜风^[44,89]、产前应激^[50]、糖尿病周围神经病变^[36]、小鼠卵巢发育^[90]和胆汁淤积性肝

损伤^[91-92]模型中激活 Nrf2/HO-1 途径。芍药苷对 GPX 的激活作用主要作用于 GPX4。芍药苷在帕金森病^[24]和胆汁淤积^[41]模型通过激活 Akt 途径激活 Nrf2 途径发挥抗氧化活性。芍药苷预处理 H₂O₂ 诱导的正常人皮肤黑色素细胞系 PIG1 和永生化的人类白癜风黑色素细胞系 PIG3V 中,敲低 PDZ-LIM 结构域蛋白 1 (PDZ and LIM domain protein 1, PDLIM1) 增加 Nrf2 的表达^[89]。PIG3V 细胞中芍药苷在 H₂O₂ 诱导的黑色素细胞模型中激活 JNK 途径和 Nrf2 途径发挥抗氧化活性^[44]。芍药苷通过下调 Keap1、上调 Akt 和 PDLIM1 激活 Nrf2 途径,从而激活 HO-1、NQO1 和 GPX。

8 芍药苷激活 Akt 途径

芍药苷能通过激活 Akt 途径减轻氧化应激。芍药苷可通过激活 Akt/Nrf2 途径显著增强抗氧化活性,这一机制已在帕金森病^[24]和胆汁淤积^[41]模型中得到验证。通常 PI3K 的激活会磷酸化 Akt,进而磷酸化糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β) 的 Ser9 位点,导致 GSK3 β 失活^[93-94]。GSK3 β 磷酸化 Nrf2-ECH 同源结构域 2 (Nrf2-ECH homology domain 6, Neh6) 中特定丝氨酸 (serine, Ser) 残基,创建 1 个降解结构域,随后被泛素连接酶适配器 β -TrCP 识别,并由 Cullin 家族蛋白 1 (Cullin-1 protein, Cullin1)/RING-box 蛋白 1 (RING-box protein 1, Rbx1) 复合物降解^[95]。因此,激活 Akt 途径使 GSK3 β 失活对于激活 Nrf2 转录十分关键。芍药苷在多种模型中上调 Akt Ser473 和 GSK3 β Ser9 的磷酸化水平,包括 PC12 细胞损伤模型^[96]、糖尿病大鼠认知功能障碍模型^[3]和大鼠缺血性卒中损伤模型^[9]。另外,芍药提取物能通过激活 Akt 而激活自噬减轻脑缺血损伤^[97]。芍药苷在骨质疏松模型能激活 Akt/雷帕霉素靶蛋白 (mechanistic target of rapamycin, mTOR)/自噬信号通路,其中含 BECN1 结构域的自噬相关蛋白 1 (BECN1 autophagy-related protein 1, Beclin-1)、微管相关蛋白 1 轻链 3-II (microtubule-associated protein 1 light 3-II, LC3-II)/LC3-I 表达增加^[98]。芍药苷能激活 PI3K/Akt 通路抑制血管紧张素 II (angiotensin II, AngII),从而减轻小鼠的心脏肥大及氧化应激^[99]。芍药苷通过激活 Akt 而激活 Nrf2 途径、自噬途径和 AngII 水平,从而减少氧化应激。

9 芍药苷调控 MAPK 途径

芍药苷调控 MAPK 途径减少氧化应激涉及

ERK、JNK 和 p38 MAPK 途径。

芍药苷能双重调节 ERK 途径。芍药苷在 X 射线诱导的人皮肤成纤维细胞^[100]、辐射诱导的胸腺细胞^[101]、新霉素诱导的毛细胞^[102]、H₂O₂ 诱导的 ARPE-19 细胞^[103]、血小板衍生生长因子 B 诱导的血管平滑肌细胞^[104]等细胞类型中抑制 ERK 并减轻氧化应激。芍药苷对 p-ERK 的下调作用是由 ROS^[104]和蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)^[105]介导,通过对两者的抑制作用下调 p-ERK。芍药苷(40、80 μmol/L)在醋酸铅诱导的大鼠海马神经元细胞中上调 p-ERK,并消除 ROS^[106]。芍药苷(3 μmol/L)在 1-甲基-4-苯基吡啶离子诱导的 SH-SY5Y 细胞中能上调 p-ERK 水平^[12]。大鼠海马神经元和 SH-SY5Y 细胞属于神经元,而上述其他细胞则属于非神经元,芍药苷在两类细胞中对 p-ERK 作用相反。基于现有文献报道,提出以下假设:芍药苷在神经元中主要通过激活 ERK 通路促进神经元存活和突触可塑性,减轻神经损伤;在非神经元中主要通过抑制 ERK 通路发挥抗炎和促血管生成的作用。这种差异反映芍药苷在不同细胞类型中的多功能性和靶向性。Wang 等^[50]研究表明在谷氨酸刺激的 SH-SY5Y 细胞模型中,10、100 μmol/L 芍药苷能下调 p-ERK。据此,推测芍药苷处理 SH-SY5Y 细胞对 p-ERK 的不一致调控作用与芍药苷剂量、造模时间和药物造模相关,而具体原因则亟需实验验证。芍药苷对 ERK 的 2 种调控作用均有利于其对抗氧化应激从而改善疾病症状。

芍药苷能通过抑制 JNK 改善 X 射线损伤的人皮肤成纤维细胞^[100]、辐射诱导的胸腺细胞^[101]、谷氨酸刺激的 SY5Y 细胞^[50]和黑色素细胞^[44]的氧化应激。芍药苷通过抑制 JNK 可以减少 PIG1 中 Nrf2 的表达,但在 PIG3V 中增加 Nrf2 的表达^[44]。由此可见,细胞类型是影响因素之一。研究表明,p-JNK 直接与 Nrf2-ECH 同源结构域 1 (Nrf2-ECH homology domain 6, Neh1) 相互作用,并磷酸化 Nrf2-Neh6 结构域中的 SDS1 Ser335 位点,从而触发 Nrf2 降解,影响 Nrf2 的激活^[107]。非磷酸化和磷酸化 Nrf2 之间的平衡决定了 Nrf2 靶基因的激活或抑制。

芍药苷在辐射诱导的胸腺细胞^[101]、血小板衍生生长因子 B 诱导的血管平滑肌细胞^[104]、谷氨酸刺激的 SH-SY5Y 细胞^[50]和人角质形成细胞^[108]中能抑制 p38MAPK 途径,从而减少氧化应激。芍药苷在谷氨

酸刺激的 SH-SY5Y 细胞中表现为抑制 p38 MAPK 和上调 Nrf2 的表达。此外,激活 p38 MAPK 导致促凋亡蛋白激活^[109]。芍药苷在布比卡因诱导的 SH-SY5Y 细胞中能抑制 p38 MAPK、Bcl-2、Bax 和 Caspase-3 等促凋亡蛋白活性^[110]。

10 芍药苷抑制 HIF-1α 途径

芍药苷降低 HIF-1α 表达能改善低氧导致的氧化应激。低氧水平呼吸链中氧气与电子流的不平衡导致产生过多的 ROS^[111]。通常芍药苷能抑制 ROS 介导的 HIF-1α 途径减轻氧化应激。芍药苷单体衍生物在类风湿性关节炎模型中通过抑制 ROS/G 蛋白偶联受体激酶 2 (G protein-coupled receptor kinase 2, GRK2)/HIF-1 α/NLRP3 通路消除过量 ROS^[112]。Song 等^[49]研究表明芍药苷抑制 ROS/NF-κB/HIF-1α/血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 改善晚期氧化蛋白产物诱导的 HUVEC 中的氧化损伤。NF-κB 介导细胞迁移和内皮细胞激活,并在体外调节血管生成。HIF-1α 作为血管生长因子是 NF-κB 的下游靶标。HIF-1α 途径由自噬介导,Zhao 等^[113]研究表明芍药苷通过 mTOR 依赖性途径抑制 HIF-1α 缓解肝纤维化。HIF-1α 的积累有利于激活凋亡途径。Ji 等^[114]研究表明芍药苷预处理可抑制氯化钴诱导的 HIF-1α 积累,并下调促凋亡蛋白 p53、BNIP3 水平,上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 水平。Xing 等^[37]研究表明在急性肾损伤模型中芍药苷降低 HIF-1α 的表达,增加 Bcl-2 和减少 Bax 来抑制细胞凋亡。芍药苷通过调控 ROS、NF-κB 和 mTOR 途径抑制 HIF-1α 途径,而 HIF-1α 途径通过抗凋亡缓解氧化损伤。

11 芍药苷激活自噬

氧化应激状态激活自噬,进而清除受损的线粒体及累积的 ROS。磷酸化的 PTEN 诱导激酶 1 (phosphorylated PTEN-induced putative kinase 1, p-PINK1) 在线粒体外膜积累,改善线粒体去极化及招募 Parkin E3 泛素连接酶 (Parkin RBR E3 ubiquitin-protein ligase, Parkin) 至线粒体,激活 Cullin 家族蛋白 3 (Cullin protein3, CUL3),泛素化多个线粒体外膜蛋白,放大级联信号,吞噬受损线粒体^[115]。芍药苷能通过 PINK1/Parkin 途径启动自噬。芍药苷在心脏肥大模型通过上调 Nrf2 水平来激活 PINK1/Parkin^[46]。研究显示,芍药苷能上调 AngII 诱导的 H9c2 细胞中 PINK1 和 Parkin 水平,而芍药苷处理敲低 Nrf2 的 AngII 诱导的 H9c2 细胞则下调

PINK1 和 Parkin 水平。芍药苷还能上调线粒体自噬相关蛋白 PINK1、Parkin、LC3、Bcl-2/腺病毒 E1B 19 kDa 相互作用蛋白 3 (Bcl-2/adenovirus E1B 19 kDa protein-interacting protein 3, Bnip3)、Beclin-1 水平,其机制涉及激活 SIRT1^[116]、KLF4^[61]及降低白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 水平^[117]。芍药苷通过激活 p62 自噬,进一步激活 Nrf2 途径。泛素结合蛋白 p62 与 Keap1 相互作用结构域 349-DPSTGE-354 基序相互作用,使 p62 将 Keap1 隔离至自噬体中,减弱 Nrf2 的泛素化及激活 Nrf2^[118-119]。Wen 等^[120]研究表明芍药苷通过增加自噬相关蛋白 p62、LC3-II 和 Beclin-1 表达改善缺氧/复氧对 IEC-6 细胞的影响。芍药苷通过抑制 MAPK/mTOR 途径启动自噬。Deng 等^[121]研究表明芍药苷在肝损伤模型中抑制 MAPK/mTOR 途径启动自噬。另外,芍药苷通过 PINK1/Bcl-2 相关死亡促进因子 (Bcl-2-associated agonist of cell death, BAD) 通路激活线粒体自噬和抑制线粒体凋亡,二者协同发挥作用。芍药苷通过降低 ROS 水平、上调 PINK1 和下调线粒体上 BAD,从而减轻线粒体凋亡^[122]。芍药苷通过上调 Nrf2、SIRT1、KLF4 和降低 IL-6 水平激活 PINK1/Parkin,抑制 p62、MAPK/mTOR 途径启动自噬,以及协同抗凋亡诱导自噬。

12 芍药苷抑制铁死亡

芍药苷能上调 GPX4 表达抑制铁死亡。铁死亡是以铁依赖性脂质过氧化为特征的程序性细胞死亡。氧化应激和铁过载均导致体内 ROS 大量积累,引起细胞损伤和死亡。芍药苷通过激活溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)/GPX4 途径抑制铁死亡。胱氨酸/谷氨酸转运体 (cystine/glutamate transporter, XCT) 由轻链 SLC7A11 和重链溶质载体家族 3 成员 2 (solute carrier family 3 member 2, SLC3A2) 组成,将胱氨酸运输到细胞内,同时将谷氨酸运输到细胞外,从而维持细胞内胱氨酸水平。胱氨酸是生成半胱氨酸所必需的,半胱氨酸作为生成 GSH 的底物,充足的 GSH 有利于 GPX4 发挥抗铁死亡作用。GPX4 是 GPX 家族中唯一减少脂质过氧化氢并防止铁死亡的成员^[123]。芍药苷在心脏肥大模型^[10]、创伤性脑损伤模型^[124]和急性肾损伤模型^[125]中通过激活 SLC7A11/GPX4 途径减轻铁死亡。芍药苷能激活 Akt/Nrf2/GPX4 减轻铁死亡。Wang 等^[25]研究表明芍药苷在帕金森病模型中激活 Akt/Nrf2/GPX4 抑制

铁死亡。结果显示,芍药苷的抗铁死亡作用能被 Nrf2 抑制剂 ML385 和 LY29400 Akt 抑制剂阻断。芍药苷拮抗凋亡调控因子 p53 减少铁死亡。肿瘤蛋白 p53 乙酰化从而抑制 SLC7A11,增加细胞对铁死亡的敏感性,抑制胱氨酸摄取并降低 GSH 水平^[126]。Zhi 等^[124]研究表明,芍药苷增加 p53 泛素化和减少 p53 乙酰化从而激活 SLC7A11/GPX4 途径。芍药苷在阿尔茨海默病小鼠模型通过抑制 p53 激活 XCT/GPX4 途径^[28]。另外,含有芍药苷的芍药提取物目前已被证明通过 PI3K/Akt 通路激活自噬和减轻铁死亡,上调 Beclin-1 和 GPX4 水平,从而改善减轻脑缺血性损伤^[97]。自噬通过清除受损的线粒体减轻损伤,一旦自噬功能受损,细胞易发生铁死亡^[127]。综上,芍药苷通过 SLC7A11、Akt/Nrf2、p53 途径激活 GPX4 抗铁死亡,并与自噬、抗凋亡发挥协同作用。

13 芍药苷抑制凋亡

芍药苷直接抑制凋亡蛋白活性抗凋亡。Bcl-2 家族蛋白 (Bax、Bcl-2) 是细胞凋亡的关键调节因子。Bax 促进线粒体外膜通透性增加,释放细胞色素 C,激活 Caspase-9,进而激活 Caspase-3。Bcl-2 能抑制这一过程。而氧化应激会触发线粒体通透性转换孔的开启,促进细胞色素 C 释放,加剧 ROS 的积累和细胞凋亡^[128]。芍药苷在心肌缺血/再灌注损伤大鼠细胞中下调 Bax 和 Caspase-3,上调 Bcl-2 水平^[47]。芍药苷在心肌细胞肥大模型中下调 Bax、Caspase-3 和 Caspase-9,上调 Bcl-2 水平^[46]。芍药苷在 H9c2 心肌细胞凋亡模型中下调 Caspase-9 和 Caspase-3 水平^[129]。芍药苷通过降低 ROS 水平抑制凋亡。Dong^[26]研究表明芍药苷在帕金森病模型中抑制 ROS/PKC δ /NF- κ B 通路。Yu^[102]研究表明芍药苷在新霉素诱导的毛细胞耳毒性模型中抑制 ROS/ERK 从而减轻线粒体凋亡途径的不平衡。芍药苷通过激活 Nrf2 途径抑制凋亡。芍药苷在叔丁基过氧化氢诱导的人脐静脉内皮细胞^[130]和高葡萄糖诱导的雪旺细胞^[36]中激活 Nrf2 途径抑制细胞凋亡。芍药苷通过抑制 p53 途径抗凋亡。芍药苷在血吸虫病小鼠^[131]、氯化钴诱导的内皮细胞^[114]和紫外线诱导的人角质细胞^[108]中抑制 p53 减少细胞凋亡。芍药苷通过抑制 HIF-1 α 途径抑制 p53 抗凋亡。Ji 等^[114]研究表明芍药苷抑制 HIF-1 α 通路抑制内皮细胞凋亡。芍药苷通过抑制 MAPK 途径抑制 p53 抗凋亡。芍药苷在紫外线 B 诱导的人角质细胞模型中抑制 ROS/p38 MAPK/p53 通路缓解氧化应激^[108]。芍药苷抑制

JNK/p53 减少神经元凋亡,改善帕金森症状^[132]。芍药苷通过抑制 p53 增强 XCT 和 GPX4 活性^[133]。因此,芍药苷通过抑制 HIF-1 α 和 MAPK 途径从而抑制 p53 途径抗凋亡。另外,芍药苷通过 PINK1/BAD 途径使抗凋亡协同自噬抗氧化^[122]。芍药苷通过抑制 ROS/PKC δ /NF- κ B、ROS/ERK、p53 通路,激活 Nrf2 途径抑制凋亡蛋白 Bax、Caspase-3、Caspase-9,激活抗凋亡蛋白 Bcl-2,以及协同自噬和抗铁死亡发挥抗凋亡作用。

14 芍药苷抑制焦亡

细胞焦亡是一种程序性坏死,其特征是细胞膜上形成孔隙,细胞逐渐膨胀,最终破裂,从而导致细胞内容物的释放和炎症反应的激活。NLRP3、消皮素 D (gasdermin D, GSDMD)、含 CARD 结构的凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)、Caspase-1、Caspase-11、IL-18 和 IL-1 β 是细胞焦亡相关蛋白。NLRP3 感知应激信号与 ASC 组装成 NLRP3 炎症小体,激活 Caspase-1, Caspase-1 或 Caspase-11 被激活后会切割 GSDMD,使其 N 端片段 (GSDMD-N) 寡聚化并嵌入细胞膜,形成孔道,导致细胞内容物外泄和细胞死亡,而 IL-18 和 IL-1 β 是其释放的炎症因子。芍药苷通过抑制 GSDMD 途径抑制细胞焦亡。Hong 等^[112]研究表明芍药苷单体衍生物在类风湿性关节炎模型中抑制 ROS/GRK2/HIF-1 α /NLRP3 途径,下调 GSDMD 水平,减少焦亡。Wang 等^[134]研究表明芍药苷在抑郁症模型中调控 SIRT1/NF- κ B/NLRP3 途径,上调 SIRT1、下调 NF- κ B、NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 和 GSDMD-N 水平,减少焦亡。Zhou 等^[135]研究表明芍药苷在急性肺损伤模型中激活 Nrf2 途径和抑制 NLRP3 途径减少焦亡。芍药苷通过激活 Nrf2、抑制 NLRP3、HIF-1 α 途径抑制 GSDMD 减少细胞焦亡。

15 芍药苷调控其他途径

Song 等^[136]研究表明芍药苷激活 ACS 减轻 6-对苯二胺醌在秀丽隐杆线虫中的毒性和 ROS 积累。Liu 等^[34]研究表明芍药苷在大鼠脊髓慢性缩窄损伤模型增强 Nrf2 核转移并抑制 NLRP3 炎症体的激活及 NF- κ B 活性。Zhai 等^[137]研究表明芍药苷下调 HT-22 细胞中 microRNA-135a 以及激活 Janus 激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2) /信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 和 ERK1/2 途径缓解氧化损伤。芍药苷通过

抑制丙酮酸脱氢酶激酶 3 (pyruvate dehydrogenase kinase 3, PDK3) 活性防止雪旺细胞-神经元共培养体外模型中的神经元死亡^[138]。芍药苷还能通过激活 ACS、JAK2/STAT3,抑制 NLRP3、NF- κ B、microRNA-135a 和 PDK3 缓解氧化损伤。

16 结语

芍药苷通过抗氧化应激机制缓解多种疾病中, Nrf2 途径是关键机制。芍药苷能通过 Nrf2 途径调控多种途径,促使 Nrf2 核易位及转录,激活 HO-1、NQO1、GPX 等下游抗氧化酶, Nrf2 途径的激活有利于激活自噬途径、抑制铁死亡、抗凋亡和抗焦亡。芍药苷抗氧化应激各途径机制见图 2。

本文总结了芍药苷对多类疾病的抗氧化应激机制,但对于芍药苷调控 ERK 途径仍不明确。芍药苷在神经元和非神经元中对 p-ERK 作用不一致,影响因素可能是细胞类型。然而在 SH-SY5Y 细胞中却仍然双重调节 p-ERK,也许与芍药苷剂量有关,但仍需进一步实验验证。尽管芍药苷通过抗氧化应激机制有效治疗多种疾病,但 2%~4%的生物利用度限制其广泛应用^[139]。肠道微生物、p-糖蛋白和低脂溶性影响芍药苷的生物利用度^[140]。芍药苷进入体内后,经过肠道菌群等微生物作用转化为芍药内酯苷、芍药苷代谢素 I、II 等 I 相代谢产物^[141]。这可能是芍药苷生物利用度降低的原因。芍药内酯苷生物利用度高、毒性小^[142]。而芍药苷代谢素 I、II 和芍药苷目前并无研究表明是否具有毒性。

P-糖蛋白是一种外排转运蛋白,依靠 ATP 水解产生的能量将药物泵出细胞以维持较低的细胞内药物浓度。芍药苷与 p-糖蛋白抑制剂 (维拉帕米、奎尼丁、聚山梨酯 80) 联合给药时,肠道吸收增加。除此之外,1 mmol/L 18 β -甘草次酸显著增加空肠和回肠对芍药苷的吸收,其机制与肠道 p-糖蛋白介导的芍药苷外排转运干预有关^[143]。

芍药苷因其脂溶性较低,跨膜吸收能力较弱,芍药苷通过搭载脂质体提高生物利用度^[144]。脂质体是由磷脂双分子层构成的纳米级囊泡,有效包裹药物增加生物利用度。纳米制剂使药物粒子减小至纳米级别而提高药物溶解度,其小粒径特点和表面修饰作用提高药物吸收,并通过靶向递送药物增加药物浓度。脂质液晶纳米粒 (lipid liquid crystalline nanoparticles, LLCN) 是由一定浓度的两亲性脂质材料和表面活性剂在水中自乳化形成的含双连续水道和脂质区的闭合脂质双层且具有蜂窝状结构

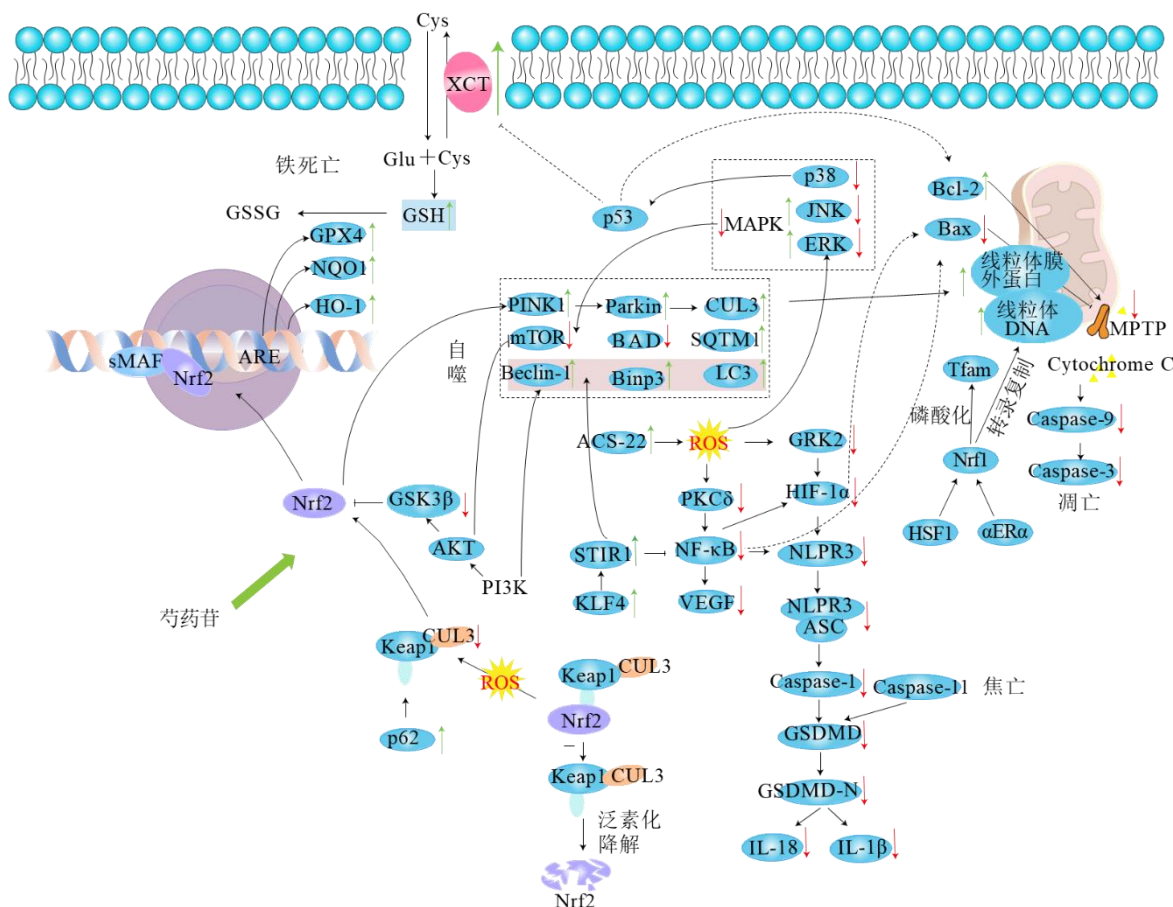


图 2 芍药苷抗氧化应激各途径机制图

Fig. 2 Diagram of antioxidant stress mechanisms of paeoniflorin through various pathways

的纳米粒子，芍药苷脂质液晶纳米粒提高芍药苷生物利用度和稳定性^[145]。药物纳米晶体（nanocrystal, NCs）以维生素 E 聚乙二醇琥珀酸酯（*D*- α -tocopheryl polyethylene glycol succinate, TPGS）为稳定剂，几乎 100% 由表面活性剂或聚合物空间稳定剂稳定的药物制成。芍药苷搭载 NCs 通过鼻内给药的方式靶向给药至大脑，从而治疗帕金森病^[146]。黑磷（black phosphorus nanosheets, BP）纳米片是层状半导体材料，通过光热效应增强血脑屏障渗透性，BP 搭载芍药苷能显著增强治疗帕金森病的疗效^[147]。此外，芍药苷搭载聚乳酸-羟基乙酸共聚物（poly lactic-co-glycolic acid, PLGA）纳米颗粒通过乳化法能增加其生物利用度^[148-149]。

芍药苷的化学结构中含有多个羟基和糖苷基团，这些基团与自由基发生反应能中和自由基的活性。多羟基结构通常使糖苷类化合物生物利用度降低，而在糖苷类化合物中加入脂肪族或芳香酰基，合成糖苷类酯衍生物，能有效解决糖苷类化合物脂溶性低、稳定性弱的问题。芍药苷-6'-*O*-苯磺酸盐

（paeoniflorin-6'-*O*-benzenesulfonate, CP-25）在芍药苷中葡萄糖 6-羟基上引入苯磺酸盐可提高其生物利用度^[150]。相比于芍药苷，CP-25 脂质溶解度增加、p-糖蛋白抗性增加^[151]。芍药苷与 P-糖蛋白抑制剂联合用药、脂质体、纳米技术以及 CP-25 的广泛应用，极大提高了芍药苷生物利用度，相信未来芍药苷将更加广泛应用于临床，扩大其药物及经济价值。

本文综述了芍药苷的抗氧化应激机制，主要包括降低 ROS 和 RNS 水平、改善线粒体功能障碍，激活 GSH 系统、Nrf1、Nrf2、AKT 途径和自噬，抑制 HIF1 α 途径、铁死亡、凋亡和焦亡，调控 MAPK 途径（双重调节 ERK 途径，抑制 JNK 和 p38 MAPK 途径）。其中，Nrf2 途径是芍药苷抗氧化应激的关键途径，Nrf2 途径协同 Akt 途径、自噬、铁死亡、凋亡和焦亡途径发挥抗氧化应激作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Jones D P. Radical-free biology of oxidative stress [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2008, 295(4): C849-C868.

- [2] Ma X, Zhang W W, Jiang Y X, *et al.* Paeoniflorin, a natural product with multiple targets in liver diseases-a mini review [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 531.
- [3] 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.
- [4] 包钰婷, 郭在培, 王小雪, 等. 芍药苷抗氧化应激机制研究进展 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2017, 33(6): 374-377.
- [5] Zhang L L, Wei W. Anti-inflammatory and immunoregulatory effects of paeoniflorin and total glucosides of paeony [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 207: 107452.
- [6] Peng W, Chen Y H, Tumilty S, *et al.* Paeoniflorin is a promising natural monomer for neurodegenerative diseases via modulation of Ca^{2+} and ROS homeostasis [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2022, 62: 97-102.
- [7] Long Y, Yang Q Y, Xiang Y, *et al.* Nose to brain drug delivery-A promising strategy for active components from herbal medicine for treating cerebral ischemia reperfusion [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 159: 104795.
- [8] Liu Z, Gao J L, Ban Y X, *et al.* Synergistic effect of paeoniflorin combined with luteolin in alleviating Lipopolysaccharides-induced acute lung injury [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 327: 118022.
- [9] Wang P C, Wang S X, Yan X L, *et al.* Combination of paeoniflorin and calycosin-7-glucoside alleviates ischaemic stroke injury via the PI3K/AKT signalling pathway [J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 1469-1477.
- [10] Yan P M, Li X, He Y H, *et al.* The synergistic protective effects of paeoniflorin and β -ecdysterone against cardiac hypertrophy through suppressing oxidative stress and ferroptosis [J]. *Cell Signal*, 2025, 125: 111509.
- [11] Liu H, Yu C L, Xu T J, *et al.* Synergistic protective effect of paeoniflorin and β -ecdysterone against rotenone-induced neurotoxicity in PC12 cells [J]. *Apoptosis*, 2016, 21(12): 1354-1365.
- [12] Dong H Y, Zhang J, Rong H, *et al.* Paeoniflorin and plicyrrhethinic acid synergistically alleviate MPP⁺/MPTP-induced oxidative stress through Nrf2-dependent glutathione biosynthesis mechanisms [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2021, 12(7): 1100-1111.
- [13] Ding X, Sun Y M, Wang Q, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glycyrrhethinic acid with Paeoniflorin after transdermal administration in dysmenorrhea model mice [J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(8): 864-871.
- [14] Wu Q, Que W X, Zhang J W, *et al.* Enhanced effect of limb remote ischemic postconditioning combined with paeoniflorin on alleviating cerebral ischemic injury via neutrophil NADPH pathway [J]. *Brain Res Bull*, 2024, 214: 111006.
- [15] Zhang X Y, Wu Y, Gong H, *et al.* A multifunctional herb-derived glycopeptide hydrogel for chronic wound healing [J]. *Small*, 2024, 20(36): e2400516.
- [16] Guo C, Wu Y, Li W L, *et al.* Development of a microenvironment-responsive hydrogel promoting chronically infected diabetic wound healing through sequential hemostatic, antibacterial, and angiogenic activities [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(27): 30480-30492.
- [17] Chen L X, Guo Y X, Chen L, *et al.* Injectable Zn^{2+} and paeoniflorin release hydrogel for promoting wound healing [J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2023, 6(6): 2184-2195.
- [18] Cheng C, Lin J Z, Li L, *et al.* Pharmacokinetics and disposition of monoterpene glycosides derived from *Paeonia lactiflora* roots (Chishao) after intravenous dosing of antiseptic XueBiJing injection in human subjects and rats [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(4): 530-544.
- [19] 郭宁. 血必净注射液的临床应用进展 [J]. 天津药学, 2016, 28(3): 58-61.
- [20] Shang Q H, Xu H, Lu X Y, *et al.* A multi-center randomized double-blind placebo-controlled trial of Xiongshao Capsule in preventing restenosis after percutaneous coronary intervention: A subgroup analysis of senile patients [J]. *Chin J Integr Med*, 2011, 17(9): 669-674.
- [21] 张淼, 许贵鹏, 陈利捷, 等. 芍药胶囊治疗冠心病心绞痛临床疗效及安全性的系统评价 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2024, 22(8): 1354-1362.
- [22] Li Z Q, Liu J, Zhang D Q, *et al.* Nuciferine and paeoniflorin can be quality markers of Tangzhiqing tablet, a Chinese traditional patent medicine, based on the qualitative, quantitative and dose-exposure-response analysis [J]. *Phytomedicine*, 2018, 44: 155-163.
- [23] 王凤颖, 高雪莲, 段红莉, 等. 基于体外化学成分-体内移行成分-功效靶点探究三叶糖脂清片治疗 2 型糖尿病、动脉粥样硬化、高脂血症“异病同治”物质基础及质量标志物预测 [J]. 中草药, 2024, 55(23): 7939-7949.
- [24] Zhang J Y, Bai Q Y, Wen Q T, *et al.* Paeoniflorin protects 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-induced Parkinson's disease mice by inhibiting oxidative stress and neuronal apoptosis through activating the Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Neuroreport*, 2023, 34(5): 255-266.
- [25] 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.
- [26] Dong H, Li R, Yu C, *et al.* Paeoniflorin inhibition of 6-hydroxydopamine-induced apoptosis in PC12 cells via suppressing reactive oxygen species-mediated PKC δ /NF- κ B pathway [J]. *Neuroscience*, 2015, 285: 70-80.

- [27] Zhong S Z, Ge Q H, Li Q, *et al.* Peoniflorin attenuates Abeta((1-42))-mediated neurotoxicity by regulating calcium homeostasis and ameliorating oxidative stress in hippocampus of rats [J]. *J Neurol Sci*, 2009, 280(1/2): 71-78.
- [28] 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.
- [29] 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, 191: 12-20.
- [30] 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.
- [31] Mao Q Q, Zhong X M, Feng C R, *et al.* Protective effects of paeoniflorin against glutamate-induced neurotoxicity in PC12 cells via antioxidant mechanisms and Ca(2+) antagonism [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2010, 30(7): 1059-1066.
- [32] 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.
- [33] Wu W L, Qiu C F, Feng X W, *et al.* Protective effect of paeoniflorin on acute cerebral infarction in rats [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2020, 21(8): 702-709.
- [34] 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.
- [35] Sun X L, Wang X, Zhao Z Y, *et al.* Paeoniflorin accelerates foot wound healing in diabetic rats through activating the Nrf2 pathway [J]. *Acta Histochem*, 2020, 122(8): 151649.
- [36] Yang X W, Yao W J, Shi H T, *et al.* Paeoniflorin protects Schwann cells against high glucose induced oxidative injury by activating Nrf2/ARE pathway and inhibiting apoptosis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 185: 361-369.
- [37] Xing D, Ma Y H, Lu M M, *et al.* Paeoniflorin alleviates hypoxia/reoxygenation injury in HK-2 cells by inhibiting apoptosis and repressing oxidative damage via Keap1/Nrf2/HO-1 pathway [J]. *BMC Nephrol*, 2023, 24(1): 314.
- [38] Bayram P, Karamese S A, Erol H S, *et al.* Protective effects of a natural product, paeoniflorin, on ischemia reperfusion injury on rat ovary tissue: Histopathological, immunohistochemical, and biochemical study [J]. *J Histotechnol*, 2023, 46(4): 170-183.
- [39] Mao L L, Chen J, Cheng K, *et al.* Nrf2-dependent protective effect of paeoniflorin on α -naphthalene isothiocyanate-induced hepatic injury [J]. *Am J Chin Med*, 2022, 50(5): 1331-1348.
- [40] Li L, Wang H, Zhao S P, *et al.* Paeoniflorin ameliorates lipopolysaccharide-induced acute liver injury by inhibiting oxidative stress and inflammation via SIRT1/FOXO1a/SOD2 signaling in rats [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(6): 2558-2571.
- [41] Chen Z, Ma X, Zhu Y, *et al.* Paeoniflorin ameliorates ANIT-induced cholestasis by activating Nrf2 through an PI3K/Akt-dependent pathway in rats [J]. *Phytother Res*, 2015, 29(11): 1768-1775.
- [42] Zhang Y Z, Zhang S J, Luo X, *et al.* Paeoniflorin mitigates PBC-induced liver fibrosis by repressing NLRP3 formation [J]. *Acta Cir Bras*, 2022, 36(11): e361106.
- [43] Wu X X, Huang X L, Chen R R, *et al.* Paeoniflorin prevents intestinal barrier disruption and inhibits lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammation in caco-2 cell monolayers [J]. *Inflammation*, 2019, 42(6): 2215-2225.
- [44] Yuan J P, Lu Y S, Wang H X, *et al.* Paeoniflorin resists H₂O₂-induced oxidative stress in melanocytes by JNK/Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 536.
- [45] Lu Y S, Jiang Y, Yuan J P, *et al.* UVA induced oxidative stress was inhibited by paeoniflorin/Nrf2 signaling or PLIN2 [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 736.
- [46] Ren S, Wang Y G, Zhang Y Y, *et al.* Paeoniflorin alleviates AngII-induced cardiac hypertrophy in H9c2 cells by regulating oxidative stress and Nrf2 signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115253.
- [47] Wu F B, Ye B H, Wu X D, *et al.* Paeoniflorin on rat myocardial ischemia reperfusion injury of protection and mechanism research [J]. *Pharmacology*, 2020, 105(5/6): 281-288.
- [48] Wu J J, Zhang D M, Hu L L, *et al.* Paeoniflorin alleviates NG-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME)-induced gestational hypertension and upregulates silent information regulator 2 related enzyme 1 (SIRT1) to reduce H₂O₂-induced endothelial cell damage [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(2): 2248-2258.
- [49] Song S L, Xiao X Y, Guo D, *et al.* Protective effects of Paeoniflorin against AOPP-induced oxidative injury in HUVECs by blocking the ROS-HIF-1 α /VEGF pathway [J]. *Phytomedicine*, 2017, 34: 115-126.
- [50] Wang X, Hao J C, Shang B, *et al.* Paeoniflorin ameliorates oxidase stress in Glutamate-stimulated SY5Y and prenatally stressed female offspring through Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *J Affect Disord*, 2021, 294: 189-199.
- [51] Choi E M, Suh K S, Rhee S Y, *et al.* Inhibitory effect of paeoniflorin on methylglyoxal-mediated oxidative stress in osteoblastic MC3T3-E1 cells [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(10): 1170-1177.
- [52] Gill S S, Tuteja N. Reactive oxygen species and

- antioxidant machinery in abiotic stress tolerance in crop plants [J]. *Plant Physiol Biochem*, 2010, 48(12): 909-930.
- [53] Gong X, Tan Z J, Xu H H, *et al.* Paeoniflorin attenuates oxidative stress and inflammation in Parkinson's disease by activating the HSF1-NRF1 axis [J]. *Am J Chin Med*, 2024, 52(7): 2131-2159.
- [54] Frescas D, Valenti L, Accili D. Nuclear trapping of the forkhead transcription factor FoxO1 via Sirt-dependent deacetylation promotes expression of glucogenetic genes [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(21): 20589-20595.
- [55] Lu C X, Gao C, Wei J W, *et al.* SIRT1-FOXOs signaling pathway: A potential target for attenuating cardiomyopathy [J]. *Cell Signal*, 2024, 124: 111409.
- [56] Wang S J, Jia D, Lu H M, *et al.* Paeoniflorin improves myocardial injury via p38 MAPK/NF-KB p65 inhibition in lipopolysaccharide-induced mouse [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(18): 1449.
- [57] Yang X W, Li X, Zhu Y B, *et al.* Paeoniflorin upregulates mitochondrial thioredoxin of schwann cells to improve diabetic peripheral neuropathy indicated by 4D label-free quantitative proteomics [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 4775645.
- [58] 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.
- [59] Kim T W. Paeoniflorin induces ER stress-mediated apoptotic cell death by generating Nox4-derived ROS under radiation in gastric cancer [J]. *Nutrients*, 2023, 15(24): 5092.
- [60] Zhu X, Wang K, Zhou F F, *et al.* Paeoniflorin attenuates atRAL-induced oxidative stress, mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress in retinal pigment epithelial cells via triggering Ca^{2+} /CaMKII-dependent activation of AMPK [J]. *Arch Pharm Res*, 2018, 41(10): 1009-1018.
- [61] Cao Y W, Xiong J L, Guan X P, *et al.* Paeoniflorin suppresses kidney inflammation by regulating macrophage polarization via KLF4-mediated mitophagy [J]. *Phytomedicine*, 2023, 116: 154901.
- [62] Li Y Y, Yin S J, Chen X L, *et al.* The inhibitory effect of paeoniflorin on reactive oxygen species alleviates the activation of NF- κ B and MAPK signalling pathways in macrophages [J]. *Microbiology*, 2022, doi:10.1099/mic.0.001210.
- [63] Reuter S, Gupta S C, Chaturvedi M M, *et al.* Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? [J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 49(11): 1603-1616.
- [64] Clementi E, Brown G C, Feelisch M, *et al.* Persistent inhibition of cell respiration by nitric oxide: Crucial role of S-nitrosylation of mitochondrial complex I and protective action of glutathione [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(13): 7631-7636.
- [65] Liu L, Qiu X J, He S N, *et al.* Effect of paeoniflorin on oxidative stress and energy metabolism in mice with lipopolysaccharide (LPS)-induced brain injury [J]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2015, 40(14): 2871-2875.
- [66] Chen S S, Li Q L, Shi H J, *et al.* New insights into the role of mitochondrial dynamics in oxidative stress-induced diseases [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 178: 117084.
- [67] 朱晏伯, 李潇, 朱筋悦, 等. 芍药苷对高糖环境下雪旺细胞线粒体动力学的影响 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2022, 30(3): 214-220.
- [68] Li Q, Wu J, Huang J W, *et al.* Paeoniflorin ameliorates skeletal muscle atrophy in chronic kidney disease via AMPK/SIRT1/PGC-1 α -mediated oxidative stress and mitochondrial dysfunction [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 859723.
- [69] Carter D S, Harrison A J, Falenski K W, *et al.* Long-term decrease in calbindin-D28K expression in the hippocampus of epileptic rats following pilocarpine-induced status epilepticus [J]. *Epilepsy Res*, 2008, 79(2/3): 213-223.
- [70] Zhang Y Q, Qiao L F, Xu W, *et al.* Paeoniflorin attenuates cerebral ischemia-induced injury by regulating Ca^{2+} /CaMKII/CREB signaling pathway [J]. *Molecules*, 2017, 22(3): 359.
- [71] Song C H, Wang J Q, Gao D M, *et al.* Paeoniflorin, the main active ingredient of Shuyu capsule, inhibits Cav1.2 and regulates calmodulin/calmodulin-dependent protein kinase II signalling [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 8459287.
- [72] 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.
- [73] Choi D W, Koh J Y, Peters S. Pharmacology of glutamate neurotoxicity in cortical cell culture: Attenuation by NMDA antagonists [J]. *J Neurosci*, 1988, 8(1): 185-196.
- [74] Huang Z, Huang P L, Panahian N, *et al.* Effects of cerebral ischemia in mice deficient in neuronal nitric oxide synthase [J]. *Science*, 1994, 265(5180): 1883-1885.
- [75] Sattler R, Xiong Z, Lu W Y, *et al.* Specific coupling of NMDA receptor activation to nitric oxide neurotoxicity by PSD-95 protein [J]. *Science*, 1999, 284(5421): 1845-1848.
- [76] Petzold G C, Scheibe F, Braun J S, *et al.* Nitric oxide modulates calcium entry through P/Q-type calcium channels and N-methyl-D-aspartate receptors in rat cortical neurons [J]. *Brain Res*, 2005, 1063(1): 9-14.
- [77] Lu S C. Regulation of glutathione synthesis [J]. *Mol Aspects Med*, 2009, 30(1/2): 42-59.
- [78] Smeyne M, Smeyne R J. Glutathione metabolism and Parkinson's disease [J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 62:

- 13-25.
- [79] Tao Y E, Wen Z H, Song Y Q, *et al.* Paeoniflorin attenuates hepatic ischemia/reperfusion injury via anti-oxidative, anti-inflammatory and anti-apoptotic pathways [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(1): 263-268.
- [80] Huang Y, Wang J S, Yang L, *et al.* Paeoniflorin ameliorates glycemic variability-induced oxidative stress and platelet activation in HUVECs and DM rats [J]. *RSC Adv*, 2020, 10(69): 42605-42612.
- [81] Cameron R B, Peterson Y K, Beeson C C, *et al.* Structural and pharmacological basis for the induction of mitochondrial biogenesis by formoterol but not clenbuterol [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 10578.
- [82] Park K S, Kim H, Kim H J, *et al.* Paeoniflorin alleviates skeletal muscle atrophy in ovariectomized mice through the ER α /NRF1 mitochondrial biogenesis pathway [J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(4): 390.
- [83] Popov L D. Mitochondrial biogenesis: An update [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(9): 4892-4899.
- [84] Ling L, Tong J, Zeng L. Paeoniflorin improves acute lung injury in sepsis by activating Nrf2/Keap1 signaling pathway [J]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2020, 51(5): 664-669.
- [85] Yamamoto M, Kensler T W, Motohashi H. The KEAP1-NRF2 system: A thiol-based sensor-effector apparatus for maintaining redox homeostasis [J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(3): 1169-1203.
- [86] Sun J Y, Brand M, Zenke Y, *et al.* Heme regulates the dynamic exchange of Bach1 and NF-E2-related factors in the Maf transcription factor network [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(6): 1461-1466.
- [87] Poss K D, Tonegawa S. Reduced stress defense in heme oxygenase 1-deficient cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94(20): 10925-10930.
- [88] Zhong S Z, ma S P, Hong Z Y. Peoniflorin activates Nrf2/ARE pathway to alleviate the A β (1-42)-induced hippocampal neuron injury in rats [J]. *Yao Xue Xue Bao*, 2013, 48(8): 1353-1357.
- [89] Yuan J P, Zhu P Y, Sun Y Z, *et al.* Paeoniflorin regulates RhoA/ROCK1 and Nrf2 pathways in PDLIM1-dependent or independent manners in oxidative stressed melanocytes [J]. *Arch Dermatol Res*, 2024, 316(7): 401.
- [90] Xi H M, Wang Z Q, Li M H, *et al.* Paeoniflorin promotes ovarian development in mice by activating mitophagy and preventing oxidative stress [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(15): 8355.
- [91] Chen L S, Wei S Z, Liu H H, *et al.* Paeoniflorin protects against ANIT-induced cholestatic liver injury in rats via the activation of SIRT1-FXR signaling pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 8479868.
- [92] Ma X, Zhao Y L, Zhu Y, *et al.* *Paeonia lactiflora* Pall. protects against ANIT-induced cholestasis by activating Nrf2 via PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 5061-5074.
- [93] Salazar M, Rojo A I, Velasco D, *et al.* Glycogen synthase kinase-3 β inhibits the xenobiotic and antioxidant cell response by direct phosphorylation and nuclear exclusion of the transcription factor Nrf2 [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(21): 14841-14851.
- [94] Liao S, Wu J N, Liu R M, *et al.* A novel compound DBZ ameliorates neuroinflammation in LPS-stimulated microglia and ischemic stroke rats: Role of Akt(Ser473)/GSK3 β (Ser9)-mediated Nrf2 activation [J]. *Redox Biol*, 2020, 36: 101644.
- [95] Rada P, Rojo A I, Evrard-Todeschi N, *et al.* Structural and functional characterization of Nrf2 degradation by the glycogen synthase kinase 3/ β -TrCP axis [J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(17): 3486-3499.
- [96] Wang D, Wong H K, Feng Y B, *et al.* Paeoniflorin, a natural neuroprotective agent, modulates multiple anti-apoptotic and pro-apoptotic pathways in differentiated PC12 cells [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2013, 33(4): 521-529.
- [97] 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.
- [98] Yang L Y, Liu S Y, Mu S, *et al.* Paeoniflorin attenuates dexamethasone-induced apoptosis of osteoblast cells and promotes bone formation via regulating AKT/mTOR/autophagy signaling pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 6623464.
- [99] Ji Y Q, Ning Z P. Paeoniflorin inhibits atrial fibrosis and atrial fibrillation in angiotensin II-infused mice through the PI3K-Akt pathway [J]. *Dose Response*, 2024, 22(4): 15593258241277919.
- [100] Yang J H, Yan Y, Liu H B, *et al.* Protective effects of acteoside against X-ray-induced damage in human skin fibroblasts [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(2): 2301-2306.
- [101] Li C R, Zhou Z, Zhu D, *et al.* Protective effect of paeoniflorin on irradiation-induced cell damage involved in modulation of reactive oxygen species and the mitogen-activated protein kinases [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, 39(2): 426-438.
- [102] Yu X Y, Fan Z M, Han Y C, *et al.* Paeoniflorin reduces neomycin-induced ototoxicity in hair cells by suppression of reactive oxygen species generation and extracellularly regulated kinase signalization [J]. *Toxicol Lett*, 2018, 285: 9-19.
- [103] Xie W K, Yu W Z, Zhao M, *et al.* Protective effect of paeoniflorin against oxidative stress in human retinal pigment epithelium *in vitro* [J]. *Mol Vis*, 2011, 17: 3512-3522.
- [104] Fan X W, Wu J T, Yang H T, *et al.* Paeoniflorin blocks the

- proliferation of vascular smooth muscle cells induced by platelet-derived growth factor-BB through ROS mediated ERK1/2 and p38 signaling pathways [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 1676-1682.
- [105] Li Y B, Deng X Y, Hu Q C, *et al.* *Paeonia lactiflora* Pall. ameliorates acetaminophen-induced oxidative stress and apoptosis via inhibiting the PKC-ERK pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 329: 118107.
- [106] Yan W W, Li G H, Zhao J J, *et al.* Mechanism of paeoniflorin inhibiting apoptosis of hippocampal neurons of rats induced by lead acetate [J]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*, 2022, 40(3): 170-176.
- [107] Chen Y P, Liu K H, Zhang J W, *et al.* C-Jun NH₂-terminal protein kinase phosphorylates the Nrf2-ECH homology 6 domain of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 and downregulates cytoprotective genes in acetaminophen-induced liver injury in mice [J]. *Hepatology*, 2020, 71(5): 1787-1801.
- [108] Kong L W, Wang S S, Wu X, *et al.* Paeoniflorin attenuates ultraviolet B-induced apoptosis in human keratinocytes by inhibiting the ROS-p38-p53 pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(4): 3553-3558.
- [109] Zhou F, Liu X M, Gao L, *et al.* HIV-1 Tat enhances purinergic P2Y₄ receptor signaling to mediate inflammatory cytokine production and neuronal damage via PI3K/Akt and ERK MAPK pathways [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 71.
- [110] 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.
- [111] van Uden P, Kenneth N S, Rocha S. Regulation of hypoxia-inducible factor-1 α by NF-kappaB [J]. *Biochem J*, 2008, 412(3): 477-484.
- [112] Hong Z Y, Zhang X Z, Zhang T J, *et al.* The ROS/GRK2/HIF-1 α /NLRP3 pathway mediates pyroptosis of fibroblast-like synoviocytes and the regulation of monomer derivatives of paeoniflorin [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 4566851.
- [113] Zhao Y L, Ma X, Wang J B, *et al.* Paeoniflorin alleviates liver fibrosis by inhibiting HIF-1 α through mTOR-dependent pathway [J]. *Fitoterapia*, 2014, 99: 318-327.
- [114] Ji Q L, Yang L N, Zhou J, *et al.* Protective effects of paeoniflorin against cobalt chloride-induced apoptosis of endothelial cells via HIF-1 α pathway [J]. *Toxicol In Vitro*, 2012, 26(3): 455-461.
- [115] Yang Y B, Li T Y, Li Z B, *et al.* Role of mitophagy in cardiovascular disease [J]. *Aging Dis*, 2020, 11(2): 419-437.
- [116] Chen X C, Sun T, Qi Y X, *et al.* Paeoniflorin ameliorates reperfusion injury in H9C2 cells through SIRT1-PINK1/parkin-mediated mitochondrial autophagy [J]. *Mol Immunol*, 2025, 177: 32-43.
- [117] Sun R J, Liu J, Yu M Y, *et al.* Paeoniflorin ameliorates BiPN by reducing IL6 levels and regulating PARKIN-mediated mitochondrial autophagy [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 2241-2259.
- [118] Jiang T, Harder B, Rojo de la Vega M, *et al.* p62 links autophagy and Nrf2 signaling [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 88(Pt B): 199-204.
- [119] Komatsu M, Kurokawa H, Waguri S, *et al.* The selective autophagy substrate p62 activates the stress responsive transcription factor Nrf2 through inactivation of Keap1 [J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(3): 213-223.
- [120] Wen J, Xu B, Sun Y C, *et al.* Paeoniflorin protects against intestinal ischemia/reperfusion by activating LKB1/AMPK and promoting autophagy [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 146: 104308.
- [121] Deng X Y, Li Y B, Chen Y, *et al.* Paeoniflorin protects hepatocytes from APAP-induced damage through launching autophagy via the MAPK/mTOR signaling pathway [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2024, 29(1): 119.
- [122] Yu X Y, Man R J, Li Y N, *et al.* Paeoniflorin protects spiral ganglion neurons from cisplatin-induced ototoxicity: Possible relation to PINK1/BAD pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(8): 5098-5107.
- [123] Yang W S, SriRamaratnam R, Welsch M E, *et al.* Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4 [J]. *Cell*, 2014, 156(1/2): 317-331.
- [124] Zhi S M, Cui Y, Liu Y, *et al.* Paeoniflorin suppresses ferroptosis after traumatic brain injury by antagonizing P53 acetylation [J]. *Phytomedicine*, 2024, 133: 155940.
- [125] Ma L J, Liu X Q, Zhang M Y, *et al.* Paeoniflorin alleviates ischemia/reperfusion induced acute kidney injury by inhibiting Slc7a11-mediated ferroptosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 116: 109754.
- [126] Yang Y J, Ma Y, Li Q M, *et al.* STAT6 inhibits ferroptosis and alleviates acute lung injury via regulating P53/SLC7A11 pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(6): 530.
- [127] Zhao P, Yin S S, Qiu Y L, *et al.* Ferroptosis and pyroptosis are connected through autophagy: A new perspective of overcoming drug resistance [J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 23.
- [128] Pivovarov N B, Nguyen H V, Winters C A, *et al.* Excitotoxic calcium overload in a subpopulation of mitochondria triggers delayed death in hippocampal neurons [J]. *J Neurosci*, 2004, 24(24): 5611-5622.
- [129] Shao Q R, Li J Z, Huang X O, *et al.* Protective effects of paeoniflorin on acrolein-induced apoptosis in H9c2 cardiomyocytes [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2020, 33(4): 1585-1592.
- [130] Jiang J T, Dong C J, Zhai L, *et al.* Paeoniflorin suppresses TBHP-induced oxidative stress and apoptosis in human umbilical vein endothelial cells via the Nrf2/HO-1 signaling pathway and improves skin flap survival [J].

- Front Pharmacol*, 2021, 12: 735530.
- [131] Abd El-Aal N F, Hamza R S, Harb O. Paeoniflorin targets apoptosis and ameliorates fibrosis in murine schistosomiasis mansoni: A novel insight [J]. *Exp Parasitol*, 2017, 183: 23-32.
- [132] He Z Q, Huan P F, Wang L, *et al.* Paeoniflorin ameliorates cognitive impairment in Parkinson's disease via JNK/p53 signaling [J]. *Metab Brain Dis*, 2022, 37(4): 1057-1070.
- [133] Wang H L, Guo M, Wei H D, *et al.* Targeting p53 pathways: Mechanisms, structures, and advances in therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 92.
- [134] Wang X, Su L L, Liu S L, *et al.* Paeoniflorin inhibits the activation of microglia and alleviates depressive behavior by regulating SIRT1-NF- κ B-NLRP3/pyroptosis pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(23): 12543.
- [135] Zhou W T, Zuo H, Qian Y, *et al.* Paeoniflorin attenuates particulate matter-induced acute lung injury by inhibiting oxidative stress and NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis through activation of the Nrf2 signaling pathway [J]. *Chem Biol Interact*, 2024, 395: 111032.
- [136] Song M X, Ruan Q L, Wang D Y. Paeoniflorin alleviates toxicity and accumulation of 6-PPD quinone by activating ACS-22 in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2024, 286: 117226.
- [137] Zhai A L, Zhang Z, Kong X J. Paeoniflorin alleviates H₂O₂-induced oxidative injury through down-regulation of microRNA-135a in HT-22 cells [J]. *Neurochem Res*, 2019, 44(12): 2821-2831.
- [138] Pinky, Anwar S, Neha, *et al.* Paeoniflorin inhibits pyruvate dehydrogenase kinase 3 and promotes BDNF activity by modulating neuronal activity and TNF- α [J]. *Brain Res*, 2025, 1851: 149476.
- [139] Wang C, Yuan J, Zhang L L, *et al.* Pharmacokinetic comparisons of Paeoniflorin and Paeoniflorin-6'-O-benzene sulfonate in rats via different routes of administration [J]. *Xenobiotica*, 2016, 46(12): 1142-1150.
- [140] 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.
- [141] 霍晓光, 王琨, 冯心池, 等. 基于 UPLC-MS/MS 的芍药苷及其代谢产物在大鼠体内药动学研究 [J]. 中草药, 2017, 48(17): 3582-3586.
- [142] Sun S S, Jimu R B, Lema A K, *et al.* A systematic review on the origin, anti-inflammatory effect, mechanism, pharmacokinetics, and toxicity of albiflorin [J]. *Arab J Chem*, 2024, 17(7): 105836.
- [143] He R, Xu Y S, Peng J J, *et al.* The effects of 18 β -glycyrrhetic acid and glycyrrhizin on intestinal absorption of paeoniflorin using the everted rat gut sac model [J]. *J Nat Med*, 2017, 71(1): 198-207.
- [144] Wang D Y, Yang F, Shang W, *et al.* Paeoniflorin-loaded pH-sensitive liposomes alleviate synovial inflammation by altering macrophage polarity via STAT signaling [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101(Pt A): 108310.
- [145] 邱玲, 尹蓉莉, 申宝德, 等. 芍药苷脂质液晶纳米粒制备及体外释放研究 [J]. 中草药, 2015, 46(23): 3495-3499.
- [146] Wu C Y, Li B Y, Zhang Y, *et al.* Intranasal delivery of paeoniflorin nanocrystals for brain targeting [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2020, 15(3): 326-335.
- [147] Xiong S, Li Z J, Liu Y, *et al.* Brain-targeted delivery shuttled by black phosphorus nanostructure to treat Parkinson's disease [J]. *Biomaterials*, 2020, 260: 120339.
- [148] Yang C, Yang S S, Fang S M, *et al.* PLGA nanoparticles enhanced cardio-protection of scutellarin and paeoniflorin against isoproterenol-induced myocardial ischemia in rats [J]. *Int J Pharm*, 2023, 648: 123567.
- [149] Xiao Y F, Wei Q D, Du L X, *et al.* *In vitro* evaluation and *in situ* intestinal absorption characterisation of paeoniflorin nanoparticles in a rat model [J]. *RSC Adv*, 2024, 14(31): 22113-22122.
- [150] Ni J T, Yang M, Zheng X Y, *et al.* Synthesis, antioxidant activity, and molecular docking of novel paeoniflorin derivatives [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2024, 104(3): e14629.
- [151] Yang X Z, Wei W. CP-25, a compound derived from paeoniflorin: Research advance on its pharmacological actions and mechanisms in the treatment of inflammation and immune diseases [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(11): 1387-1394.

[责任编辑 潘明佳]