

芍药苷的药理作用研究进展

周雪儿

黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年10月8日; 录用日期: 2023年10月31日; 发布日期: 2023年11月7日

摘要

芍药苷(paeoniflorin, PF)主要是从毛茛科植物中提取, 是中药白芍和赤芍的主要成分, 是一种易溶于水的白色粉末化合物, 大量研究表明芍药苷具有保护心脑血管、保护神经细胞、抗炎、抗抑郁、免疫调节等多种作用, 目前, 芍药苷很少以单体形式应用于临床治疗。本文对国内近五年芍药苷药理作用文献进行查阅, 从芍药苷的化学特性、提取与测定、药理作用等方面进行综述, 以期芍药苷的临床和开发提供参考。

关键词

芍药苷, 芍药, 抗抑郁, 抗炎, 解痉, 镇痛, 抗肿瘤, 免疫调节

Research Progress on the Pharmacological Effects of Paeoniflorin

Xue'er Zhou

Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Oct. 8th, 2023; accepted: Oct. 31st, 2023; published: Nov. 7th, 2023

Abstract

Paeoniflorin (PF) is mainly extracted from plants in the Ranunculaceae family and is the main component of traditional Chinese medicine, *Paeonia lactiflora* and *Paeonia rubra*. It is a water-soluble white powder compound. A large number of studies have shown that paeoniflorin has various effects such as protecting cardiovascular and cerebrovascular systems, protecting nerve cells, anti-inflammatory, antidepressant, and immune regulation. Currently, paeoniflorin is rarely used as a monomer in clinical treatment. This article reviews literature on the pharmacological effects of paeoniflorin in the past five years in China, including its chemical properties, extraction and de-

termination, pharmacological effects, etc., in order to provide reference for the clinical and development of paeoniflorin.

Keywords

Paeoniflorin, *Paeonia lactiflora*, Anti Depression, Anti Inflammation, Spasmolysis, Analgesia, Anti Tumor, Immunoregulation

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

芍药苷主要是从毛茛科植物中提取，是中药白芍和赤芍的主要成分，是一种易溶于水的白色粉末化合物，大量研究[1]-[6]表明芍药苷具有保护心脑血管、保护神经细胞、抗炎、抗抑郁、免疫调节等多种作用，本文从芍药苷的化学特性、提取与测定、药理作用等方面进行综述，以期芍药苷的临床和开发提供参考。

2. 化学特性

芍药苷的分子式为 $C_{23}H_{28}O_{11}$ ；分子量：482.46。其在酸性条件下稳定，碱性条件下不稳定。芍药苷受温度影响较大，当温度过高时容易发生分解反应。因此芍药苷需保存于低温、碱性条件下。郑世存[7]发现 PF 对不同细胞有不同的毒性反应，而且在有效浓度下毒性很低，对人体不良反应较小，可用于临床药物开发。

3. 提取与测定

芍药苷常用的提取溶剂有乙醇、甲醇、水等。主要提取方法有回流提取法、水煎煮法、超声提取法。此外还有酶法、加速溶剂提取法、超临界流体萃取法和温浸法。

3.1. 回流提取法

学者发现回流提取法所得的芍药苷含量普遍高于超声波提取法。但回流提取法会随着时间增加，芍药苷含量逐渐下降，原因是加热时间长会使芍药苷发生分解。吴悟贤[8]等研究白芍中芍药苷的提取率时发现在酸碱度为 6~7 时，用质量分数为 70% 的乙醇溶液进行回流提取，芍药苷纯度高于 40%。苏婷则通过实验得出结论：选用 12 倍量的 50% 乙醇，每次 1 小时，回流提取 2 次为最佳工艺。乙醇回流提取法的提取率较高，所耗溶剂较少，适用于工业提取，但存在耗时较长、操作复杂的问题。

3.2. 水煎煮法

汤羽[9]依据 PF 溶于水的特点，选用水煎煮法提取，结果显示，在加 8 倍水量煎煮 8 次，每次提取 2 小时的条件下芍药苷提取率较高，具有提取成本低且节约能源的优点。但是，使用水煎煮法提取时，果胶、淀粉、黏液质等水溶性物质也会被提取出来，增加后续操作的难度和复杂性，降低了生产效率。王兆华[10]在研究不同煎煮时间对白芍成分影响的实验中，发现随着煎煮时间的增加，芍药苷含量逐渐升高，当到 60 min 时，其含量无明显变化，说明其在煎煮提取过程中热稳定性较高。

3.3. 超声提取法

与前两者相比, 超声提取法具有提取时间短、操作效率高、重复性好等优点。张娟[11]考察不同提取方法对芍药苷含量的影响, 结果超声时间为 30 min, 70%乙醇对芍药苷的提取率较高, 超声提取法优于回流提取法。于定荣[12]等对比四种不同提取方法对芍药苷的含量影响, 研究表明芍药苷提取使用的溶剂中, 得到芍药苷含量最高的为 50%乙醇超声提取, 最低的为水提取。田桦[13]采用超声波提取法, 研究不同因素对芍药苷提取率的影响, 实验结果得到的最佳条件为: 提取时间为 40 min, 溶剂体积比 90%, 料液比 1:5, 提取功率为 100 kHz。

3.4. 其他方法

酶法的提取率较高, 具有安全无污染、损耗低等优点。张瑜实验发现酶法对芍药苷提取率高于传统的回流提取及亚临界水法提取, 纤维素酶和果胶酶提取率分别高达 2.76%和 2.62% [14]。加速溶剂提取法和超临界流体萃取法作为新的提取技术, 不适合芍药苷这种极性较大的成分, 且超临界流体提取温度较低, 不利于芍药苷的溶出, 故提取率较低[15]。白芍中有羟基芍药苷、苯甲酰芍药苷、白芍苷等芍药苷的衍生物, 在温浸过程中会逐步转变为芍药苷, 故浸润后芍药苷含量会高于原药材, 马冰[15]在研究芍药苷五种提取方法的提取效果时, 发现温浸法提取率最高(1.866 mg·g⁻¹), 且方法简单、成本较低。浸润时间太长, 芍药苷中的酯键、苷键会转变成其他分子, 导致芍药苷提取率降低, 有研究表明浸润最佳时间为 12 h。

4. 药理作用

4.1. 对心脑血管系统的作用

大脑是身体代谢最活跃的器官之一, 对血液和能量需求量较高, 但脑内没有储存血液和能量的地方, 完全依赖血液中的氧气和葡萄糖来供给其活动, 如果大脑缺血, 脑细胞供能受到阻碍, 出现感觉功能异常、运动神经失灵、意识障碍。脑水肿是缺血性脑损伤的后果之一, 水肿的脑组织又能进一步加重脑缺血。孙蓉[16]观察芍药苷对局灶性缺血再灌注损伤模型大鼠的影响, 结果发现, 芍药苷通过减轻缺血区脑组织水肿而明显降低脑含水量, 增加大脑局部血量, 改善血脑屏障通透性, 因而对缺血性脑损伤具有保护作用。此外, 芍药苷在改善脑缺血过程中, 可能有腺苷受体参与。腺苷作为遍布人体的内源性物质, 在机体出现炎症反应时, 会被释放出来激活腺苷受体, 从而产生抑制疼痛作用, 研究表明[17], 选择性腺苷 A1 受体拮抗剂可以逆转 PF 对脑缺血损伤的保护作用, 说明 PF 在改善脑缺血过程中有腺苷受体参与其中。刘庆亮[18]用高、低剂量的 PF 干预心肌缺血 - 再灌注损伤(MIRI)模型大鼠, 实验发现 PF 能升高血清中心肌酶的活性, 减少氧化损伤, 保护心肌细胞, 通过调节 Nrf-2/TXNIP/NLRP-3 信号通路来改善心肌损伤。

4.2. 对中枢神经系统的作用

芍药苷具有神经保护的作用, 王蕾[1]等人发现芍药苷对各类神经元损伤具有神经保护作用, 此外芍药苷还能通过抑制氧化应激反应、抑制神经元细胞凋亡、抑制神经炎症等来保护神经。孙蓉[19]等人研究芍药苷对小鼠学习记忆能力影响, 结果发现芍药苷对小鼠学习记忆能力具有明显改善作用, 对东莨菪碱、亚硝酸钠、乙醇分别所致小鼠的记忆形成障碍、记忆巩固障碍和记忆再现障碍均有不同程度的改善。有研究表明[20], PF 可以降低糖尿病大鼠血糖并抑制胶质细胞的活化、增强视网膜中谷氨酸转运体的表达, 对糖尿病大鼠神经细胞具有保护作用。但敏[21]用血管内穿孔法来制作蛛网膜下腔出血(SAH)大鼠模型, 分为假手术组、SAH 组及芍药苷高、低剂量组, 与 SAH 组相比, PF 高、低剂量组均可减少 SAH 大鼠脑

组织积血、减轻神经损伤，其机制与抑制 NLR 家族 Pyrin 域蛋白 3 表达，并对炎性细胞浸润有关。

4.3. 抗炎、镇痛作用

刘琦[22]在实验中用 3%葡聚糖硫酸钠(DSS)制造溃疡性结肠炎(UC)模型,用 25 mg·kg⁻¹ PF 灌胃给药,检测出 PF 看明显改善 UC 小鼠体重和脾脏指数,减轻巨噬细胞在肠系膜及结肠组织中浸润,并抑制 NLRP3 炎症小体和细胞因子的释放。陈春[23]在研究 PF 对急性盆腔炎大鼠子宫的作用时,发现不同剂量的 PF 干预下,大鼠子宫炎症明显减轻,其中高剂量组效果最为显著,和罗红霉素组无统计学差异(均 P > 0.05),说明 PF 对急性盆腔炎大鼠具有显著的抗炎作用,此外检测发现 PF 组中 Toll 样受体 4 (TLR4)和核因子 κ B (NF- κ B)的含量降低,推测 PF 通过抑制大鼠子宫中 TLR4 和 NF- κ B 的表达而发挥抗炎作用。吴丽[24]通过实验发现,高中低三组剂量(20 mg/kg、40 mg/kg、80 mg/kg)的芍药苷均可升高大脑皮层中 β -内啡肽(β -EP)水平,并减少小鼠扭体次数,推测 PF 是白芍和赤芍发挥镇痛作用的共同成分,作用机制可能是通过降低前列腺素 E2 (PEG2)的含量,减少痛觉感受器的敏感性而降低痛觉,同时升高 β -EP 水平来抑制疼痛感受器的兴奋,从而达到镇痛作用。

4.4. 解痉作用

PF 的解痉作用通过抑制副交感神经兴奋,降低平滑肌张力,减少细胞 Ca²⁺内流从而达到抑制其运动的作用。临床中,白芍和赤芍均可治疗痛经,而研究发现芍药苷和芍药内酯苷是发挥解痉镇痛作用的主要成分,吴丽[25]在探究这两者对原发性痛经小鼠的解痉作用时发现,两者均可降低子宫内前列腺素 F2 α (PGF2 α)的含量,减轻由 PGF2 α 引起的子宫痉挛,从而发挥解痉镇痛作用。此外,PF 发挥解痉作用机制也可能与调节 Ca²⁺和 NO 水平有关。雒建瑞[26]通过实验发现 PF 对家兔离体 Oddi 括约肌具有舒张作用,其机制可能是抑制 SO 细胞内质网上钙离子通道的开放,从而阻断内钙的释放,达到舒张 SO 细胞。有研究证明[27],PF 舒张 Oddi 括约肌可以促进胆汁、胰液的排泄,并降低胰腺泡的损害,从而减缓急性胰腺炎的病情。

4.5. 免疫调节作用

PF 的免疫调节作用来源于它能和淋巴细胞、细胞因子、树突细胞(DC)等多种免疫介质互相调节。树突细胞(DC)是人体免疫系统的一种抗原呈递细胞,可以直接激活抗原 T 细胞,在适应性免疫应答过程中起着重要作用。张晗[28]研究结果显示,PF 通过抑制不成熟 DC 表面刺激分子的表达,从而抑制 DC 的吞噬功能,减弱免疫应答反应。此外,PF 还被用于多种免疫疾病的临床治疗,如类风湿性关节炎(RA)、强直性脊柱炎(AS)、银屑病、干燥综合征等。有研究表示[29],PF 可降低类风湿性关节炎小鼠模型中炎症因子(TNF- α 和 IL6)含量,且浓度升高,抑制作用越强,说明 PGF 对类风湿性关节炎具有明显治疗作用。缪成贵[30]用 PF 干预佐剂性关节炎(AA)大鼠,结果表明,PF 可抑制大鼠关节滑膜成纤维样滑膜细胞(FLS)的增殖,并增强细胞凋亡因子 Bax、Caspase3 表达,并抑制抗凋亡因子 Bcl-2 表达,推测 PF 通过诱导 FLS 凋亡,从而减缓 AA 大鼠病理发展。

4.6. 抗肿瘤作用

肿瘤是机体细胞异常增生所形成的一类疾病,研究表明 PF 对肝癌、结直肠癌、肺癌、子宫内膜癌等多种癌症具有抑制肿瘤细胞增生的作用。PF 通过作用于多种细胞通路、多个靶点,从而抑制肿瘤细胞增殖、迁移,促进其凋亡,结束细胞周期进程。Yue M [31]等发现 PF 能抑制肠癌细胞 G0/G1 期的细胞生长,阻断细胞周期进程,从而起到抗肿瘤作用,作用机制可能与下调 FoxM1 转录因子的表达有关。陈刚领[32]用 PF 干预 Lewis 肺癌移植瘤小鼠模型,发现其能抑制模型小鼠肿瘤的生长和肺转移,且抑瘤率高于环磷

酰胺组。王昌高[33]在研究 PF 对肝癌 HepG2 细胞作用时,发现 PF 高低剂量组细胞的增殖、迁移能力明显下降,说明 PF 肝癌 HepG2 细胞的转移和侵袭有显著抑制作用,机制可能与下调信号转导通路蛋白的表达有关。李燕[34]发现 PF 可以显著抑制肺癌细胞克隆,浓度越高,抑制作用越强。PF 通过调节 Hippo 信号通路,改善细胞缺氧状态,从而诱导肺癌细胞凋亡。

4.7. 抗抑郁作用

抑郁是一种情绪障碍,伴有情绪低沉、思维迟缓、无价值感、无欣快感等特征,焦虑和抑郁常伴发,成为抑郁症发病的主要特点。抑郁症对患者身心健康都会产生危害,严重影响患病者的生活质量。有研究表明[35],白芍提取物对皮质酮诱导的 PC12 细胞损伤有保护作用,并能显著改善小鼠抑郁行为,对提取物成分进一步鉴定发现,PF 为代表的单萜类其主要成分。谢晓燕[36]等人通过实验发现 PF 能减轻大鼠机械痛敏和热痛敏,其能再增加海马内源性神经营养因子表达,从而对抗大鼠抑郁。芍药内酯苷是芍药苷的同分异构体,其含量比芍药苷低,研究发现两者抗抑郁作用相似,吴丽[37]等人采用小鼠悬尾模型,研究芍药苷和芍药内酯苷的抗抑郁作用机制,发现两者均能下调小鼠大脑皮质中 NO、cGMP 水平,减少神经毒性和神经坏坏死,从而对抗小鼠抑郁。

4.8. 抗氧化作用

大量研究表明,芍药苷是一种良好的抗氧化剂,其抗氧化机制与抑制氧化亢进、改善线粒体功能、增强抗氧化功能、抑制/活化相关信号通路有关[38] [39] [40]。刘玲[41] [42]研究发现芍药苷对 A β 25-35 诱导的细胞损伤和脂多糖(LPS)诱导的脑损伤都有一定保护作用,推测其保护作用可能通过降低过氧化产物 MDA,升高超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性来实现。此外,芍药苷能提高对 LPS 诱导的脑损伤中琥珀酸脱氢酶(SDH)的活性,增强线粒体产能,调节细胞内 Ca²⁺水平。神经母细胞瘤是儿童常见的颅外肿瘤,其中婴幼儿占比较大,人神经母细胞瘤(SH-SY5Y)来源于脑神经母细胞瘤,郭春燕[43]通过实验发现,芍药苷能明显降低过氧化氢诱导的 SH-SY5Y 细胞毒性,其对 SH-SY5Y 细胞损伤的保护机制通过清除细胞内活性氧、抑制细胞凋亡通路和降低 DNA 氧化损伤来实现。研究发现[39] PF 对糖尿病性脑病有一定改善,糖尿病患者体内氧化应激反应受高糖环境而增强,从而产生大量活性氧自由基,对神经细胞产生损伤,PF 可以通过增强抗氧化酶活性并抑制活性氧表达,从而保护神经皮质损伤。

4.9. 补血作用

郭平[44]实验发现芍药苷对放射性诱导的血虚证小鼠具有补血作用,经 3.5Gy⁶⁰Co γ 射线辐射的小鼠,其外周血细胞数量显著下降,骨髓细胞占比降低,而 PF 干预可显著增加外周血白细胞数量、骨髓 Epo 和 G-CSF 表达。随后他使用相同模型,发现 PF 对骨髓细胞多个蛋白质靶点都有调控作用、能上调白介素-6、白介素-4、白介素-7 受体。推测芍药苷通过干预骨髓蛋白质表达,促进骨髓造血母细胞增殖分化,从而达到补血作用[45] [46]。环磷酰胺是一种免疫抑制剂,通过破坏 DNA 的结构、抑制 DNA 复制和蛋白质合成,影响免疫功能,常被用于制作免疫功能低下的动物模型。朱映黎[47]通过实验发现 PF 对环磷酰胺所致血虚小鼠具有一定补血作用,环磷酰胺诱导小鼠血虚模型,白细胞数、胸腺指数、GM-CSF 及 G-CSF 明显降低,发现 PF 干预后明显升高白细胞数、细胞因子 GM-CSF 及 G-CSF,推测 PF 补血机制通过调节细胞因子变化,增加外周中性粒细胞分泌,从而增强造血功能。

5. 其他作用

研究表明,PF 还有改善睡眠、抗衰老、抑制黑色素沉着等作用[48]。李越峰[49]分别用白芍冻干粉和 PF 灌胃给药 Wistar 大鼠,用 HPLC 法测定血清和脑脊液中移行成分,分析得出 PF 能增加脑脊液中内源

性物质的分泌从而促进睡眠。随着年龄增加,机体的生理机能减退,代谢缓慢,一方面糖原储存减少,另一方面机体对疾病的抵抗能力下降,这种生理性减退伴随病理性改变的过程,称为衰老。研究发现[50],PF能通过改变血脑屏障通透性、降低神经损伤、增强记忆能力、清除自由基及抗氧化反应达到抗衰作用。刘晓英[51]等研究发现PF对UVB诱导的小鼠色素沉着具有改善作用,可能是通过抑制旁分泌因子的表达来调控黑色素合成相关靶点的表达,从而减轻色素沉着。

6. 小结

芍药苷是芍药的主要活性单体,具有保护心脑血管、保护神经细胞、抗炎、抗抑郁、免疫调节等多种作用。芍药苷对热不稳定且口服生物利用率较低,如何在保证药效的前提下增加其稳定性和生物利用率成为亟待解决的问题。有研究者[52][53]通过药物配伍可以提高芍药苷经皮吸收率和药效活性,也有学者通过改变其结构并制备新的剂型来提高利用率。此外,现在研究主要集中在单个作用的信号通路和靶点,对于多个作用之间涉及的信号通路和靶点尚不明确,关于芍药苷解痉作用机制的实验较少,仍需进一步研究。综上所述,芍药苷是一种具有治疗多种疾病的重要药物,其临床研究和应用都需要进一步开发利用,后续研究可以从加强临床的试验、深入分子机制研究和提高其生物利用率这三方面进行探索,以期治疗老年痴呆、癌症、抑郁症等疾病提供新的理论依据。

参考文献

- [1] 王蕾, 郑昌吉, 崔然吉. 芍药苷作为抗抑郁药的神经保护作用机制[J]. 人参研究, 2023, 35(1): 29-31.
- [2] 雷超芳, 陈志刚, 刘玥芸, 等. 芍药苷治疗神经系统疾病药理作用研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(4): 1697-1701.
- [3] 胡春艳, 郭欣, 刘雪玲, 等. 基于蛋白组学探讨丹皮酚和芍药苷配伍抗心肌缺血损伤的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(15): 3943-3948.
- [4] 李玉龙, 闫春英, 吕顺菲, 等. 芍药苷对溃疡性结肠炎大鼠肠道屏障功能和 ERK 信号通路的影响[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(15): 2829-2835.
- [5] 汤迎凯, 褚小磊, 王天宏, 等. 芍药苷在自身免疫性疾病治疗中的应用进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2022, 38(12): 1143-1150.
- [6] 王安丽, 朱启金, 吴永贵, 等. 芍药苷抑制 NLRP3 炎症小体通路对 db/db 小鼠肝脏炎症和纤维化的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2022, 57(11): 1687-1693.
- [7] 郑世存, 李晓宇, 欧阳兵, 等. 芍药苷药理作用研究新进展[J]. 中国药物警戒, 2012, 9(2): 100-103.
- [8] 吴悟贤, 李生才, 牛之猛. 正交试验法优选白芍中芍药苷的提取工艺研究[J]. 时珍国医国药, 2003(7): 392-393.
- [9] 汤羽, 梁海燕. 赤芍中芍药苷的提取方法研究[J]. 黑龙江医药, 2007(2): 137-138.
- [10] 王兆华, 张大军. 煎煮时间对白芍 6 种成分含量影响的研究[J]. 山东化工, 2021, 50(9): 15-17.
- [11] 张娟, 刘美, 肖炯昌, 等. 白芍不同提取方法及指纹图谱的研究[J]. 中国现代中药, 2018, 20(12): 1549-1553.
- [12] 于定荣, 顾雪竹, 张村, 等. 白芍中芍药苷提取工艺的对比研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(15): 49-51.
- [13] 田桦, 张大伟, 王惠娟. 正交设计法优化芍药苷的超声提取工艺[J]. 黑龙江医药科学, 2011, 34(5): 37-38.
- [14] 张瑜, 唐志书, 张岗, 等. 白芍中芍药苷提取方法的比较研究[J]. 现代中医药, 2013, 33(1): 84-86+93.
- [15] 马冰, 王晶, 刘春明, 等. 不同提取方法对赤芍中芍药苷含量影响的高效液相色谱法对比研究[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(8): 1820-1822.
- [16] 孙蓉, 吕丽莉, 郭守东, 等. 芍药苷对局灶性脑缺血模型及血脑屏障的影响[J]. 哈尔滨商业大学学报(自然科学版), 2005(4): 405-410.
- [17] 王冰, 孙义. 芍药苷镇痛机制的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(72): 239-240.
- [18] 刘庆亮, 杨自生, 曹保江. 芍药苷预处理对大鼠心肌缺血-再灌注损伤氧化应激的保护作用及对 Nrf-2/TXNIP/NLRP-3 信号通路的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2023, 15(3): 352-356.

- [19] 孙蓉, 吕丽莉, 刘国卿. 芍药苷对小鼠学习记忆能力的影响[J]. 中药药理与临床, 2006(1): 23-25.
- [20] 张博, 李凤君, 左中夫. 芍药苷对糖尿病大鼠视网膜 Müller 细胞的保护作用[J]. 中国中医眼科杂志, 2019, 29(1): 5-9.
- [21] 但敏, 陈理. 芍药苷对蛛网膜下腔出血早期脑损伤大鼠 NLRP3 炎症小体表达的影响[J]. 卒中与神经疾病, 2023, 30(2): 154-164+174.
- [22] 刘琦, 罗霞, 罗爽, 等. 芍药苷通过抑制 NLRP3 炎症小体治疗溃疡性结肠炎小鼠的研究[J]. 中药新药与临床药理, 2018, 29(4): 409-414.
- [23] 陈春, 黄维洁. 芍药苷对急性盆腔炎大鼠子宫组织 Toll 样受体 4/核因子 κ B 信号通路的影响[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(5): 892-896.
- [24] 吴丽, 王丽丽, 费文婷, 等. 芍药苷和芍药内酯苷对小鼠疼痛模型的镇痛作用及对 β -EP、PGE₂ 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(3): 915-918.
- [25] 吴丽, 王丽丽, 侯燕, 等. 芍药苷、芍药内酯苷对原发性痛经模型小鼠的解痉镇痛作用[J]. 环球中医药, 2018, 11(11): 1670-1674.
- [26] 雒建瑞, 王长淼, 傅雷, 等. 芍药甙对家兔离体 Oddi 括约肌肌环收缩活动的影响[J]. 大连医科大学学报, 2009, 31(6): 668-671.
- [27] 诸琦, 夏璐, 沈骏, 等. 芍药甙与生长抑素及其类似物对犬重症急性胰腺炎 Oddi 括约肌影响的比较研究[J]. 胃肠病学, 2005(4): 223-226.
- [28] 张晗, 罗清琼, 朱丽萍, 等. 芍药苷抑制骨髓源性树突状细胞的成熟及功能[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(24): 3015-3018.
- [29] 刘俊彤, 李铁聪, 董丽强, 等. 芍药苷对抗炎反应因子 TNF- α 和 IL6 的作用研究[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(30): 1+6.
- [30] 缪成贵, 周丽丽, 熊友谊, 等. 芍药苷抑制佐剂性关节炎大鼠 FLS 异常增殖[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(12): 1809-1813.
- [31] Yue, M., Li, S., Yan, G., *et al.* (2018) Paeoniflorin Inhibits Cell Growth and Induces Cell Cycle Arrest through Inhibition of FoxM1 in Colorectal Cancer Cells. *Cell Cycle*, 17, 240-249. <https://doi.org/10.1080/15384101.2017.1407892>
- [32] 陈刚领, 苏雪, 林芳珍, 等. 芍药苷对 Lewis 肺癌自发肺转移小鼠的抑瘤作用[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(3): 61-62.
- [33] 王昌高, 韦红, 王裕宣, 等. 芍药苷对肝癌 HepG2 细胞侵袭和迁移作用研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(15): 1625-1628.
- [34] 李燕, 彭亮, 蒋立峰, 等. 芍药苷干预 Hippo 信号通路诱导非小细胞肺癌凋亡的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 1-7.
- [35] 郑大华, 于猛, 金朝, 等. 白芍抗抑郁组分及其化学成分的鉴定[J]. 药学报, 2023, 58(5): 1307-1316.
- [36] 谢晓燕, 张娟, 向勇, 等. 芍药苷可逆转疼痛共病抑郁大鼠海马内脑源性神经营养因子含量的减少[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(12): 181-185+308.
- [37] 吴丽, 王丽丽, 李伟, 等. 芍药苷和芍药内酯苷的抗抑郁作用与 NO/cGMP 信号转导通路的相关性[J]. 世界中医药, 2018, 13(7): 1714-1717+1722.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] 邢迪. 芍药苷通过调节 Keap1/Nrf2/HO-1 通路抑制氧化应激减弱 HK-2 细胞缺氧复氧损伤[D]: [硕士学位论文]. 锦州: 锦州医科大学, 2022.
- [41] 刘玲, 邱相君, 和素娜, 等. 芍药苷对 LPS 脑损伤模型小鼠氧化应激和能量代谢的影响[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(14): 2871-2875.
- [42] 刘玲, 王淑英. 芍药苷对 $A\beta$ (25-35)诱导 PC12 细胞氧化损伤的影响[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(9): 1318-1322.
- [43] 郭春燕, 罗强, 孙黎, 等. 芍药苷对 H₂O₂ 诱导 SH-SY5Y 神经细胞损伤的保护作用[J]. 中草药, 2013, 44(20): 2864-2871.
- [44] 郭平, 王继峰, 王升启. 芍药苷对放射线致血虚证小鼠骨髓 Epo 和 G-CSF 基因表达的影响[J]. 山东中医药大学学报, 2005(3): 236-239.

- [45] 郭平, 郭霞. 芍药苷对辐射致血虚证小鼠骨髓细胞白介素及其受体基因表达的作用[J]. 中药药理与临床, 2009, 25(5): 25-27.
- [46] 郭平, 宋卓彦, 王升启. 芍药苷对辐射致血虚小鼠骨髓蛋白质表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2007(4): 17-19.
- [47] 朱映黎, 王林元, 赵丹萍, 等. 芍药内酯苷、芍药苷对血虚免疫抑制小鼠的补血作用及机制[J]. 北京中医药大学学报, 2016, 39(3): 204-207.
- [48] 朱海莲, 李萍, 张会娜, 等. 芍药苷对黑素细胞氧化损伤分子机制的研究[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(5): 139-142+223.
- [49] 李越峰, 张泽国, 徐福菊, 等. 白芍改善睡眠作用的药效物质基础研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(15): 127-130.
- [50] 金超, 孙璇君, 刘婷婷. 白芍总苷与芍药苷抗衰老作用及其机制研究进展[J]. 医药导报, 2022, 41(3): 355-360.
- [51] 刘晓英, 韩萍, 太美灵, 等. 芍药苷对 UVB 诱导的小鼠色素沉着的改善与调控机制研究[J]. 湖南农业大学学报(自然科学版), 2023, 49(4): 479-485.
- [52] 陈莉, 范晓迪, 白瑞娜, 等. 芍药苷配伍小檗碱对 TNF- α 诱导人脐静脉内皮细胞 NF- κ B/YY1 信号通路的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(1): 72-78.
- [53] 刘丽丽, 殷玉婷, 陈谢谢, 等. 基于组分配伍的马钱子碱与芍药苷经皮给药大鼠体内药代动力学及脑组织分布研究[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(11): 6684-6689.